



Influência do Ângulo Foveal na Detecção do Glaucoma em Retinografias

(Versão Final Após Defesa)

Adilson Gaspar Cassule Pimentel

Dissertação para obtenção do grau de mestre em
Optometria e ciências da visão
(2º ciclo de estudos)

Orientador: Prof. Doutor Ivo Miguel da Fonseca Gravito Soares

Mai de 2025

Declaração de Integridade

Eu, Adilson Gaspar Cassule Pimentel, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição M11397 em Optometria e Ciências da Visão da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 19/05/2025

(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente
assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

Agradecimentos

Agradeço, primeiramente, a Deus, pela força e pela fé renovada a cada dia, e por me conceder a graça de chegar até aqui, superando os desafios deste percurso. Sem Ele, nada disso seria possível.

À minha mãe, Domingas Cassule, expresso minha profunda gratidão pelo amor incondicional, paciência e apoio constantes. Ela foi e sempre será minha maior fonte de motivação, acreditando em mim e incentivando-me nos momentos em que eu mais precisei de força para continuar.

Ao meu orientador, sou profundamente grato pela orientação incansável, pela dedicação e por cada conselho dado ao longo desta caminhada. Seu compromisso e apoio foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho e para o meu crescimento profissional.

Aos meus familiares e amigos, expresso meu mais sincero agradecimento por todas as contribuições, diretas e indiretas, que foram essenciais para a realização deste trabalho.

Resumo

Introdução

O glaucoma é uma das principais causas de cegueira irreversível em todo o mundo, sendo uma doença ocular crônica e progressiva. Recentemente vários estudos avaliaram o impacto do ângulo foveal, também designado por ângulo fóvea-disco (DFA) na detecção do glaucoma em OCT. No entanto, não existem estudos que analisem a influência do DFA na detecção do glaucoma em retinografias.

Objetivo

Este trabalho pretende avaliar a influência do ângulo foveal na detecção do glaucoma em imagens do fundo do olho, utilizando métricas específicas como o rácio escavação-disco ótico vertical (vCDR), regra ISNT (I>S>N>T), bem como suas variantes: regras IST (I>S>T), IS (I>S), e T (em que a borda temporal do anel neuroretiniano é a menor de todas as 4 bordas).

Materiais e Métodos

O estudo realizado é de natureza observacional transversal. Para sua realização, foram analisadas 1670 retinografias obtidas de duas bases de dados públicas: ORIGA e G1020. O ângulo foveal (DFA) é definido pela interseção do eixo horizontal que passa pelo centro do disco ótico e o eixo que une a fóvea e essa posição central do disco ótico. Foi considerado dois tipos de DFA. O primeiro é relativo ao DFA original de cada retinografia, designado por β . Neste ângulo, as medidas são feitas sem a correção do DFA. O segundo é designado por α , com variação angular entre -30° e 20° em passos de 2° , onde 0° representa a medida com a correção exata do DFA. Foi desenvolvido um algoritmo em MATLAB para o cálculo automatizado dos DFA e das métricas vCDR, ISNT e suas variantes, bem como para a criação de gráficos de histogramas, sensibilidade, especificidade, exatidão, F1-Score, curvas ROC com os valores de AUROC e outras análises estatísticas adicionais.

Resultados

Das 1670 retinografias, 907 (699 normais e 208 glaucomatosos) foram selecionadas e analisadas no presente estudo. O ângulo foveal médio destas imagens foi de $-7.6 \pm 3.6^\circ$ (variação: -19.9° a -0.1°). As comparações emparelhadas entre os α e β não revelaram diferenças estatisticamente significativas para o intervalo angular de α de -12° a 0° ($p > 0,05$) para o vCDR, ISNT e suas variantes.

Ao contrário dos resultados obtidos para o vCDR, a regra ISNT e suas variantes apresentaram diferenças nos valores de sensibilidade, especificidade e exatidão entre as diferentes variações angulares de α . No entanto, para as 5 métricas analisadas, os F1-Score dessas métricas não apresentaram variações significativas entre os α , nem entre os α e as medidas realizadas sem correção do DFA (β). Além disso, as comparações dos valores de AUROC obtidos para cada variação angular de α e β não apresentaram diferenças estatisticamente significativas (Teste de DeLong, $p > 0,1$).

Conclusão

O DFA não influencia a detecção do glaucoma por meio das métricas vCDR, ISNT, IST, IS e T em retinografias. Contudo, a sua utilidade no acompanhamento clínico a longo prazo ainda é uma questão em aberto, o que destaca a importância de estudos adicionais para explorar a importância do DFA nesse contexto.

Palavras-chave

Ângulo foveal; Glaucoma; Retinografia; Regra ISNT e variantes; Rácio escavação-disco ótico; Cabeça do nervo ótico

Abstract

Introduction

Glaucoma is one of the leading causes of irreversible blindness worldwide, being a chronic and progressive ocular disease. Recently, several studies have evaluated the impact of the foveal angle, also referred to as the disc-fovea angle (DFA), on the detection of glaucoma using OCT. However, no studies have analyzed the influence of DFA on glaucoma detection in fundus image.

Objective

This study aims to evaluate the influence of the foveal angle on glaucoma detection in fundus images, using specific metrics such as the vertical cup-to-disc ratio (vCDR), the ISNT rule (I>S>N>T), as well as its variants: the IST rule (I>S>T), IS (I>S), and T (where the temporal rim of the neuroretinal rim is the thinnest among the four rims).

Materials and Methods

The study conducted is of a cross-sectional observational nature. A total of 1,670 fundus images from two public databases, ORIGA and G1020, were analyzed. The foveal angle (DFA) is defined as the intersection of the horizontal axis passing through the center of the optic disc and the axis connecting the fovea to the central point of the optic disc. Two types of DFA were considered. The first corresponds to the original DFA of each fundus image, referred to as β . In this case, measurements were taken without correction of the DFA. The second, referred to as α , exhibits angular variation between -30° and 20° in 2° increments, where 0° represents the measurement with DFA correction.

An algorithm was developed in MATLAB for the automated calculation of DFAs and the metrics vCDR, ISNT and its variants. Additionally, the algorithm facilitated the creation of histogram plots, sensitivity, specificity, accuracy, F1-Score, ROC curves with AUROC values, and other supplementary statistical analyses.

Results

Of the 1670 retinographies, 907 (699 normal and 208 glaucomatous) were selected and analyzed in the present study. The mean foveal angle of these images was $-7.6 \pm 3.6^\circ$ (range: -19.9° to -0.1°). Paired comparisons between α and β did not reveal statistically significant differences for the angular interval of α from -12° to 0° ($p > 0.05$) for vCDR, ISNT and its variants..

Contrary to the results obtained for vCDR, the ISNT rule and its variants showed differences in sensitivity, specificity, and accuracy across the different angular variations of α . However, for the 5 metrics analyzed, the F1-scores of these metrics did not show significant variations between the α angles, nor between the α angles and the measurements performed without DFA correction (β). Additionally, comparisons of the AUROC values obtained for each angular variation of α and β did not show statistically significant differences (DeLong's test, $p > 0.1$).

Conclusion

The DFA does not influence the detection of glaucoma through the vCDR, ISNT, IST, IS, and T metrics in fundus images. However, its utility in long-term clinical monitoring remains an open question, highlighting the importance of further studies to explore the role of DFA in this context.

Keywords

Foveal angle; Glaucoma; Retinography; ISNT rule and variants; Cup-to-disc ratio; Optic nerve head

Índice

Declaração de Integridade	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Palavras-chave	viii
Abstract	x
Keywords	xi
Índice	xiii
Lista de Figuras	xvi
Lista de Tabelas	xix
Lista de Acrónimos e Siglas	xxi
1 Introdução	1
1.1 Descrição da retina	1
1.2 Glaucoma	3
1.2.1 Alterações glaucomatosas na cabeça do nervo ótico	4
1.3 Relação entre a posição da fóvea e a cabeça do nervo ótico	6
1.4 Objetivo	8
2 Descrição das Métricas Clínicas	10
2.1 Regra ISNT e suas variantes	10
2.2 Rácio escavação-disco ótico vertical	11
3 Materiais e Métodos	14
3.1 Bases de dados	14
3.2 Ângulo foveal e métricas clínicas	15
3.3 Análise estatística	17
4 Resultados	20
4.1 ISNT e suas variantes	22

4.2 Métrica vCDR	24
5 Discussão	28
6 Conclusão	33
Bibliografia	35

Lista de Figuras

1.1	Retinografia com indicação das principais estruturas anatômicas. (Adaptada de [1])	1
1.2	Cabeça do nervo ótico normal. O círculo verde delimita o DO, enquanto o círculo preto delimita a EO. O espaço entre círculos é o ANR. (Adaptada de [4])	2
1.3	Trajeto das fibras nervosas da retina. A distribuição das fibras respeita a linha imaginária (rafe mediana) que divide a zona superior e inferior. As fibras temporais à posição foveal projetam-se para as partes inferior e superior da CNO. As fibras com origem central projetam-se diretamente na CNO. (Adaptada de [8])	2
1.4	Ilustração dos tipos de alterações glaucomatosas. (Adaptada de [22])	5
1.5	Imagens de tomografia de coerência ótica da lâmina cribosa no glaucoma em a)-c). a) e b) ilustram o deslocamento posterior da lâmina cribosa no pré-operatório e pós-operatório (trabeculectomia). d) mostra o mesmo fundo do olho de c). As setas pretas ilustram os poros da lâmina cribosa. (Adaptada de [24])	5
1.6	Em a), Ainda que o olho rode devido à ciclotorção, o percurso das fibras nervosas permanece constante até à CNO. Em b), variação da posição da fóvea em relação ao centro do DO de 11 olhos diferentes. Em c), constância do percurso dos axônios das células ganglionares da retina ao alcançarem o DO quando se considera o eixo anatômico. (Adaptada de [32])	7
1.7	Representação setorial da CNO (a)). Representação do sistema de referência ortogonal sem correção do eixo fóvea-CNO (b)) e com correção do eixo fóvea-CNO (c)). IN = inferonasal; IT = inferotemporal; N = nasal; SN = supernasal; ST = superotemporal; T = temporal. (Adaptada de [31])	7
2.1	Retinografia com a zona da CNO segmentada. As linhas vermelha, verde, amarela e azul representam a espessura do ANR nas partes inferior, superior, nasal e temporal, respetivamente. (Adaptada de [40])	10
2.2	Representação do vCDR. O diâmetro vertical da EO é representado pela linha verde e o diâmetro vertical do DO é a soma do comprimento da linha verde mais as vermelhas. (Adaptada de [40])	11
3.1	Delimitação do DO e EO em retinografias. A delimitação a vermelho representa a identificação da zona de interesse e o círculo esverdeado representa a delimitação do DO. Em a), imagem com a EO ausente e em b), imagem com a EO presente e delimitada por um círculo preto. (Adaptada de [57])	14
3.2	A ferramenta ORIGA ^{-GT} identifica automaticamente a região de interesse, zona da CNO. A elipse vermelha representa a segmentação do DO e a azul a segmentação da EO. (Adaptada de [40])	15

3.3	Em a), representação do ângulo foveal (DFA). Em b), métrica vCDR considerando o sistema ortogonal e o DFA. Em c), Métrica ISNT e respectivas variantes tendo em conta o sistema ortogonal e o DFA. O I, S, N e T correspondem às margens inferior, superior, nasal e temporal do ANR, respetivamente. As linhas contínuas referem-se ao sistema ortogonal e as interrompidas à consideração do DFA.	16
3.4	Definição do intervalo de rotação das retinografias no cenário de avaliação com correção do DFA. Cada ponto preto representa uma posição da fóvea. A cinzento-claro aparece representado a rotação da vascularização. O z representa a amplitude de α	16
3.5	Em a), imagem da base de dados ORIGA sem anotação e em b), com anotação. As linhas vermelha e verde representam a delimitação do DO e EO, respetivamente. A posição da fóvea (Ponto azul) foi identificada. Neste caso, o β , ou simplesmente DFA, é -4.9° . (Adaptada de [40])	17
4.1	Histograma dos β (DFA calculado no momento da aquisição das retinografias) para sujeitos normais e glaucomatosos. O valor médio dos β é indicado pela linha tracejada. Os β seguem uma distribuição normal (Kolmogorov-Smirnov, $p=0.10$).	20
4.2	Mapa de calor com o teste da ANOVA com comparações emparelhadas entre os vários vCDR $_{\alpha}$ (com correção do DFA) e vCDR $_{\beta}$ (sem correção do DFA).	21
4.3	Mapas de calor com o teste Q de Cochran com comparações emparelhadas entre os vários ISNT $_{\alpha}$ e variantes (com correção do DFA) e ISNT $_{\beta}$ e variantes (sem correção do DFA).	21
4.4	Gráficos de sensibilidade, especificidade, exatidão e F1-Score com correção do DFA (ISNT $_{\alpha}$ e suas variantes) e sem correção do DFA (ISNT $_{\beta}$ e suas variantes).	22
4.5	Curvas ROC e AUROC com correção do DFA (ISNT $_{\alpha}$ e as suas variantes) e sem correção do DFA (ISNT $_{\beta}$ e as suas variantes).	24
4.6	Gráficos de dispersão da métrica vCDR relativos à sensibilidade, especificidade, exatidão e F1-Score com correção e sem correção do DFA. Os valores entre parênteses representam os limiares considerados.	25
4.7	Curvas ROC e AUROC do rácio vCDR. O vCDR $_{\alpha}$ (AUROC) e vCDR $_{\beta}$ (AUROC) representam a AUROC do vCDR com e sem correção do DFA, sequecialmente.	26

Lista de Tabelas

1.1	DFA em diferentes estudos	6
3.1	Resumo das bases de dados de imagens do fundo do olho. O total representa o somatório de todas as imagens disponibilizadas nas bases de dados. (Adaptada de [40, 57])	15
4.1	Sensibilidade, especificidade, exatidão, F1-Score e AUROC com correção do DFA ($ISNT_{\alpha}$ e suas variantes) e sem correção do DFA ($ISNT_{\beta}$ e suas variantes).	23
4.2	Sensibilidade, especificidade, exatidão, F1-score, com correção do DFA ($vCDR_{\alpha}$) e sem correção do DFA ($vCDR_{\beta}$), em diversos limiares.	26
5.1	Resumo das métricas de desempenho reportadas por diferentes estudos para vários limiares.	30

Lista de Acrónimos e Siglas

AUROC Do Inglês, Área Sob a Curva ROC

ANR Anel Neurorretiniano

CNO Cabeça do Nervo Ótico

CFNR Camada de Fibras Nervosas da Retina

DFA Do Inglês, Ângulo Fóvea-Disco

DO Disco Ótico

EO Escavação Ótica

ISNT I-Inferior, S-Superior, N-Nasal, T-Temporal

IST I-Inferior, S-Superior, T-Temporal

IS I-Inferior, S-Superior

NO Nervo Ótico

NOG Neuropatia Ótica Glaucomatosa

OCT Do Inglês, Tomografia de Coerência Ótica

PIO Pressão Intraocular

ROC Do Inglês, Curva Característica de Operação do Recetor

T Temporal

vCDR Do Inglês, Rácio Escavação-Disco Ótico Vertical

Capítulo 1

Introdução

1.1 Descrição da retina

As diferenças anatômicas e histológicas da retina permitem identificar as diferentes áreas que a constituem. Considerando uma retinografia (ver Figura 1.1), várias regiões anatômicas da retina podem ser observadas. Estas incluem, a mácula, cabeça do nervo ótico (CNO) e a vascularização retiniana.

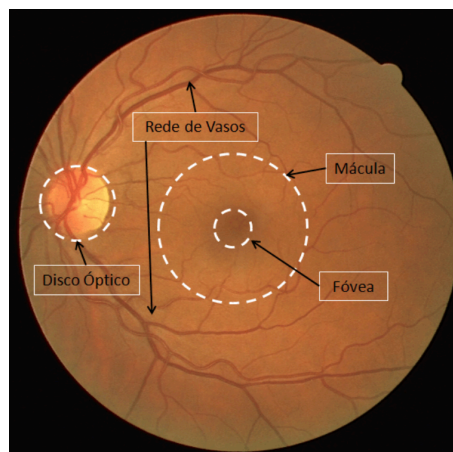


Figura 1.1: Retinografia com indicação das principais estruturas anatômicas. (Adaptada de [1])

A mácula anatômica está limitada superior e inferiormente pelas arcadas vasculares principais temporais. A fóvea localiza-se na zona central da mácula, sendo o seu diâmetro de aproximadamente 1.50 mm, localizando-se temporalmente ao disco ótico (DO). Os 0.50 mm centrais não apresentam vasos sanguíneos, denominando-se zona avascular foveal. No centro da fóvea, há uma depressão que corresponde à foveola, no centro da qual se localiza o umbo (reconhecido pelo reflexo foveolar). No umbo é onde se encontra a maior concentração por área de cones (nesta zona são mais estreitos e longos para maximizar a detecção da luz).[2, 3]

Uma CNO normal é caracterizada por ter bordos bem definidos, coloração laranja-esbranquiçada ou rosa, que resulta da combinação da lâmina cribosa e rede vascular. Na CNO pode se observar o DO e a escavação ótica (EO). O espaço entre o DO e EO define o anel neuroretiniano (ANR) (ver Figura 1.2). O DO tem geralmente um formato oval vertical, com um diâmetro vertical de cerca de 1.90 mm e um diâmetro horizontal de cerca de 1.70 mm. O diâmetro e a forma do DO são independentes do sexo, idade, massa corporal ou altura. A forma do DO depende das características do canal corioescleral ao nível da membrana de Bruch.[3–5]

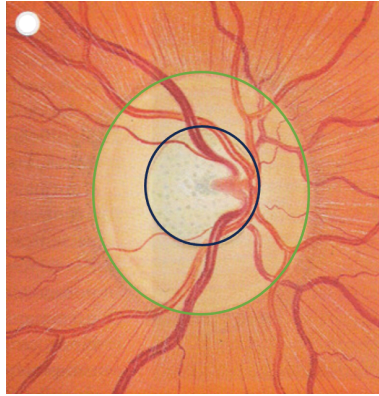


Figura 1.2: Cabeça do nervo óptico normal. O círculo verde delimita o DO, enquanto o círculo preto delimita a EO. O espaço entre círculos é o ANR. (Adaptada de [4])

No centro do DO encontra-se a EO, cujos limites são identificados pela deflexão dos vasos sanguíneos que nela penetram. A EO tende a ter formato oval horizontal ou redondo.[5] Os termos CNO e DO são utilizados frequentemente para se referirem à estrutura do nervo óptico (NO) visível em retinografias apesar das diferenças anatômicas entre as duas. A CNO representa uma estrutura tridimensional e o DO uma estrutura bidimensional. Para o presente trabalho, ambos os termos são utilizados como sinônimos e compreendem as estruturas que se encontram entre a superfície anterior do NO e a lâmina cribosa. A CNO ou porção intraocular representa a primeira porção do NO. A seguir a essa porção, segundo o eixo antero-posterior, encontra-se a porção intraorbital, intracanalicular e intracraniana. A maior parte do NO encontra-se na porção intraorbital.[6, 7]

Os axônios das células ganglionares formam um ângulo de 90° ao convergirem na CNO, por onde passam para deixar o globo ocular e formar o NO. A convergência dessas fibras é feita seguindo uma ordem e padrão específico. As fibras que se encontram numa região mais central encontram-se na parte mais interna do ANR e seguem um trajeto mais reto em direção à CNO (formam o feixe papilomacular). As fibras da parte mais periférica encontram-se na parte mais externa do ANR e seguem um trajeto arqueado em torno do feixe papilomacular, tal como representado na Figura 1.3.[4, 8] O padrão e a ordem de convergência das fibras nervosas das células ganglionares na CNO explicam muitas das alterações encontradas nos campos visuais de sujeitos com glaucoma.[3, 6–8]

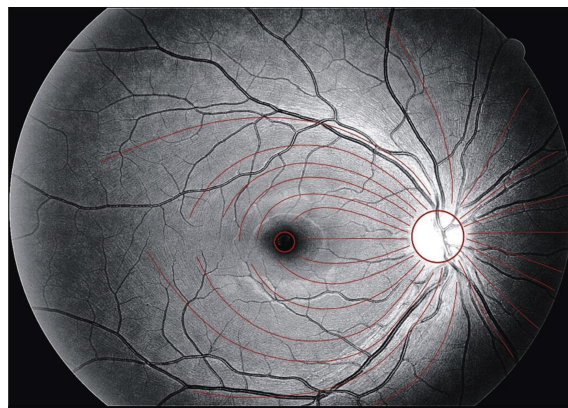


Figura 1.3: Trajeto das fibras nervosas da retina. A distribuição das fibras respeita a linha imaginária (rafe mediana) que divide a zona superior e inferior. As fibras temporais à posição foveal projetam-se para as partes inferior e superior da CNO. As fibras com origem central projetam-se diretamente na CNO. (Adaptada de [8])

A lâmina cribosa encontra-se no centro da EO e consiste num conjunto de folhas de tecido conjuntivo com pequenos orifícios circulares. Esta estrutura fornece suporte estrutural e nutricional aos axónios das células ganglionares ao atravessarem a CNO.[9, 10] A aparência desta estrutura correlaciona-se com o grau da EO. Quanto maior a EO, mais visível é a lâmina cribosa.

1.2 Glaucoma

O glaucoma é um conjunto de patologias oculares multifatoriais que levam a uma neuropatia ótica com características progressivas e clinicamente visíveis na CNO. Estas alterações compreendem o adelgaçamento focal ou generalizado do ANR, o alargamento da EO, e a deformação da lâmina cribosa.[11]

O glaucoma é uma das principais causas de cegueira irreversível mundialmente. Em 2020, aproximadamente 80 milhões de pessoas tiveram glaucoma em todo o mundo, prevendo-se um aumento para 111.8 milhões em 2040.[12–14]

Os fatores de riscos associados ao glaucoma são a pressão intraocular (PIO) elevada, idade, raça africana, miopia alta, histórico familiar de glaucoma, espessura corneana reduzida (<0.56 mm), diabetes, hipertensão arterial sistémica, doenças cardiovasculares, vaso-espasmos, sexo feminino, hipermetropia, catarata e pressão intracraniana reduzida.[6, 13, 15, 16] Estes fatores são considerados de risco dependendo do tipo de glaucoma. Por exemplo, a miopia é um fator de risco para o glaucoma de ângulo aberto e a hipermetropia para o glaucoma de ângulo fechado.

A PIO foi durante muito tempo considerada um fator determinante para o glaucoma. No entanto, por poder existir PIO elevada na ausência de neuropatia ótica glaucomatosa (NOG), e PIO baixa na presença de NOG, faz com que este parâmetro seja considerado um fator de risco ao invés de uma característica determinante.[11] A PIO alta é, atualmente, o único fator de risco modificável.[16, 17] A existência de NOG na ausência da PIO elevada pode ser um indicador da influência do sistema vascular da CNO no desenvolvimento do glaucoma.[12]

O glaucoma tem várias classificações. Divide-se em congénito ou adquirido, secundário ou primário, normotensivo ou hipertensivo, agudo ou crónico, e aberto ou fechado. O glaucoma congénito está presente desde o nascimento, enquanto o adquirido ocorre ao longo da vida. O glaucoma secundário resulta de uma patologia pré-existente, enquanto o primário é idiopático. A classificação de normotensivo ou hipertensivo é baseada no valor da PIO, e a de agudo ou crónico depende da sua duração. Já a classificação como aberto ou fechado é determinada pela abertura do ângulo iridocorneano.[13, 16] O glaucoma primário de ângulo aberto é o tipo mais comum em ascendentes de europeus e africanos.[18, 19]

O diagnóstico é feito com base em alterações estruturais, funcionais e fatores de risco. As alterações estruturais na CNO e na camada de fibra nervosa da retina (CFNR) são as primeiras a serem observadas no glaucoma e estão descritas na subsecção 1.2.1.[20] As alterações funcionais podem ser observadas nos campos visuais. Estas alterações começam na periferia média do campo visual e avançam de maneira centrípeta até que permaneça apenas uma ilha de visão central.[11, 12] Ainda que estas alterações sejam identificadas, em muitos casos o diagnóstico do glaucoma só é possível com uma avaliação longitudinal, devido à variabilidade estrutural individual.

Nem sempre existe uma correlação entre danos funcionais e estruturais. Esta falta de correlação pode dever-se às escalas de medida, bem como a falta de sensibilidade dos testes que ava-

liam as perdas funcionais, não identificando estados subclínicos devido à alterações estruturais iniciais.[11]

Apesar de alguns indivíduos apresentarem progressão do glaucoma mesmo com a redução da PIO e sem glaucoma mesmo com a PIO elevada, a redução da PIO continua a ser a terapêutica padrão na gestão do glaucoma. O insucesso da redução da PIO em pacientes com glaucoma deve-se à multifatorialidade da patologia. A redução da PIO pode retardar ou evitar a progressão do glaucoma. Entretanto, na maior parte dos casos ela atua retardando a progressão e não evitando a morte das células ganglionares da retina. A redução da PIO é conseguida de duas formas distintas. Uma consiste em aumentar o fluxo de saída do humor aquoso e a outra é reduzir a produção desse líquido. Podem-se optar por terapêuticas farmacológicas e/ou cirúrgicas. A opção de tratamento a escolher é determinada por vários fatores, incluindo o tipo e estado do glaucoma, expectativa de vida estimada, prognóstico visual, doenças oculares e sistêmicas existentes.[13, 15–17]

Não há um local específico onde ocorrem os danos glaucomatosos. Para além da morte das células ganglionares da retina, também há alterações nos fotorreceptores, nas células gliais, nos neurónios do núcleo geniculado lateral e no córtex visual.[13, 15]

A fisiopatologia da neurodegeneração no glaucoma não é totalmente compreendida. Várias teorias foram desenvolvidas para explicar este processo. Atualmente, a teoria da PIO é a mais estudada. Segundo esta teoria, quando a PIO aumenta acima dos níveis fisiológicos, ocorre uma deformação estrutural da lâmina cribosa. Essa deformação e a compressão dos axónios e vasos sanguíneos conduzem à morte celular por insuficiência trófica e vascular.[10, 12, 15]

1.2.1 Alterações glaucomatosas na cabeça do nervo ótico

Os danos na CNO devido a NOG podem ser classificados em quatro tipos (ver Figura 1.4). O tipo 1 apresenta um disco glaucomatoso focal, o tipo 2 um disco glaucomatoso miópico, o tipo 3 um disco esclerótico Senil, e o tipo 4 um dano glaucomatoso generalizado. No tipo 1, existe uma perda localizada da borda do ANR que se apresenta como um afinamento local dessa estrutura. Essa perda localizada costuma a ocorrer no setor inferior e superior do ANR, sendo pouco frequente a ocorrência noutros setores (ver Figura 1.4 type 1). Visto que, os setores inferior e superior são as partes mais espessas, a deteção da perda localizada é mais fácil nessas regiões.[21, 22]

No tipo 2, os discos óticos são inclinados, e apresentam uma atrofia peripapilar temporal denominada por crescente papilar ou miópico. Existe também um estreitamento da borda do ANR nos setores inferior e superior (ver Figura 1.4 type 2).[22, 23] O tipo 3, caracteriza-se por uma perda difusa do ANR com uma atrofia peripapilar em torno do DO, esclerose da coroide (também chamado de "fundus tessellation") e bordas ligeiramente pálidas. A perda difusa produz uma EO pouco profunda e ligeiramente inclinada (ver Figura 1.4 type 3).[22, 23]

No tipo 4, verifica-se uma perda generalizada do ANR, ou seja, um aumento em todas as direções da EO sem nenhum padrão de perda localizada de fibras nervosas no ANR. O aumento da EO é uma característica que é encontrada neste tipo de NOG, que raramente ocorre em outras neuropatias óticas. Acredita-se ser o resultado da morte das fibras nervosas da retina e um rearranjo da arquitetura da lâmina cribosa. Durante o aumento da EO, os vasos centrais da retina podem se deslocar para o lado nasal (ver Figura 1.4 type 4).[12, 22, 23] Para além destes quatro tipos de danos ao nível da CNO, pode existir uma combinação entre eles num mesmo olho, levando a um dano glaucomatoso misto.

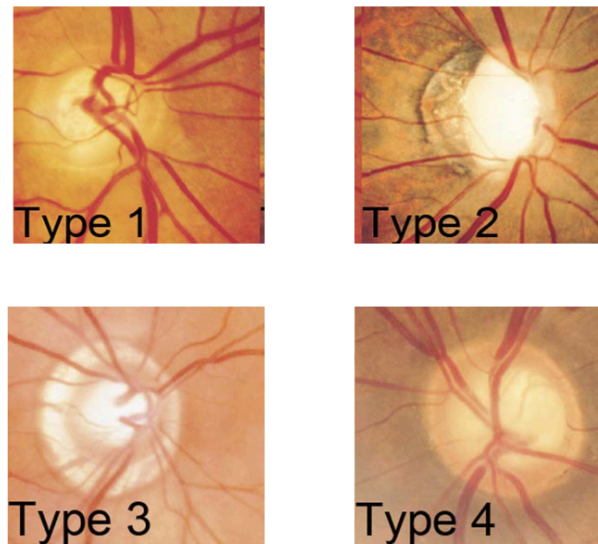


Figura 1.4: Ilustração dos tipos de alterações glaucomatosas. (Adaptada de [22])

As alterações da NOG ocorrem também ao nível da lâmina cribosa. Normalmente, esta estrutura anatômica apresenta uma forma em "U" ou "W" contínuo. Os defeitos focais característicos da NOG alteram essa configuração, tornando-a irregular ou interrompida. Um gradiente ou pressão translaminar aumentada pode desencadear um deslocamento posterior, adelgaçamento e a deformação dos poros da lâmina cribosa. As Figuras 1.5 c) e d) ilustram os poros da lâmina cribosa em um olho glaucomatoso. O deslocamento posterior da lâmina cribosa é uma alteração característica da NOG, isso porque o aumento da profundidade da lâmina cribosa está associada à perda da CFNR. Este aumento é frequentemente encontrado em olhos com glaucoma (ver Figuras 1.5 a) e b)). No que concerne à sua espessura, ela torna-se mais suscetível aos danos causados pelo aumento do gradiente translaminar quando esta se apresenta mais fina. Por isso, a espessura reduzida da lâmina cribosa também pode ser considerada um fator de risco para o glaucoma. A lâmina cribosa é melhor observada quando abordada com tomografia de coerência ótica (OCT).[9, 24]

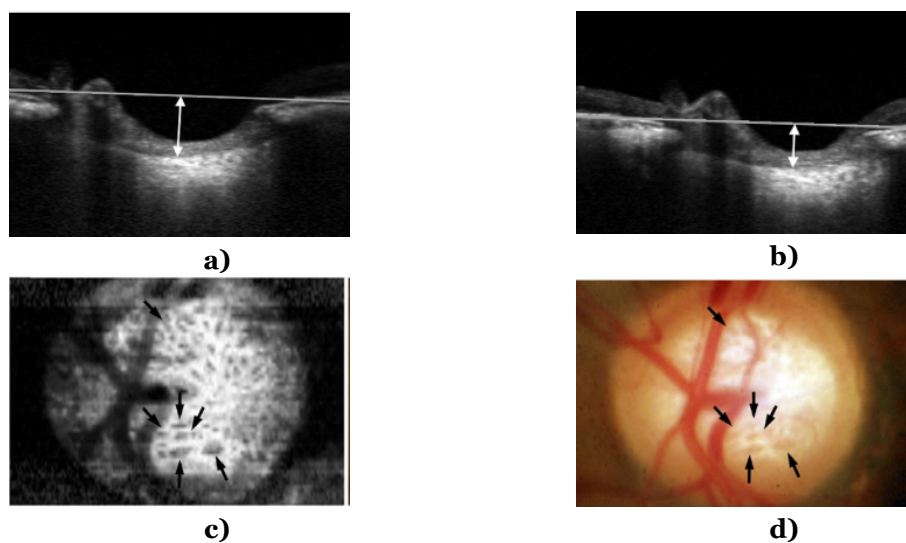


Figura 1.5: Imagens de tomografia de coerência ótica da lâmina cribosa no glaucoma em a)-c). a) e b) ilustram o deslocamento posterior da lâmina cribosa no pré-operatório e pós-operatório (trabeculectomia). d) mostra o mesmo fundo do olho de c). As setas pretas ilustram os poros da lâmina cribosa. (Adaptada de [24])

São igualmente indicativos de NOG alterações como sinal de Baioneta nos vasos sanguíneos, presença de vasos circunlineares, vasos em viaduto (sem suporte devido à perda do ANR), e hemorragias ao nível da CNO. Este último, constitui um fator de risco para o surgimento e progressão do glaucoma.[5]

1.3 Relação entre a posição da fóvea e a cabeça do nervo ótico

A posição anatômica da fóvea varia consideravelmente em relação ao centro do DO entre os sujeitos. Normalmente, a fóvea localiza-se abaixo do centro do DO. O ângulo foveal, também designado por DFA (do inglês, Ângulo Fóvea-Disco), é formado pelo eixo horizontal que cruza o centro do DO e o eixo que passa pelo centro do DO e a fóvea.

Estudos anteriores analisaram o DFA nas respetivas populações de estudo, cujos resultados (média \pm desvio padrão) são apresentados na Tabela 1.1.

Tabela 1.1: DFA em diferentes estudos

Autores	Descrição	Resultados
Jonas et al.[25]	Analisaram 6043 imagens do fundo do olho.	$-7.76 \pm 3.63^\circ$ (intervalo: $+6.30^\circ$ a -28.90°).
Amini et al.[26]	Analisaram 64 imagens glaucomatosos e 106 normais por oftalmoscopia a laser.	$-6.60 \pm 3.40^\circ$ nos normais e $-7.90 \pm 3.90^\circ$ nos glaucomatosos.
Shin et al.[27]	Analisaram 300 imagens de crianças com exotropia intermitente e 300 saudáveis.	$-6.13 \pm 4.16^\circ$ no primeiro grupo e $-5.13 \pm 2.79^\circ$ no segundo.
Tuncer et al.[28]	Avaliaram 260 olhos (idades entre 27 e 83 anos) usando OCT de domínio espectral.	$-6.43 \pm 4.96^\circ$.
Mwanza et al.[29]	Utilizaram OCT (Cirrus PanoMap) para avaliar olhos normais, miópicos e suspeitos de glaucoma.	$-7.40 \pm 4.10^\circ$, $-7.10 \pm 4.30^\circ$ e $-7.60 \pm 4.20^\circ$, respectivamente.

Valores negativos e positivos do DFA representam fóveas abaixo e acima do disco óptico, respetivamente.

Pequenas flutuações da posição foveal relativamente ao centro do DO podem ocorrer no mesmo sujeito devido à ciclotorção e entre os dois olhos do mesmo sujeito. O percurso anatômico dos axónios das células ganglionares da retina que saem do olho é controlado essencialmente pela posição da fóvea e CNO e permanece relativamente constante à medida que as fibras aproximam-se da CNO e abandonam o olho.[8, 12]

Deste modo, a consideração do eixo anatômico (eixo fóvea-CNO) na avaliação da espessura do ANR é um aspeto relevante para se obter uma melhor sensibilidade e especificidade das morfológicas para a avaliação da NOG, ver Figura 1.6.[6, 28–32]

Choi et al.[33] demonstraram que o DFA pode afetar a distribuição regional da espessura da CFNR em indivíduos míopes saudáveis. Neste estudo, um DFA maior foi associado a uma CFNR mais fina no quadrante superior e mais espessa no quadrante inferior. Assim, olhos com um DFA menor podem ser mais suscetíveis a danos na região inferior do DO, o que pode resultar no desenvolvimento de escotomas centrais superiores.[34] Amini et al.[26] também reportaram variações na espessura da CFNR após a correção do DFA.

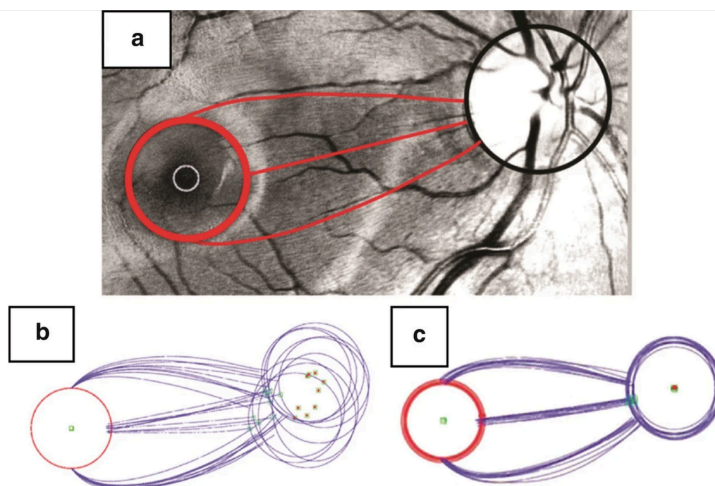


Figura 1.6: Em a), Ainda que o olho rode devido à ciclotorção, o percurso das fibras nervosas permanece constante até à CNO. Em b), variação da posição da fóvea em relação ao centro do DO de 11 olhos diferentes. Em c), constância do percurso dos axónios das células ganglionares da retina ao alcançarem o DO quando se considera o eixo anatômico. (Adaptada de [32])

Atualmente, em retinografias a avaliação do ANR é feita segundo um sistema de referência ortogonal, composto por duas linhas imaginárias perpendiculares uma à outra e centradas no centro do DO (ver Figura 1.7 a)). A divisão setorial é feita considerando esse sistema de referência. No entanto, uma das desvantagens deste sistema de referência é que não considera o eixo fóvea-CNO, originando, desse modo, uma variação anatômica da posição de cada setor de aproximadamente $+6^\circ$ a -29° entre dois olhos, com base no intervalo de variação do ângulo foveal.[6, 25, 32, 33]

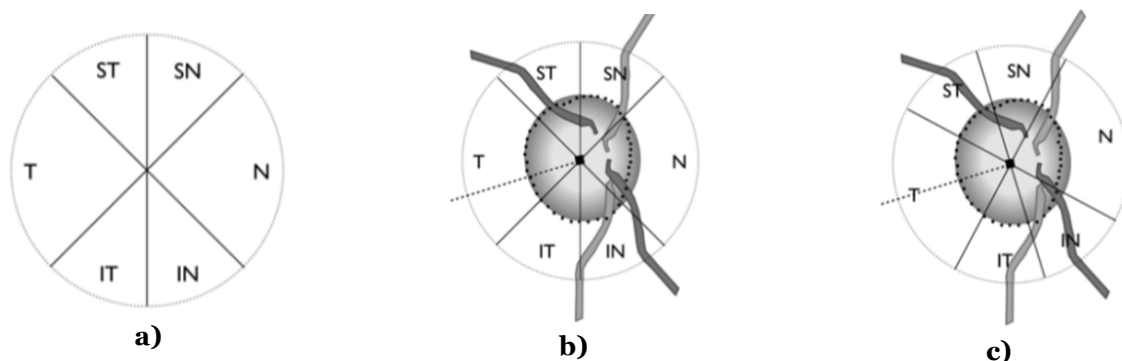


Figura 1.7: Representação setorial da CNO (a)). Representação do sistema de referência ortogonal sem correção do eixo fóvea-CNO (b)) e com correção do eixo fóvea-CNO (c)). IN = inferonasal; IT = inferotemporal; N = nasal; SN = supernasal; ST = superotemporal; T = temporal. (Adaptada de [31])

A posição da fóvea relativamente ao centro do DO mostrou-se ser um aspeto relevante para a distribuição das fibras nervosas ao nível da CNO em sujeitos míopes saudáveis.[6, 31, 33] Além disso, verificou-se que o eixo anatômico deve ser utilizado nas medições da espessura da CFNR peripapilar para aumentar a sensibilidade das medições.[31]

Num estudo anterior, verificou-se que, em indivíduos com paralisia do oblíquo superior, a espessura da CFNR é mais fina no lado infero-temporal quando o DFA não é levado em consideração, em comparação com as medições que consideram esse ângulo. A compensação desse ângulo, quando existe uma torção elevada, deve ser considerada para se obter uma medição mais precisa do perfil de espessura da CFNR.[35]

Em imagens de OCT, a correção do DFA aumentou a concordância entre as medições dos quadrantes clínicos e anatómicos, melhorando a previsão da espessura da CFNR e a fiabilidade dos seguimentos.[26, 28, 33] Não é claro se a correção do DFA nas imagens de OCT melhora o diagnóstico de glaucoma com base na medição da CFNR. Alguns autores afirmam que a correção do DFA é clinicamente útil, enquanto outros discordam, argumentando que a sua utilidade pode ser específica para diferentes plataformas de OCT.[26, 28, 29] A falta de correção do DFA também pode ter impacto na avaliação multimodal de OCT e nos testes de campos visuais.[12, 36] Trabalhos anteriores demonstraram que os erros de colocação entre as estruturas oculares e os campos visuais podem induzir uma fraca correlação entre a perda de estrutura e a função observada no glaucoma.[37, 38]

Para garantir que o percurso ou a distribuição dos axónios das células ganglionares da retina seja compatível com a anatomia respeitante de cada olho, torna-se necessário considerar o eixo anatómico. Para isso, basta rodar a linha horizontal do sistema ortogonal até coincidir com o eixo anatómico, ver Figuras 1.7 b) e c). Outra alternativa seria rodar a imagem até o eixo anatómico coincidir com a linha horizontal do sistema ortogonal.

Certos equipamentos de OCT, como o Heidelberg SD-OCT, têm integrado o "sistema de posicionamento anatómico". Com este sistema, a avaliação da CNO é realizada considerando o eixo anatómico de cada indivíduo. Definido como a linha que une o centro da fóvea e o centro da abertura da membrana de Bruch. A inclusão desse eixo nas imagens do fundo do olho pode ser crucial para uma avaliação mais precisa e consistente da morfologia da CNO e da fóvea. Além disso, possibilita uma comparação mais exata em acompanhamentos longitudinais, assegurando que as alterações estruturais ocorram no mesmo local e permitindo uma quantificação mais precisa dessas mudanças.

Embora a literatura reconheça a importância de considerar a posição foveal nas medidas de espessura da CNO, não existem estudos que avaliem a influência da posição foveal na detecção do glaucoma em imagens do fundo do olho.

1.4 Objetivo

Este trabalho pretende avaliar a influência do ângulo foveal na detecção do glaucoma em imagens do fundo do olho. Para o efeito serão consideradas métricas clínicas normalmente utilizadas na avaliação clínica da CNO, cuja medida pode ser influenciada por diferentes DFA. Estas são a regra ISNT e as suas variantes e o rácio escavação-disco ótico vertical (vCDR) descritas em seguida.

Capítulo 2

Descrição das Métricas Clínicas

A CNO pode ser avaliada clinicamente segundo métricas morfológicas que abordam quantitativamente o ANR em retinografias, nomeadamente a regra ISNT e suas variantes e o vCDR.

2.1 Regra ISNT e suas variantes

A regra ISNT surgiu da observação de que a largura média do ANR em sujeitos normais nas posições cardinais segue uma ordem decrescente específica, nomeadamente, a largura inferior (**I**) é maior que a largura superior (**S**), que é maior que a largura nasal (**N**), sendo esta maior que a largura temporal (**T**), ou seja, $I > S > N > T$ (ver Figura 2.1).[21] Esta relação da largura do ANR foi posteriormente designada por regra ISNT.[39]

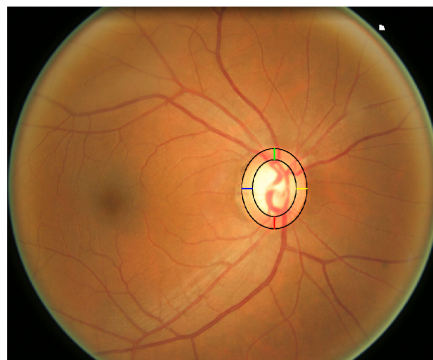


Figura 2.1: Retinografia com a zona da CNO segmentada. As linhas vermelha, verde, amarela e azul representam a espessura do ANR nas partes inferior, superior, nasal e temporal, respetivamente. (Adaptada de [40])

As fibras nervosas que se encontram na parte inferior do ANR são, geralmente, as primeiras a serem afetadas na NOG seguidas das superiores e depois as nasais. Uma vez que a perda de tecido do ANR é uma característica da NOG, a violação da regra ISNT pode ser considerada um indicador da presença da NOG. Desta forma, a regra ISNT é uma das métricas clínicas mais utilizadas por optometristas e oftalmologistas na avaliação clínica da CNO.[39, 41, 42]

Apesar da ampla utilização da regra ISNT, a falta de conhecimento acerca do número de olhos normais individuais que cumprem essa regra é uma das razões que leva muitos investigadores a questionarem a sua eficácia na deteção da NOG.[21, 43]

Como a perda das fibras nervosas segue normalmente uma ordem específica, várias variantes da regra ISNT foram propostas. As variantes mais comuns da regra ISNT são as regras IST ($I > S > T$), IS ($I > S$), e T. A regra ISNT é inválida em muitos casos devido às variações normais encontradas na borda nasal. Esse aspeto, em conjunto com a dificuldade de observar a borda nasal em alguns

casos, devido à obstrução causada pelos vasos retinianos centrais, contribuíram para a criação da variante IST. A variante IS baseia-se no fato da fóvea estar geralmente localizada abaixo do centro da CNO. Isto permite que mais fibras alcancem a porção inferior do que a porção superior do ANR. Essas duas porções são as mais fáceis de observar e são também onde as alterações na largura do ANR ocorrem primeiro. A variante T é respeitada se a largura da porção temporal for a menor de todas as outras larguras.[21, 33, 39, 41, 42, 44]

A regra ISNT tem uma validade em indivíduos normais de 7.30%-37.00%. As variantes IST, IS e T têm validades de 39.10%-70.90%, 52.22%-76.40% e 50.70%-82.60%, respectivamente.[39, 43] As diferenças de percentagens de validade da regra ISNT e as suas variantes encontradas em outros estudos resulta em parte da diferença de métodos de medição. Alguns estudos realizam a segmentação das estruturas manualmente, enquanto outros utilizam técnicas computacionais de processamento de imagens. Além disso, a interpretação da regra ISNT varia entre os autores, o que também pode contribuir para a variabilidade dos resultados.[42, 45]

2.2 Rácio escavação-disco ótico vertical

A estimativa da quantidade de tecido do ANR pode ser realizada com base no tamanho do DO e da EO. Esta abordagem levou à criação das métricas clínicas baseadas nos raios entre a EO e DO. Existem várias métricas derivadas dos raios entre a EO e o DO. Neste trabalho, é utilizado apenas o raio escavação-disco ótico vertical (vCDR).[46–48]

O vCDR é amplamente utilizado na avaliação da CNO. Nesta métrica, calcula-se o raio entre os diâmetros verticais da EO e DO, conforme ilustrado na Figura 2.2.[46]

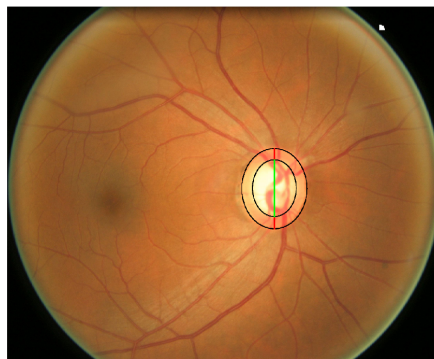


Figura 2.2: Representação do vCDR. O diâmetro vertical da EO é representado pela linha verde e o diâmetro vertical do DO é a soma do comprimento da linha verde mais as vermelhas. (Adaptada de [40])

Embora a métrica vCDR seja comumente utilizada na prática clínica, ela apresenta várias limitações. Entre elas, destacam-se as suposições de que a EO está sempre situada no centro do DO e que o aumento da EO ocorre de forma concêntrica. Outra limitação é que vários DO apresentam EO excêntrica, tanto em indivíduos normais quanto em glaucomatosos, o que pode restringir a aplicação dessa métrica. Além disso, as variações morfológicas de tamanho, inclinação e torção do DO não são consideradas na avaliação com esta métrica.[49–51]

O tamanho da EO está ligado às características fisiológicas do DO, bem como às alterações patológicas resultantes dos danos causados na NOG. A relação vCDR é influenciada por fatores gené-

ticos, estruturais e hemodinâmicos, refletindo desse modo a morfologia e função do NO.[52] No entanto, o vCDR não reflete de maneira adequada a quantidade de fibras nervosas perdidas, que é uma característica crucial no glaucoma.

Indivíduos com glaucoma geralmente apresentam vCDR mais altos comparativamente a indivíduos normais. No entanto, do ponto de vista clínico, os valores do vCDR em indivíduos normais e glaucomatosos sobrepõem-se consideravelmente. Por isso, é necessário estabelecer valores de referência corrigidos para o diagnóstico em diferentes populações para uma melhor diferenciação de indivíduos normais e indivíduos com NOG.[52, 53]

Para classificar o dano glaucomatoso, a Classificação Internacional de Doenças (CID-9) divide o vCDR em três estágios, nomeadamente, normal (de 0.00 a <0.50), moderado (de ≥ 0.50 a <0.80) e glaucomatoso grave (de ≥ 0.80 a 1.00). Essa divisão permite uma categorização simplificada do dano causado na NOG.[54]

A avaliação do ANR é desafiadora, sobretudo pela subjetividade na definição das margens do DO e EO, resultando numa inter e intravariabilidade dos examinadores.[55] Além disso, as alterações patológicas, como disco pálido, edema, hemorragias, qualidade da imagem e presença de artefatos na aquisição da imagem, são outros fatores que podem afetar a avaliação clínica.

É relevante referir também que, embora essas medidas sejam consideradas boas preditoras de danos na CNO, elas não refletem completamente a capacidade funcional do NO.[11, 21, 23, 56]

Capítulo 3

Materiais e Métodos

O estudo realizado é de natureza observacional transversal. Neste estudo, foram consideradas duas bases de dados públicas de imagens do fundo do olho, nomeadamente a G1020[57] e a ORIGA [40]. Ambas as bases de dados foram criadas segundo um contexto de desenvolvimento de algoritmos automatizados para a deteção de glaucoma em imagens do fundo do olho. A seguir, apresentam-se uma descrição dessas bases de dados, a definição do ângulo foveal e sua relação com as métricas clínicas, bem como a análise estatística aplicada neste estudo.

3.1 Bases de dados

A base de dados G1020 é constituída por 1020 imagens. Todas as retinografias foram adquiridas em condições midriáticas numa clínica privada na Alemanha com um campo de visão de 45°. Das 1020 imagens, 296 apresentam glaucoma e 724 são normais.

Segundo a descrição da base de dados, não foi aplicado nenhum critério de exclusão ou inclusão. As imagens originais têm uma resolução entre 1944-2426×2108-3007 pixels no formato .JPG. O diagnóstico e as delimitações do DO e da EO foram feitas por um clínico experiente utilizando uma ferramenta de segmentação desenvolvida pelo MIT (Massachusetts Institute of Technology), denominada LabelMe. Entre as imagens com glaucoma, 60 não apresentam a EO, enquanto nas imagens normais esse número é 179. A Figura 3.1 a) exibe uma imagem em que a EO está ausente. O mesmo software levou à criação das imagens de referência binárias das segmentações do DO e EO. Um exemplo da delimitação do DO e EO é representado na Figura 3.1 b).

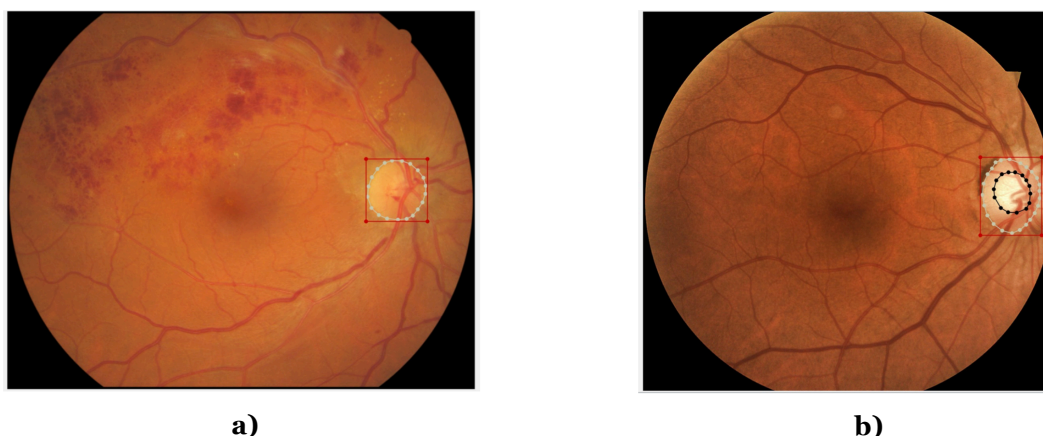


Figura 3.1: Delimitação do DO e EO em retinografias. A delimitação a vermelho representa a identificação da zona de interesse e o círculo esverdeado representa a delimitação do DO. Em a), imagem com a EO ausente e em b), imagem com a EO presente e delimitada por um círculo preto. (Adaptada de [57])

A base de dados ORIGA é composta por 650 retinografias obtidas no estudo Singapore Malay Eye Study (SiMES), realizado pelo Singapore Eye Research Institute. A idade dos participantes situ-

ava-se entre os 40 e os 80 anos. Do total das retinografias, 168 apresentam glaucoma e 482 são consideradas normais. O sistema de classificação das imagens baseou-se no protocolo "Assessment of Glaucomatous Optic Disk Signs" definido pelo Center for Eye Research Australia.[40] Foi usado um software customizado denominado ORIGA^{-GT} para a segmentação do DO e EO. Esta ferramenta identifica a zona de interesse (região da CNO) através do cruzamento dos vasos sanguíneos e dos limites do DO e EO. Após a identificação da zona de interesse, cada imagem é delimitada e anotada por um especialista (Ver Figura 3.2). Esta base de dados fornece a classificação, as coordenadas e as imagens binárias de referência para a segmentação do DO e EO.

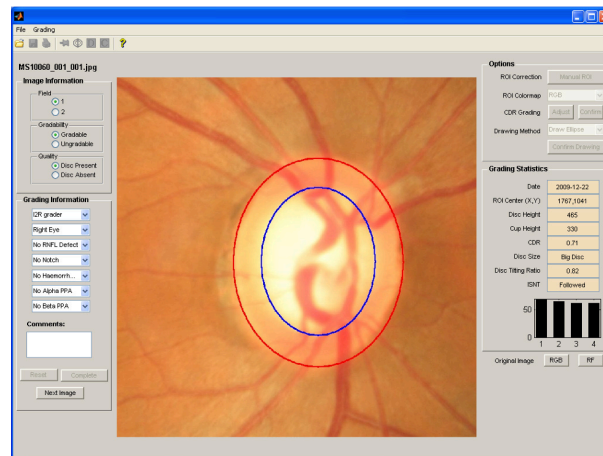


Figura 3.2: A ferramenta ORIGA^{-GT} identifica automaticamente a região de interesse, zona da CNO. A elipse vermelha representa a segmentação do DO e a azul a segmentação da EO. (Adaptada de [40])

A Tabela 3.1 apresenta um resumo das características relevantes das bases de dados consideradas neste estudo.

Tabela 3.1: Resumo das bases de dados de imagens do fundo do olho. O total representa o somatório de todas as imagens disponibilizadas nas bases de dados. (Adaptada de [40, 57])

Base de dados	Número de imagens			Segmentação		Coordenadas		Idade (anos)	Classificação	Resolução (Pixéis)
	Total	Normal	Glaucoma	DO	EO	DO	Fóvea			
ORIGA[40]	650	482	168	✓	✓	x	x	[40,80]	ND	2467x2048
G1020[57]	1020	724	296	✓	✓	✓	x	ND	Clínico	1944-2426x2108-3007

ND - Não Disponível, DO - Disco Ótico, EO - Escavação Ótica.

Para o presente trabalho, a seleção das retinografias nas duas bases de dados seguiu os seguintes critérios: imagens com boa qualidade e fóvea visível; bases de dados contendo indivíduos normais e glaucomatosos e sem repetição de imagens; segmentação do DO e EO acordante com os limites definidos na literatura para o DO e EO; e retinografias com torção do DO inferior a 30°.[43, 58]

3.2 Ângulo foveal e métricas clínicas

O ângulo foveal é definido pela interseção entre o eixo horizontal que passa pelo centro do DO e o eixo que une a fóvea e essa posição central do DO. Esse ângulo é designado por DFA (do inglês, Ângulo Fóvea-Disco), tal como representado na Figura 3.3 a).

As métricas clínicas consideradas no presente trabalho podem ser definidas considerando o DFA e o eixo ortogonal. As Figuras 3.3 b) e c) representam essas situações para as métricas vCDR e ISNT, respetivamente.

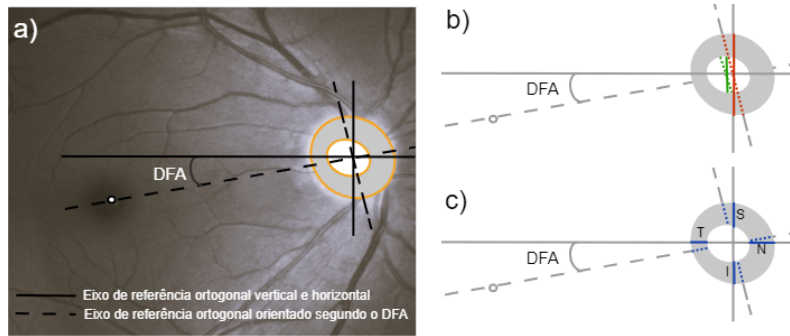


Figura 3.3: Em a), representação do ângulo foveal (DFA). Em b), métrica vCDR considerando o sistema ortogonal e o DFA. Em c), Métrica ISNT e respectivas variantes tendo em conta o sistema ortogonal e o DFA. O I, S, N e T correspondem às margens inferior, superior, nasal e temporal do ANR, respetivamente. As linhas contínuas referem-se ao sistema ortogonal e as interrompidas à consideração do DFA.

Para analisar a influência do DFA em cada métrica clínica, estabeleceram-se dois cenários diferentes, nomeadamente, com correção do DFA e sem correção do DFA. No cenário com correção do DFA, alinham-se os eixos anatómico (eixo fóvea-DO) e clínico (linha horizontal que atravessa o centro do DO), partindo assim de um DFA igual a 0° . Em seguida, as retinografias são rodadas em torno do centro do DO segundo um intervalo angular definido por α , no qual $\alpha \in \{-30^\circ, -28^\circ, -26^\circ, \dots, +20^\circ\}$, ver figura 3.4. Este intervalo foi adotado com base nos valores de DFA reportados em estudos anteriores, os quais indicam predominantemente ângulos negativos. [25–29] Para cada α são calculadas as métricas $vCDR_\alpha$, $ISNT_\alpha$, IST_α , IS_α e T_α . No cenário sem correção do DFA, designado por β , considera-se apenas o DFA original da retinografia no momento da aquisição da mesma. Por outras palavras, utiliza-se o sistema de referência ortogonal centrado no DO sem ter em conta a posição da fóvea. As métricas calculadas neste cenário são designadas por $vCDR_\beta$, $ISNT_\beta$, IST_β , IS_β e T_β . Os DFA negativos (positivos) indicam uma posição foveal inferior (superior) à linha horizontal que passa pelo centro do DO.

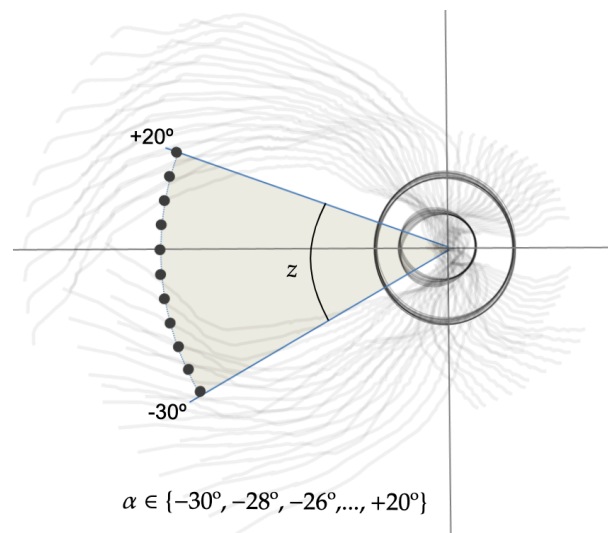


Figura 3.4: Definição do intervalo de rotação das retinografias no cenário de avaliação com correção do DFA. Cada ponto preto representa uma posição da fóvea. A cinzento-claro aparece representado a rotação da vascularização. O z representa a amplitude de α .

O cálculo das métricas clínicas foi feito por um algoritmo customizado desenvolvido em MATLAB (versão 9.4 R2018a; Math-Works Cambridge, MA, USA). Um exemplo das segmentações do DO e EO feitas pelo algoritmo aplicando as informações de segmentações disponibilizadas em cada

base de dados encontra-se na Figura 3.5. Se a posição foveal não estiver anotada na base de dados, a anotação é realizada por um optometrista sénior.

O ponto central do DO, utilizado para a rotação da imagem, é definido como o centro de massa da sua segmentação, calculado com base na distribuição espacial dos pixels pertencentes ao DO.

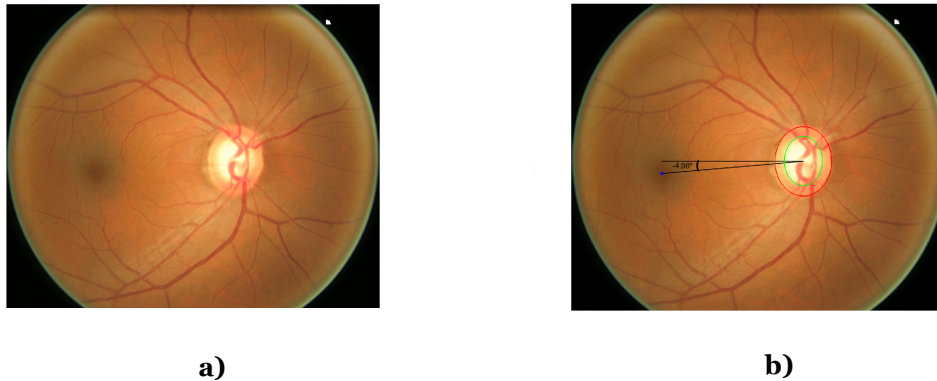


Figura 3.5: Em a), imagem da base de dados ORIGA sem anotação e em b), com anotação. As linhas vermelha e verde representam a delimitação do DO e EO, respetivamente. A posição da fóvea (Ponto azul) foi identificada. Neste caso, o β , ou simplesmente DFA, é -4.9° . (Adaptada de [40])

Considerou-se que a regra ISNT se cumpria quando a borda do ANR era maior em termos de largura na zona inferior, seguida pela superior, depois pela nasal e por última a temporal ($I > S > N > T$). O cumprimento das variantes da regra ISNT seguiu o mesmo princípio.[39] A métrica clínica vCDR é definida pela razão entre o diâmetro vertical da EO e DO.

3.3 Análise estatística

A análise estatística foi efetuada com o MatLab (versão 9.4 R2018a; Math-Works Cambridge, MA, USA). As variáveis são apresentadas por médias e intervalos (máximos e mínimos). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar a normalidade dos dados.

Para a métrica clínica vCDR foi considerado um intervalo de limiares de 0.15 a 0.70 em passos de 0.001. Esse passo foi considerado porque permite uma resolução fina do intervalo de limiares. Este intervalo foi determinado com base nos limiares comumente mencionados na literatura, que são 0.50, 0.60 e 0.70 e utilizados neste trabalho para fins comparativos.[1, 47, 52, 59, 60] O teste Q de Cochran foi aplicado para determinar os limiares relevantes para cada α (com correção do DFA) e β (sem correção do DFA). Entende-se como limiar relevante um valor de limiar que proporciona uma deteção de glaucoma estatisticamente semelhante à classificação fornecida na base de dados.

A sensibilidade é definida como a razão entre o número de verdadeiros positivos e a soma dos verdadeiros positivos com os falsos negativos. Esta medida avalia a capacidade das métricas em identificar corretamente as retinografias glaucomatosas. A especificidade é calculada pela razão entre o número de verdadeiros negativos e a soma dos verdadeiros negativos com os falsos positivos, indicando a capacidade das métricas em identificar corretamente as retinografias normais. A exatidão é a razão entre todos os casos corretamente identificados e o total de casos testados, sendo uma medida geral de todos os casos corretamente identificados.[61] As curvas ROC (do Inglês, Curva Característica de Operação do Recetor) e suas respectivas AUROC (do inglês, Área Sob a Curva ROC) são utilizadas para avaliar o desempenho discriminativo das métricas nos diferentes

α e β . Para avaliar a significância estatística das diferenças entre as AUROC, foi aplicado o teste estatístico de DeLong.[62] O F1-score é calculado e representado graficamente para avaliar o desempenho das métricas considerando a exatidão e sensibilidade. Esta pontuação varia de 0 a 1, onde 1 indica um desempenho perfeito e 0 desempenho fraco.[63]

Para cada $vCDR_{\alpha}$ e $vCDR_{\beta}$ é calculado o valor médio da sensibilidade, especificidade e exatidão considerando a média dos limiares relevantes obtidos pelo teste Q de Cochran e os limiares relatados na literatura (0.50, 0.60 e 0.70). É realizada uma análise adicional para investigar quais α são estatisticamente iguais ao β em cada métrica. Esta análise é efetuada através dos testes Q de Cochran com comparações emparelhadas de Dunn para a regra ISNT e suas variantes e ANOVA de um fator para o $vCDR$. Foi considerado um nível de significância de 0.05 para todas as análises estatísticas.

Capítulo 4

Resultados

Das 1670 retinografias iniciais, 763 apresentam baixa qualidade ou torções da CNO superiores a 30° . Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram consideradas 907 retinografias (699 normais e 208 glaucomatosas). Destas, 451 normais e 113 glaucomatosas provêm da base de dados ORIGA, enquanto 248 normais e 95 glaucomatosas provêm da base de dados G1020. Os DFA originais, ou seja, β , das 907 retinografias consideradas apresentam um valor médio de $-7.6^\circ \pm 3.6^\circ$ num intervalo de -19.9° a -0.1° , (ver Figura 4.1). Este intervalo indica que nenhuma fóvea está situada acima da CNO.

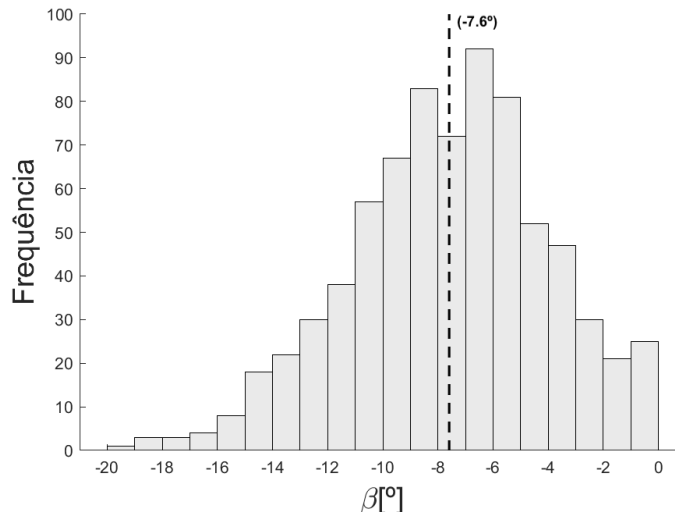


Figura 4.1: Histograma dos β (DFA calculado no momento da aquisição das retinografias) para sujeitos normais e glaucomatosos. O valor médio dos β é indicado pela linha tracejada. Os β seguem uma distribuição normal (Kolmogorov-Smirnov, $p=0.10$).

No que diz respeito ao vCDR, as comparações emparelhadas entre os vários $vCDR_\alpha$ e $vCDR_\beta$ não revelam diferenças estatisticamente significativas no intervalo angular de α de -16° a 0° ($p>0.05$), conforme ilustrado na Figura 4.2.

Para a regra ISNT, este intervalo angular está entre -18° e 4° ($p>0.05$). Para a regra IST, entre -16° a 20° ($p>0.05$), enquanto que para a regra IS, o intervalo varia de -12° a 20° ($p>0.05$). Finalmente, a regra T apresenta um intervalo que vai de -30° a 4° ($p>0.05$). Para a regra ISNT e suas variantes, as Figuras 4.3 a)-d) mostram os α estatisticamente iguais ao β . Além disso, o tamanho desses intervalos indica que o vCDR é mais restrito do que a regra ISNT e as suas variantes. Entre estas, a ordem das regras, da mais restrita à menos restrita, é a seguinte: regra ISNT, IS, T e IST. No geral, os resultados mostram que para um intervalo angular de α de -12° a 0° as métricas clínicas vCDR, ISNT e as suas variantes não apresentam valores significativamente diferentes ao de β , independentemente da aplicação da correção ou não do DFA.

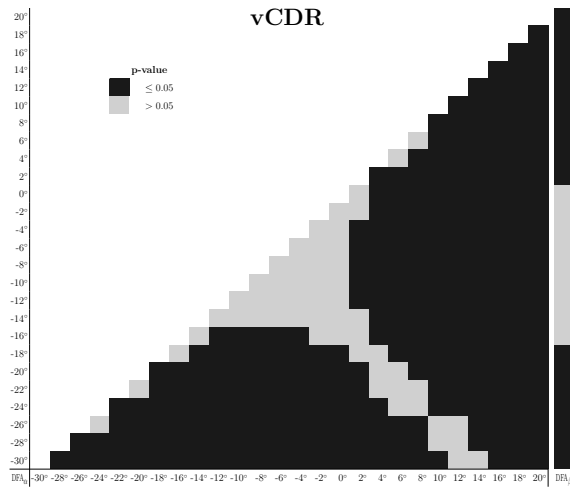


Figura 4.2: Mapa de calor com o teste da ANOVA com comparações emparelhadas entre os vários $vCDR_{\alpha}$ (com correção do DFA) e $vCDR_{\beta}$ (sem correção do DFA).

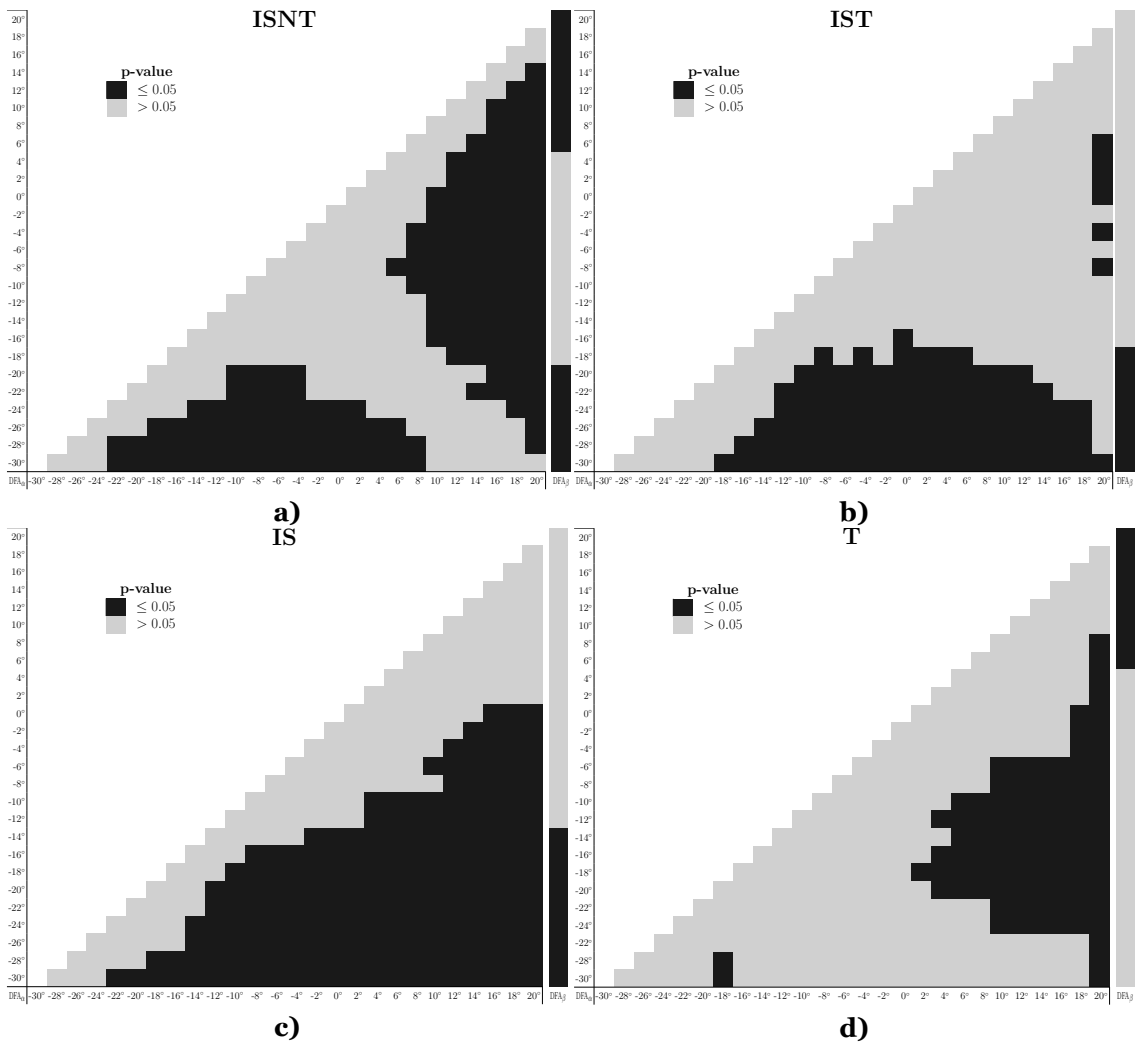


Figura 4.3: Mapas de calor com o teste Q de Cochran com comparações emparelhadas entre os vários $ISNT_{\alpha}$ e variantes (com correção do DFA) e $ISNT_{\beta}$ e variantes (sem correção do DFA).

4.1 ISNT e suas variantes

Na Figura 4.4, apresentam-se a sensibilidade, a especificidade, a exatidão e o F1-score relativos à regra ISNT e suas variantes. A regra ISNT $_{\alpha}$ apresenta os valores de sensibilidade mais consistentes e altos (entre 0.87 e 0.95). O valor mais baixo é atingido no $\alpha=-2^{\circ}$, com um valor de 0.88. O ISNT $_{\beta}$ atinge uma sensibilidade de 0.87, indicada pelo ponto vermelho na Figura 4.4 a). A sensibilidade da regra IST $_{\alpha}$ é moderada, diminuindo de 0.71 para 0.56 a partir do $\alpha=-30^{\circ}$ até 0° , voltando depois a aumentar. A sensibilidade da regra IST $_{\beta}$ é de 0.58, indicada por um triângulo verde na Figura 4.4 a). A regra IS $_{\alpha}$ apresenta uma sensibilidade entre 0.35 a 0.58. Os valores diminuem a medida que avançamos dos α negativos para os positivos. A regra IS $_{\beta}$ apresenta valor de 0.45, indicada por uma bola azul na Figura 4.4 a). A sensibilidade da métrica T $_{\alpha}$ é a mais baixa (entre 0.30 a 0.42). Ela diminui a partir do α de -30° até -18° . A partir dos -18° até 0° os valores de sensibilidade são consistentes e depois voltam a aumentar. O valor da regra T $_{\beta}$ é 0.30, representada por um triângulo rosa na Figura 4.4 a). Ainda na Figura 4.4 a), observa-se que, para as métricas IST $_{\alpha}$, IS $_{\alpha}$ e T $_{\alpha}$, os valores mais altos de sensibilidade estão concentrados em torno do α de -30° . Enquanto que a regra ISNT $_{\alpha}$ apresenta os valores mais altos nos extremos dos α considerados. Em ordem decrescente de sensibilidade temos a regra ISNT $_{\alpha}$, IST $_{\alpha}$, IS $_{\alpha}$ e T $_{\alpha}$.

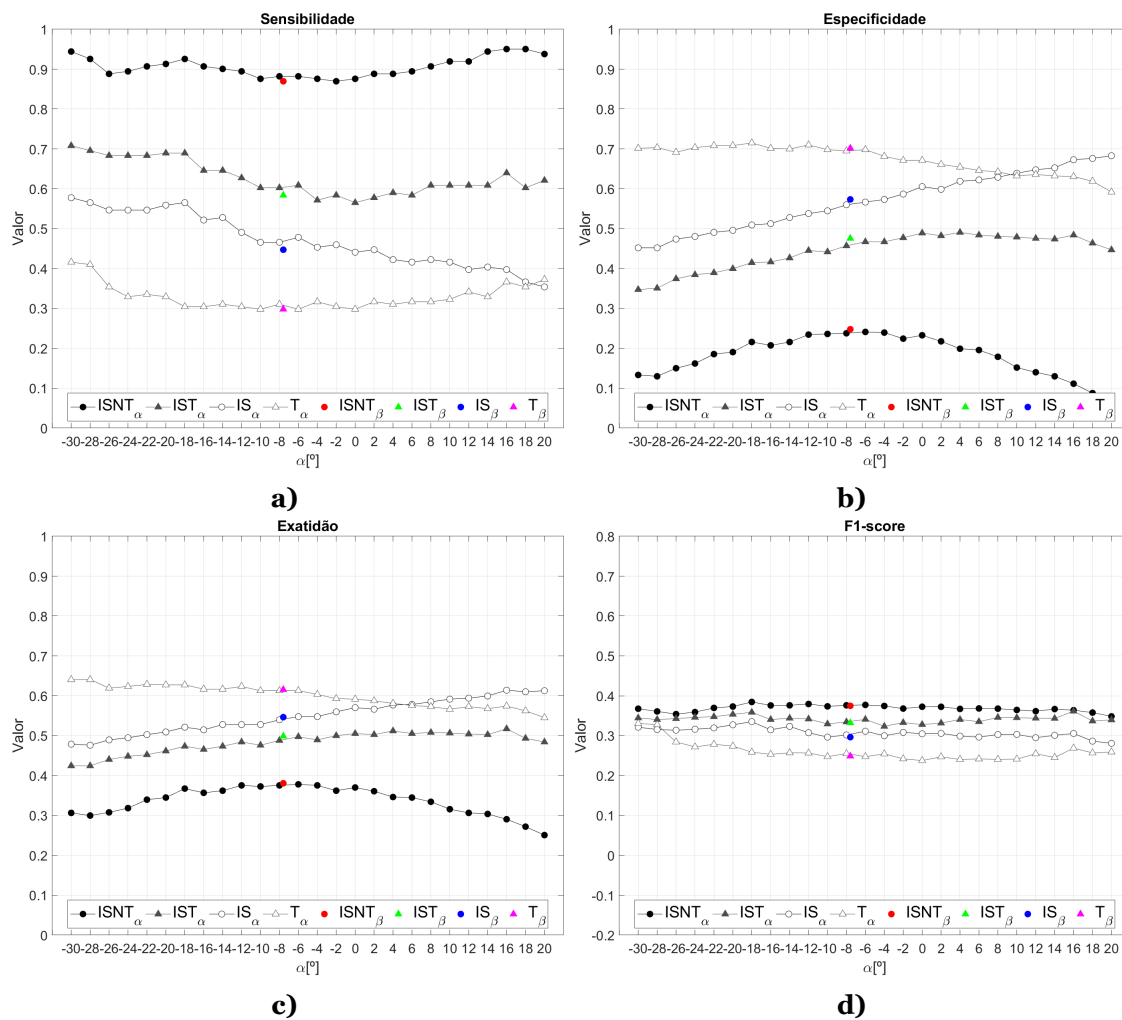


Figura 4.4: Gráficos de sensibilidade, especificidade, exatidão e F1-Score com correção do DFA (ISNT $_{\alpha}$ e suas variantes) e sem correção do DFA (ISNT $_{\beta}$ e suas variantes).

Para as regras IST_α e T_α há uma tendência de depressão central de sensibilidade menos evidente na regra $ISNT_\alpha$ e que não se observa na regra IS_α . Em todas as regras a sensibilidade no β é sempre ligeiramente inferior à posição α correspondente.

Os resultados da especificidade são apresentados na Figura 4.4 b). A regra $ISNT_\alpha$ apresenta os valores mais baixos de especificidade entre todas as regras, atingindo o seu valor máximo (0.24) em torno do α de -6° . A regra $ISNT_\beta$, assinalada por uma bola vermelha, apresenta um valor em torno de 0.25, sendo aproximadamente igual ao encontrado no pico da regra $ISNT_\alpha$ ($\alpha=-6^\circ$). A especificidade da regra IST_α é baixa (entre 0.35 a 0.49). A regra IST_β , destacada por um triângulo verde, atinge um valor de 0.48 (ver Figura 4.4 b)). A regra IS_α apresenta uma especificidade que varia de 0.45 a 0.68, sempre com comportamento ascendente à medida que o α se torna mais positivo. A regra IS_β , assinalada por uma bola azul na Figura 4.4 b), apresenta um valor de 0.57. A especificidade da métrica T_α é a mais alta de todas. Mantém-se aproximadamente consistente em torno dos 0.70 a partir do α de -30° até -6° , e a partir dos -6° começa a decrescer até 0.59. A especificidade da regra T_β , indicada por um triângulo rosa na Figura 4.4 b), é 0.70.

Os resultados da exatidão encontram-se na Figura 4.4 c). A regra $ISNT_\alpha$ apresenta a menor exatidão entre as 4 métricas, com valores entre 0.25 e 0.38. A exatidão da regra $ISNT_\beta$, marcada por uma bola vermelha na Figura 4.4 c), é 0.38. A exatidão da regra IST_α varia de 0.42 a 0.52. O valor da exatidão da regra IST_β é 0.50, na Figura 4.4 c) está ilustrada por um triângulo verde. A regra IS_α apresenta uma exatidão entre 0.48 a 0.61. O valor da exatidão da regra IS_β é 0.55, identificada por uma bola azul na Figura 4.4 c). A exatidão da regra T_α tende a diminuir à medida que passamos dos α negativos para os positivos. Esta regra apresenta valores entre 0.55 e 0.64. Os valores mais altos encontram-se nos α de -30° e -28° . O valor da regra T_β , indicado por um triângulo rosa na Figura 4.4 c), é 0.62.

Os valores do F1-Score são representados na Figura 4.4 d). As 4 regras apresentam valores abaixo de 0.40. No entanto, a regra $ISNT_\alpha$ possui os maiores valores, seguida pela regra IST_α , depois pela regra IS_α , e, por fim, pela regra T_α , que apresenta os menores valores. Em cada uma dessas métricas, os valores são relativamente constantes ao longo dos α . Além disso, os valores sem correção do DFA não são significativamente diferentes dos valores com correção do DFA.

As curvas ROC e AUROC para as regras ISNT, IST, IS e T estão representadas na Figura 4.5. Todas as curvas ROC encontram-se muito próximas da linha diagonal de referência. As AUROC das regras com correção do DFA apresentam valores entre 0.43 e 0.57. As AUROC sem correção do DFA variam entre 0.50 e 0.56. Para todas as regras, não há diferenças estatisticamente significativas (teste de DeLong, $p > 0.05$) entre os valores de AUROC com correção do DFA ($ISNT_\alpha$ e as suas variantes) e sem correção ($ISNT_\beta$ e as suas variantes).

A Tabela 4.1 apresenta os valores de sensibilidade, especificidade, exatidão, F1-Score e AUROC para a regra ISNT e suas variantes com e sem correção do DFA.

Tabela 4.1: Sensibilidade, especificidade, exatidão, F1-Score e AUROC com correção do DFA ($ISNT_\alpha$ e suas variantes) e sem correção do DFA ($ISNT_\beta$ e suas variantes).

Sen	Spe	Acc	F1	AUROC	Sen	Spe	Acc	F1	AUROC	Sen	Spe	Acc	F1	AUROC	Sen	Spe	Acc	F1	AUROC
$ISNT_\alpha$					IST_α					IS_α					T_α				
[0.87;	[0.06;	[0.25;	[0.35;	[0.43;	[0.56;	[0.35;	[0.42;	[0.32;	[0.52;	[0.35;	[0.45;	[0.48;	[0.28;	[0.51;	[0.30;	[0.59;	[0.55;	[0.24;	[0.48;
0.95]	0.24]	0.38]	0.38]	0.50]	0.71]	0.49]	0.52]	0.36]	0.56]	0.58]	0.68]	0.61]	0.34]	0.54]	0.42]	0.72]	0.64]	0.33]	0.52]
$ISNT_\beta$					IST_β					IS_β					T_β				
0.87	0.25	0.38	0.37	0.56	0.58	0.48	0.50	0.33	0.53	0.45	0.57	0.55	0.30	0.51	0.30	0.70	0.62	0.25	0.50

Sen-Sensibilidade, Spe-Especificidade, Acc-Exatidão, F1-F1-Score, AUROC-Área Sob a Curva ROC.

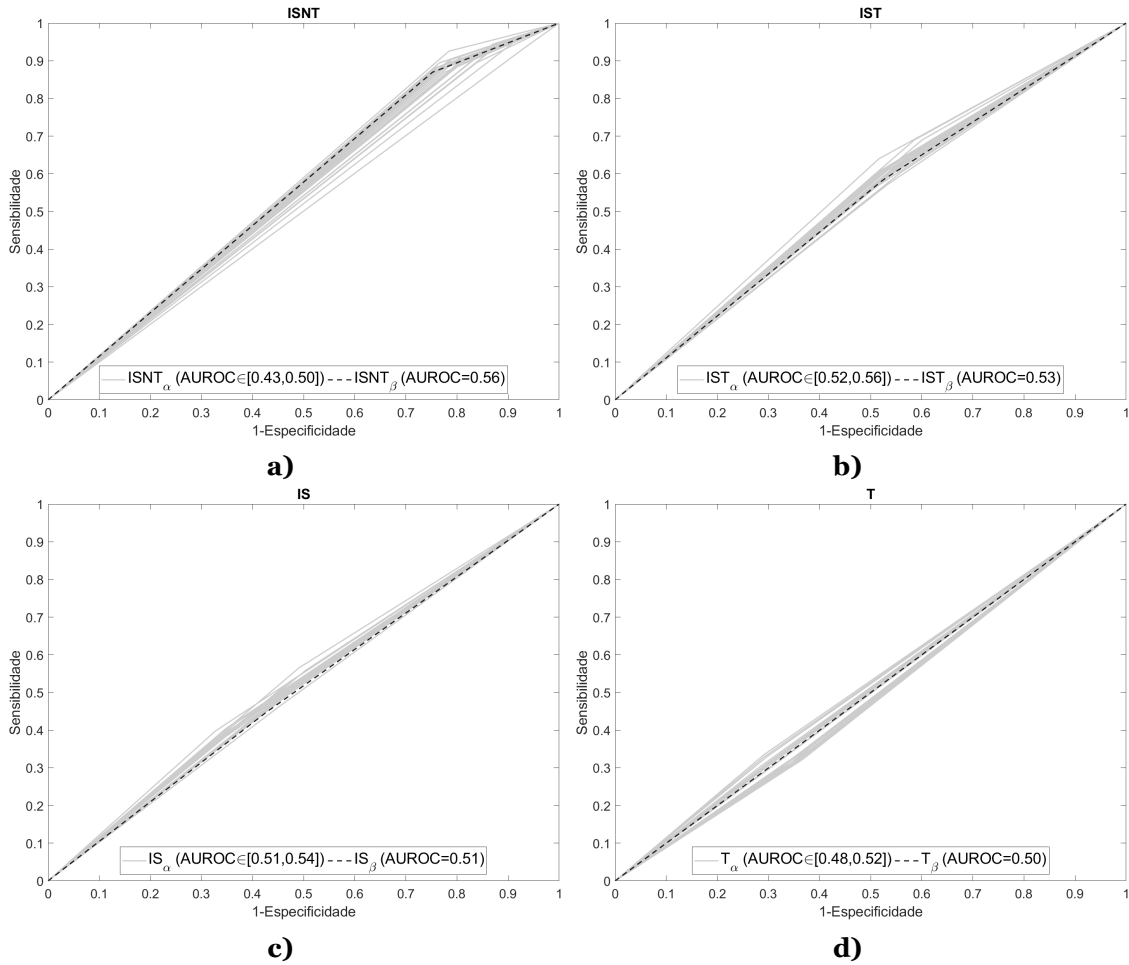


Figura 4.5: Curvas ROC e AUROC com correção do DFA (ISNT $_{\alpha}$ e as suas variantes) e sem correção do DFA (ISNT $_{\beta}$ e as suas variantes).

4.2 Métrica vCDR

O teste Q de Cochran para a métrica vCDR mostrou que o intervalo de limiares relevantes, com e sem correção do DFA, é de 0.63 a 0.65 ($p > 0.05$). Assim, considerou-se o limiar médio (0.64) com correção do DFA (vCDR $_{\alpha}$) e sem correção do DFA (vCDR $_{\beta}$). A título de exemplo, a métrica vCDR com correção do DFA e considerando o limiar 0.50 é representada como vCDR $_{\alpha}$ (0.50).

A sensibilidade é ilustrada na Figura 4.6 a). Os valores de sensibilidade do vCDR $_{\alpha}$ e do vCDR $_{\beta}$ com o limiar de 0.50 são os mais elevados em comparação com os outros limiares analisados. No caso do vCDR $_{\alpha}$, os valores variam entre 0.76 e 0.79, enquanto que para o vCDR $_{\beta}$, o valor da sensibilidade é de 0.78 (diamante verde na Figura 4.6 a)).

A sensibilidade do vCDR $_{\alpha}$ (0.60) varia entre 0.60 e 0.62. O vCDR $_{\beta}$ (0.60) apresenta uma sensibilidade de 0.60 (diamante azul na Figura 4.6 a)).

Os valores de sensibilidade do vCDR $_{\alpha}$ (0.64) encontram-se entre 0.51 e 0.53. Para o vCDR $_{\beta}$ (0.64), a sensibilidade é de 0.53 (diamante vermelho na Figura 4.6 a)). O vCDR $_{\alpha}$ (0.70) regista a menor sensibilidade (entre 0.27 e 0.29). No caso do vCDR $_{\beta}$ (0.70), o valor de sensibilidade é de 0.26 (diamante rosa na Figura 4.6 a)).

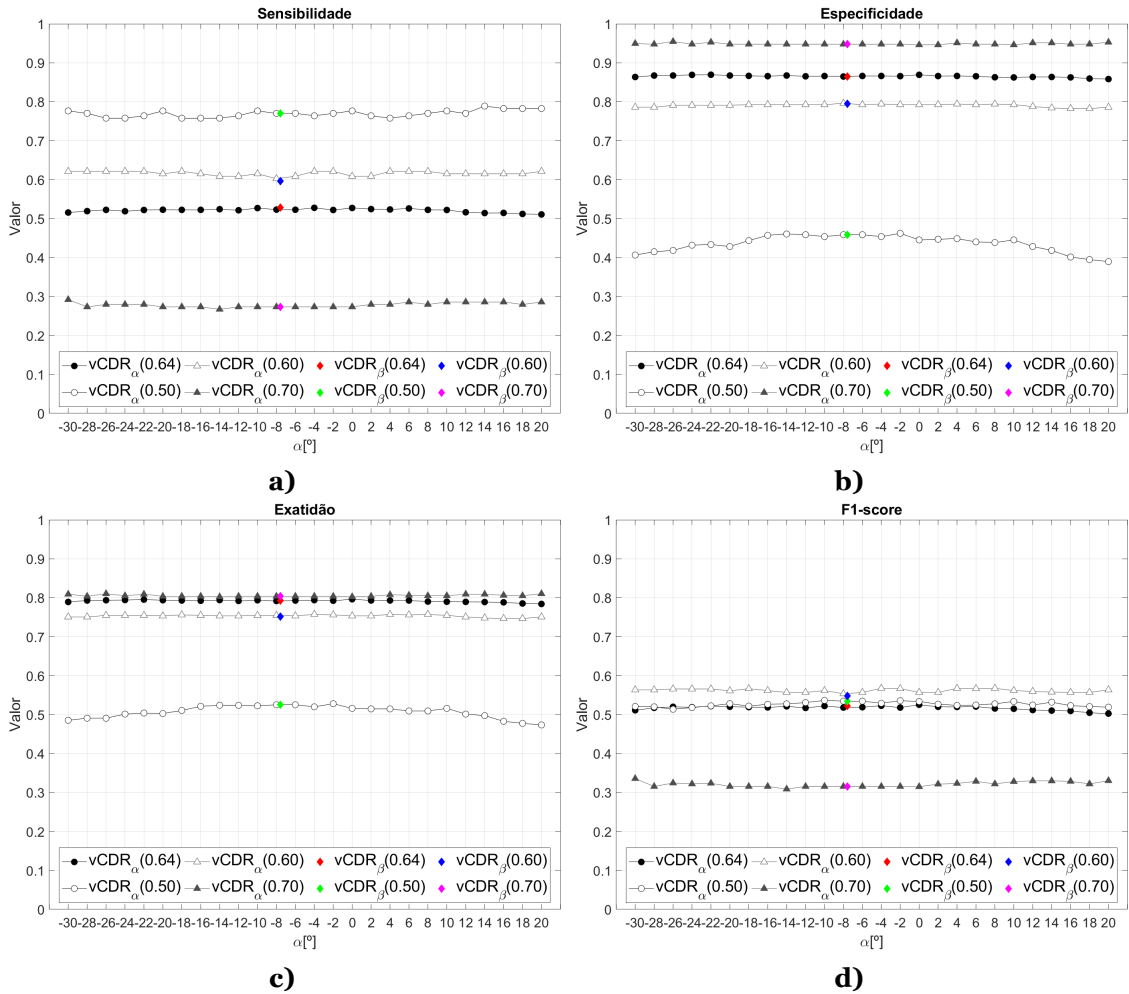


Figura 4.6: Gráficos de dispersão da métrica vCDR relativos à sensibilidade, especificidade, exatidão e F1-Score com correção e sem correção do DFA. Os valores entre parênteses representam os limiares considerados.

A especificidade é apresentada na Figura 4.6 b). Com exceção do limiar de 0.50, os limiares de 0.60, 0.64 e 0.70 apresentam valores de especificidade relativamente constantes ao longo dos diferentes α . O $vCDR_{\alpha}(0.70)$ e o $vCDR_{\beta}(0.70)$ apresentam os valores mais altos de especificidade.

O $vCDR_{\alpha}(0.70)$ varia entre 0.94 a 0.95, enquanto o $vCDR_{\beta}(0.70)$ atinge uma especificidade de 0.95. Em ordem decrescente, segue-se o $vCDR_{\alpha}(0.64)$, com valores entre 0.86 e 0.87, e 0.86 para o $vCDR_{\beta}(0.64)$. De seguida, encontra-se o $vCDR_{\alpha}(0.60)$, com valores entre 0.79 e 0.80, e 0.79 para o $vCDR_{\beta}(0.60)$. Por fim, o $vCDR_{\alpha}(0.50)$ apresenta os valores mais baixos, variando entre 0.39 e 0.46, sendo 0.46 o valor para o $vCDR_{\beta}(0.50)$. Na Figura 4.6 b), nota-se que os valores de especificidade obtidos para o $vCDR_{\beta}(0.50)$, $vCDR_{\beta}(0.60)$, $vCDR_{\beta}(0.64)$, $vCDR_{\beta}(0.70)$ e os correspondentes $vCDR_{\alpha}$ são muito semelhantes.

Relativamente à exatidão (ver Figura 4.6 c)), o $vCDR_{\alpha}(0.60)$, $vCDR_{\alpha}(0.64)$ e $vCDR_{\alpha}(0.70)$ apresentam valores aproximadamente consistentes ao longo dos α , com pequenas variações nas extremidades positivas de α . Para o $vCDR_{\alpha}(0.70)$, os valores situam-se entre 0.80 e 0.81; para o $vCDR_{\alpha}(0.64)$, entre 0.78 e 0.80; e para o $vCDR_{\alpha}(0.60)$, entre 0.75 e 0.76. O $vCDR_{\beta}(0.70)$, $vCDR_{\beta}(0.64)$ e $vCDR_{\beta}(0.60)$ registam valores próximos, sendo estes de 0.80, 0.79 e 0.75, respetivamente.

O limiar de 0.50 apresenta os valores mais baixos de exatidão tanto ao longo dos α como β . O $vCDR_{\alpha}(0.50)$ apresenta valores entre 0.47 e 0.53, enquanto que para o $vCDR_{\beta}(0.50)$ a exatidão é 0.52.

A Figura 4.6 d) apresenta os resultados obtidos para o F1-Score. Com e sem correção do DFA, os valores do F1-Score situam-se entre 0.50 e 0.60 para qualquer limiar considerado, exceto para o limiar de 0.70. O $vCDR_{\alpha}(0.60)$ apresenta os valores mais altos de F1-Score, variando entre 0.55 e 0.57. Em contrapartida, o $vCDR_{\alpha}(0.70)$ regista os valores mais baixos, entre 0.31 e 0.34. Os valores com correção não são significativamente diferentes dos sem correção do DFA.

As curvas ROC e AUROC do $vCDR_{\alpha}$ e $vCDR_{\beta}$ estão representadas na Figura 4.7. No geral, não existe uma grande diferença entre as AUROC com e sem correção do DFA. Os valores das AUROC do $vCDR_{\alpha}$ (com correção) situam-se entre 0.71 e 0.72. Para o $vCDR_{\beta}$ (sem correção), o valor da AUROC é de 0.71. Os valores das AUROC obtidas para cada $vCDR_{\alpha}$ não são estatisticamente diferentes do $vCDR_{\beta}$ (teste de DeLong, $p > 0.05$).

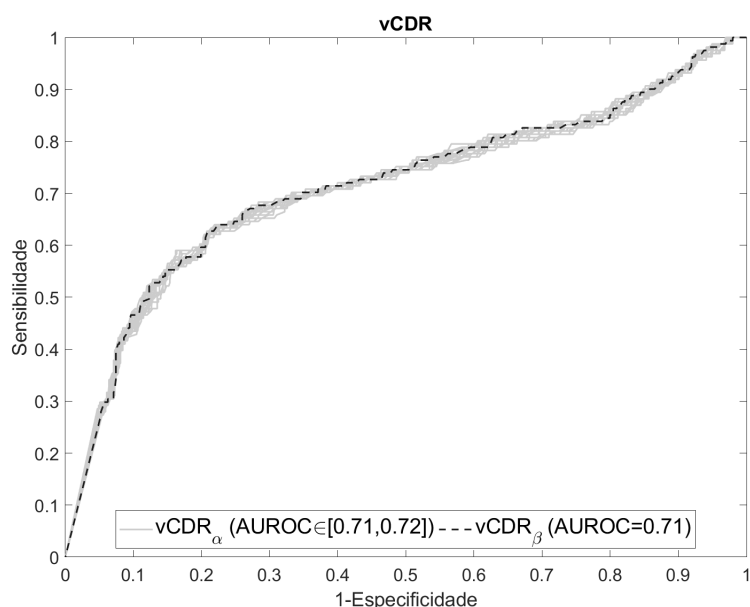


Figura 4.7: Curvas ROC e AUROC do rácio vCDR. O $vCDR_{\alpha}$ (AUROC) e $vCDR_{\beta}$ (AUROC) representam a AUROC do vCDR com e sem correção do DFA, sequeencialmente.

A Tabela 4.2 apresenta os valores de sensibilidade, especificidade, exatidão, F1-Score do vCDR com e sem correção do DFA para os diversos limiares considerados.

Tabela 4.2: Sensibilidade, especificidade, exatidão, F1-score, com correção do DFA ($vCDR_{\alpha}$) e sem correção do DFA ($vCDR_{\beta}$), em diversos limiares.

Sen	Spe	Acc	F1	Sen	Spe	Acc	F1	Sen	Spe	Acc	F1	Sen	Spe	Acc	F1
vCDR $_{\alpha}$ (0.64)				vCDR $_{\alpha}$ (0.50)				vCDR $_{\alpha}$ (0.60)				vCDR $_{\alpha}$ (0.70)			
[0.51;	[0.86;	[0.78;	[0.50;	[0.76;	[0.39;	[0.47;	[0.51;	[0.60;	[0.79;	[0.75;	[0.55;	[0.27;	[0.94;	[0.80;	[0.31;
0.53]	0.87]	0.80]	0.53]	0.79]	0.46]	0.53]	0.54]	0.62]	0.80]	0.76]	0.57]	0.29]	0.95]	0.81]	0.34]
vCDR $_{\beta}$ (0.64)				vCDR $_{\beta}$ (0.50)				vCDR $_{\beta}$ (0.60)				vCDR $_{\beta}$ (0.70)			
0.53	0.86	0.79	0.52	0.78	0.46	0.52	0.53	0.60	0.79	0.75	0.55	0.26	0.95	0.80	0.31

Sen-Sensibilidade, Spe-Especificidade, Acc-Exatidão, F1-F1-score.

Capítulo 5

Discussão

A hipótese de que a posição foveal relativamente ao centro da CNO possa influenciar a distribuição da CFNR levou ao desenvolvimento de softwares específicos que respeitem a relação entre a fóvea e a CNO em exames de OCT.[26, 28, 29] Esta questão nunca foi explorada em retinografias, sendo que a avaliação quantitativa da CNO através de oftalmoscopia ou de fotografia do fundo do olho, é feita sem considerar o DFA.[25, 26, 28, 29, 31–33, 64]

Neste estudo, o valor médio dos DFA (β) nas 907 retinografias analisadas foi de $-7.6^\circ \pm 3.6^\circ$, (ver Figura 4.1), sendo consistente com a maioria dos valores observados em estudos anteriores (-5.1° a -7.6°).[25–29] As ligeiras diferenças entre estudos podem ser explicadas pelas diferenças de origem étnica e idade dos participantes.

Os nossos resultados mostram que, quer para as métricas ISNT e as suas variantes, e para o vCDR, no intervalo angular de α de -12° a 0° não existe uma diferença significativa com correção e sem correção do DFA (ver Figuras 4.2 e 4.3). Estes resultados sugerem que para este intervalo angular não é necessário fazer a correção para o DFA. Conforme o conhecimento atual, embora existam diversos estudos em imagens do fundo do olho sobre a regra ISNT e suas variantes, bem como sobre o vCDR, todos eles se limitam a considerar o eixo ortogonal (horizontal e vertical) centrado na CNO como referência. Nenhum estudo realiza uma análise abrangente que inclua o DFA ou uma variação angular semelhante à proposta neste trabalho em imagens do fundo do olho. Essa lacuna impossibilita a comparação direta dos nossos resultados com outros estudos.

Tendo por base o eixo ortogonal, estudos prévios avaliaram o desempenho da regra ISNT e as suas variantes em termos de sensibilidade e especificidade na deteção do glaucoma em retinografias. Para a regra $ISNT_\beta$ (sem correção do DFA), Maupin et al.[45] reportam valores de 94.10 de sensibilidade e 49.20% de especificidade. Law et al.[56] encontraram 85.00% e 46.00% para sensibilidade e especificidade, respetivamente. Por sua vez, Harizman et al.[41] reportaram valores de 72.00% e 79.00% de sensibilidade e especificidade, respetivamente. No presente estudo, a regra $ISNT_\beta$ apresentou uma sensibilidade de 87.00% e especificidade de 25.00%, (Tabela 4.1), estando parcialmente conforme com estudos prévios.

No presente estudo, observou-se que a regra IST_β (sem correção do DFA) apresenta sensibilidade maior que a especificidade, 58.00% e 48.00%, respetivamente, (Tabela 4.1). Estes resultados diferem de Maupin et al.[45] onde foi encontrado uma sensibilidade menor (69.90%) e especificidade maior (87.0%) para esta regra.

Quanto à regra IS_β (sem correção do DFA), Maupin et al.[45] obtiveram uma baixa sensibilidade e alta especificidade, com valores de 30.90% e 90.30%, respetivamente. Law et al.[56] encontraram 41.00% para a sensibilidade e 85.00% para a especificidade. Por sua vez, Harizman et al.[41] reportaram 40.00% de sensibilidade e 89.00% de especificidade. Concordando com esses estudos, no nosso estudo a sensibilidade foi menor e a especificidade foi maior, com valores de 45.00% e 57.00%, respetivamente. Para a regra T_β (sem correção do DFA), encontramos 30.00% de sensibilidade e 70.00% de especificidade (ver Tabela 4.1).

Em estudos anteriores, observou-se que, à medida que são removidas zonas da regra $ISNT_{\beta}$, ocorre uma inversão de valores. A sensibilidade tende a diminuir, enquanto a especificidade e a exatidão a aumentar.[39, 43, 56] Esta observação foi também verificada no presente estudo, tal como mostrado na Tabela 4.1 e nas Figuras 4.4 a)-c).

As diferenças nos valores de sensibilidade e especificidade entre o nosso estudo e os estudos mencionados podem ser atribuídas a variações no estágio do glaucoma na população analisada, à forma de avaliação das métricas (subjetiva ou objetiva) e à qualidade das imagens utilizadas.

Idealmente, uma métrica clínica deve ter um equilíbrio entre especificidade e sensibilidade. No entanto, neste estudo, as regras $ISNT_{\beta}$, IST_{β} , IS_{β} e T_{β} não atingiram tal equilíbrio. Estes resultados corroboram com estudos anteriores que sugerem que a regra $ISNT$ e as suas variantes são insuficientes, por si só, para o diagnóstico do glaucoma.[41, 45, 49, 56, 65]

Como se pode observar nas Figuras 4.4 a)-c), para uma análise isolada a regra $ISNT$ e as suas variantes apresentam variações de sensibilidade, especificidade e exatidão à medida que se varia o α . No entanto, o F1-score e as curvas ROC mostram que não existe influência do DFA na deteção do glaucoma. Segundo a medida F1-Score, a deteção do glaucoma destas métricas nos vários α (com correção do DFA) e β (sem correção do DFA) é baixa, sendo inferior a 0.38 (Tabela 4.1). Além disso, os valores de AUROC para a regra $ISNT$ e as suas variantes para cada α e β são inferiores a 0.58. Estes resultados sugerem uma fraca capacidade de deteção do glaucoma em retinografias, com ou sem correção do DFA.[66]

No caso da métrica $vCDR$, os nossos resultados mostram uma tendência consistente na relação entre os valores de sensibilidade, especificidade e exatidão em função dos diferentes limiares de classificação, tanto para os vários α (com correção do DFA) como para o β (sem correção do DFA). Tal como observado por outros autores, limiares mais baixos tendem a aumentar a sensibilidade, enquanto limiares mais elevados favorecem a especificidade e a exatidão da métrica $vCDR_{\beta}$ (sem correção do DFA).[56, 67]

A Tabela 5.1 permite uma análise comparativa entre os resultados obtidos neste estudo e os reportados na literatura. No estudo de Law et al.[56], observou-se que para um limiar de 0.57, a sensibilidade e especificidade foram de 81.00% e 86.00%, respetivamente, enquanto que para o limiar de 0.70 esses valores foram de 41.00% e 97.00%. Este estudo também reportou uma AUROC de 0.90 para o limiar de 0.57, e para o limiar de 0.50 obteve-se uma sensibilidade de 88.00% e uma especificidade de 76.00%. Soh et al.[67] reportaram uma sensibilidade de 91.00% e uma especificidade de 91.60% para o limiar de 0.60, e para o limiar de 0.70, os valores foram de 65.10% de sensibilidade e 98.00% de especificidade. Para um limiar de 0.65, a sensibilidade foi de 81.70% e a especificidade de 98.10%. É importante destacar que Garway-Heath et al.[52] reportaram resultados que divergem dos encontrados neste trabalho, onde para limiares mais elevados, como o de 0.70, observaram-se valores de sensibilidade notavelmente altos (98.90%) e uma especificidade de 45.30%. Para o limiar de 0.65 encontraram 97.70% de sensibilidade e 75.50% de especificidade, e por fim, para o limiar de 0.5 relataram 67.00% e 94.30% para a sensibilidade e especificidade, respetivamente. Estes resultados contrastam com os nossos, onde um aumento no limiar de 0.50 para 0.70 resultou num aumento da sensibilidade de 31.90%, mas numa redução da especificidade de 49.00%. Neto et al.[68] encontraram para um limiar de 0.50, valores de 86.00% de sensibilidade, 81.00% de especificidade, 71.00% para o F1-Score e uma AUROC de 88%. Gao et al.[69] verificaram uma AUROC de 96.90% para o limiar de 0.70. No estudo de Ayub et al.[59], para o limiar de 0.5 verificou-se uma sensibilidade de 93.00%, especificidade de 88.00% e exatidão de 92.00%. As Tabelas 4.2 e 5.1 mostram que para o $vCDR_{\beta}$ e para o limiar de 0.50, encontra-

mos uma sensibilidade de 78.00%, especificidade de 46.00%, exatidão de 52.00% e F1-score de 53.00%; para o limiar de 0.60, os valores foram de 60.00% de sensibilidade, 79.00% de especificidade, 75.00% de exatidão e 55.00% de F1-Score; para o limiar de 0.64, obtivemos 53.00% de sensibilidade, 86.00% de especificidade, 79.00% de exatidão e 52.00% de F1-Score; e, por fim, para o limiar de 0.70, registámos 26.00% de sensibilidade, 95.00% de especificidade, 80.00% de exatidão e F1-Score de 31.00%.

Tabela 5.1: Resumo das métricas de desempenho reportadas por diferentes estudos para vários limiares.

Estudo	Limiar	Sen (%)	Spe (%)	AUROC (%)	Acc (%)	F1 (%)
Law et al. [56]	0.57	81.00	86.00	90.00	-	-
	0.70	41.00	97.00	-	-	-
	0.50	88.00	76.00	-	-	-
Soh et al. [67]	0.60	91.00	91.60	-	-	-
	0.65	81.70	98.10	-	-	-
	0.70	65.10	98.00	-	-	-
Garway-Heath et al. [52]	0.70	98.90	45.30	-	-	-
	0.65	97.70	75.50	-	-	-
	0.50	67.00	94.30	-	-	-
Neto et al. [68]	0.50	86.00	81.00	88.00	-	71.00
Gao et al. [69]	0.70	-	-	96.90	-	-
Ayub et al. [59]	0.50	93.00	88.00	-	92.00	-
Este estudo (vCDR_β)	0.50	78.00	46.00	-	52.00	53.00
	0.60	60.00	79.00	-	75.00	55.00
	0.64	53.00	86.00	-	79.00	52.00
	0.70	26.00	95.00	-	80.00	31.00

Sen-Sensibilidade, Spe-Especificidade, Acc-Exatidão, F1-F1-score.

Em geral, estes resultados corroboram com a observação de que a escolha do limiar afeta significativamente a métrica vCDR_β. Limiares mais baixos favorecem uma maior sensibilidade, mas a um custo de menor especificidade e exatidão. Inversamente, limiares mais elevados aumentam a especificidade e a exatidão, mas reduzem a sensibilidade. Essa relação inversa entre sensibilidade e especificidade demonstra a importância da escolha do limiar adequado, dependendo do contexto clínico e das necessidades específicas de diagnóstico ou triagem. No entanto, a comparação direta dos nossos valores com os da literatura acima mencionada revela algumas discrepâncias. Esta discrepância pode resultar de diferenças metodológicas, incluindo a população em estudo e técnicas de medição.

As Figuras 4.6 a)-d) mostram que para a métrica vCDR, os valores de sensibilidade, especificidade, exatidão e F1-score não são influenciados pelos vários α dentro dos limiares considerados. Da mesma forma, os valores de AUROC para esta métrica, para cada α e β , encontram-se entre 71.00%-72.00% (ver Figura 4.7), o que reflete uma capacidade de diagnóstico suficiente, independentemente do DFA.[66] Estudos anteriores que utilizaram abordagens de OCT chegaram a uma conclusão similar à deste trabalho, em que a correção para o DFA não oferece benefícios na detecção do glaucoma em imagens do fundo do olho.[26, 29] Os nossos resultados mostram que o DFA não influencia a detecção do glaucoma em retinografias com as métricas clínicas consideradas. No entanto, foram observadas ligeiras diferenças ao longo dos diferentes α , indicando que alguns sujeitos podem apresentar ligeiras diferenças nos valores de sensibilidade, especificidade e exatidão se o DFA não for corrigido. Desta forma, é ainda desconhecido se a correção do DFA tem influência em seguimentos de glaucoma. A inclusão do DFA na avaliação clínica permite obter medidas baseadas em características anatómicas relevantes, que são estáveis ao longo do tempo e consistentes entre ambos os olhos do mesmo sujeito. Assim, ao utilizar o DFA como padrão para a regionali-

zação da CNO, é possível reduzir a variação intra e interindividual causada por ciclotorção e/ou diferenças anatômicas na relação entre a CNO e a fóvea.[8, 26] Quando a cabeça se inclina, o DFA altera-se (devido à mudança no eixo Fóvea-CNO em relação à linha horizontal), mas as relações estruturais no eixo Fóvea-CNO entre a fóvea, a CFNR e a CNO mantêm-se inalteradas.[28, 64] Em teoria, a obtenção de medições que respeitem essa relação podem melhorar a comparabilidade dos resultados em seguimentos de progressão.

Uma das limitações do nosso estudo prende-se com a demarcação dos limites do DO e EO de forma subjetiva. Reis et al.[70] verificaram que existem extensões regionais variáveis da membrana de Bruch dentro da margem do DO que são clinicamente impercetíveis em fotografias do fundo do olho. Por outro lado, como as retinografias provêm de bases de dados diferentes, implica que foram analisadas por especialistas diferentes. Desta forma, não é possível assegurar que o critério de delimitação da EO e DO tenha sido o mesmo entre especialistas. Estas limitações podem ter contribuído com alguma variabilidade das métricas clínicas consideradas. Uma das principais vantagens deste estudo é o elevado número de imagens analisadas, bem como a inclusão de uma variação angular alargada do DFA. O número de imagens elevado permite que os nossos resultados reflitam com maior precisão os casos observados na prática clínica, o que reforça a aplicabilidade dos nossos achados no contexto clínico. Além disso, a variação angular proporciona uma análise mais abrangente, superando a limitação de estudos anteriores que se restringiam à aquisição de medidas baseadas apenas com a correção do DFA ($\alpha = 0^\circ$) e sem a correção do DFA (β).

Conforme mencionado anteriormente, a análise das métricas de forma isolada pode não ser suficiente para refletir a influência do DFA na deteção do glaucoma. Assim, é pertinente que estudos futuros considerem uma análise da influência do DFA através de combinações de métricas, bem como uma abordagem conjunta com outras características que afetam a espessura da CFNR. Dado que vários fatores influenciam a distribuição da espessura da CFNR em indivíduos saudáveis, uma alteração no perfil das curvas da CFNR pode não ser suficiente para revelar mudanças significativas no desempenho das métricas aplicadas à CNO na deteção do glaucoma. Embora existam fundamentos teóricos que apoiem a ideia de que o DFA possa trazer benefícios em casos de seguimento, este estudo não comprova a veracidade dessa hipótese. Dessa forma, a questão permanece em aberto, indicando a necessidade de investigações futuras.

Capítulo 6

Conclusão

O DFA não influencia a detecção do glaucoma em retinografias quando são aplicadas a regra ISNT e as suas variantes, bem como o rácio escavação-disco ótico vertical. Além disso, a avaliação da cabeça do nervo ótico pode continuar a ser realizada com base no método padrão, que utiliza o meridiano horizontal como referência. De referir que embora estas métricas não melhorem a detecção do glaucoma, apenas apresentam valores similares dentro de um intervalo angular específico. Permanece por esclarecer a relevância do DFA na progressão do glaucoma. Este aspeto não foi abordado neste trabalho, sendo necessários trabalhos futuros para esclarecer a influência do DFA neste contexto.

Bibliografia

- [1] Abràmoff MD, Garvin MK, Sonka M. Retinal imaging and image analysis. *IEEE Rev Biomed Eng.* 2010;3:169-208. xvi, 1, 17
- [2] Araújo JR, Breda JB, Sousa AR. Anatomia e fisiologia da retina. In: Silva R, Farah ME, editors. *Manual de retina*. 1st ed. Lisboa (PT): Lidel; 2016. p. 03-33. 1
- [3] Hildebrand GD, Fielder AR. Anatomy and physiology of the retina. In: Reynolds J, Olitsky S, editors. *Pediatric retina*. New York (NY): Springer; 2011. p. 39-65. 1, 2
- [4] Kanski JJ. Glaucoma. In: *Clinical ophthalmology: a systematic approach*. 5th ed. Elsevier; 2003. p. 192-270. xvi, 2
- [5] Machado LF, Furlanetto RL, Gracitelli CP. Anatomy and evaluation of the optic nerve head. *Arq Bras Oftalmol.* 2022;85(6):636-43. 1, 2, 6
- [6] Weinreb RN, Bowd C, Moghimi S, Tafreshi A, Rausch S, Zangwill LM. Ophthalmic diagnostic imaging: glaucoma. In: Bille JF, editor. *High resolution imaging in microscopy and ophthalmology: new frontiers in biomedical optics*. 1st ed. Springer; 2019. p. 107-34. 2, 3, 6, 7
- [7] Hayreh SS, Hayreh SS. Structure of the optic nerve. In: *Ischemic optic neuropathies*. 1st ed. Springer, Berlin, Heidelberg; 2011. p. 7-34. 2
- [8] Jansonius NM, Schiefer J, Nevalainen J, Paetzold J, Schiefer U. A mathematical model for describing the retinal nerve fiber bundle trajectories in the human eye: average course, variability, and influence of refraction, optic disc size and optic disc position. *Exp Eye Res.* 2012;105:70-8. xvi, 2, 6, 31
- [9] Kiumehr S, Park SC, Dorairaj S, Teng CC, Tello C, Liebmann JM, et al. In vivo evaluation of focal lamina cribrosa defects in glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(5):552-9. 3, 5
- [10] Wang B, Nevins JE, Nadler Z, Wollstein G, Ishikawa H, Bilonick RA, et al. In vivo lamina cribrosa micro-architecture in healthy and glaucomatous eyes as assessed by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(13):8270-4. 3, 4
- [11] Casson RJ, Chidlow G, Wood JP, Crowston JG, Goldberg I. Definition of glaucoma: clinical and experimental concepts. *Clin Exp Ophthalmol.* 2012;40(4):341-9. 3, 4, 12
- [12] Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA.* 2014;311(18):1901-11. 3, 4, 6, 8
- [13] Weinreb RN, Leung CK, Crowston JG, Medeiros FA, Friedman DS, Wiggs JL, et al. Primary open-angle glaucoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2(1):1-19. 3, 4
- [14] Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley H, Aung T, Cheng Cy. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014;121:2081-90. 3
- [15] Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet.* 2004;363(9422):1711-20. 3, 4

- [16] Lusthaus J, Goldberg I. Current management of glaucoma. *Med J Aust.* 2019;210(4):180-7. 3
- [17] Wareham LK, Calkins DJ. The neurovascular unit in glaucomatous neurodegeneration. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:1-15. 3, 4
- [18] Quigley HA, Vitale S. Models of open-angle glaucoma prevalence and incidence in the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38(1):83-91. 3
- [19] Rahmani B, Tielsch JM, Katz J, Gottsch J, Quigley H, Javitt J, et al. The cause-specific prevalence of visual impairment in an urban population: the Baltimore eye survey. *Ophthalmology.* 1996;103(11):1721-6. 3
- [20] Keltner J, Johnson C, Anderson D, Levine R, Fan J, Cello K, et al. The association between glaucomatous visual fields and optic nerve head features in the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology.* 2006;113:1603-12. 3
- [21] Jonas JB, Gusek GC, Naumann GOH. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988;29(7):1151-8. 4, 10, 11, 12
- [22] Broadway DC, Nicolela MT, Drance SM. Optic disk appearances in primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1999;43:S223-43. xvi, 4, 5
- [23] Nicolela MT, McCormick TA, Drance SM, Ferrier SN, LeBlanc RP, Chauhan BC. Visual field and optic disc progression in patients with different types of optic disc damage: a longitudinal prospective study. *Ophthalmology.* 2003;110(11):2178-84. 4, 12
- [24] Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN, Park KH, Kim SH, Kim DM. Visualization of the lamina cribrosa using enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2011;152(1):87-95. xvi, 5
- [25] Jonas RA, Wang YX, Yang H, Li JJ, Xu L, Panda-Jonas S, et al. Optic disc-fovea angle: the Beijing eye study 2011. *PLoS One.* 2015;10(11):e0141771. 6, 7, 16, 28
- [26] Amini N, Nowroozizadeh S, Cirineo N, Henry S, Chang T, Chou T, et al. Influence of the disc-fovea angle on limits of RNFL variability and glaucoma discrimination. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(11):7332-42. 6, 8, 28, 30, 31
- [27] Shin KH, Lee HJ, Lim HT. Ocular torsion among patients with intermittent exotropia: relationships with disease severity factors. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(1):177-82. 6
- [28] Tuncer Z, Altuğ M. Does foveal position relative to the optic disc affect optical coherence tomography measurements in glaucoma? *Turk J Ophthalmol.* 2018;48(4):178-84. 6, 8, 28, 31
- [29] Mwanza JC, Lee G, Budenz DL. Effect of adjusting retinal nerve fiber layer profile to fovea-disc angle axis on the thickness and glaucoma diagnostic performance. *Am J Ophthalmol.* 2016;161:12-21. 6, 8, 16, 28, 30
- [30] Patel NB, Wheat JL, Rodriguez A, Tran V, Harwerth RS. Agreement between retinal nerve fiber layer measures from Spectralis and Cirrus spectral domain OCT. *Optom Vis Sci.* 2012;89(5):E652-66.

- [31] Chauhan BC, Burgoyne CF. From clinical examination of the optic disc to clinical assessment of the optic nerve head: a paradigm change. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(2):218-27. xvi, 7, 28
- [32] Hood DC, Raza AS, de Moraes CGV, Liebmann JM, Ritch R. Glaucomatous damage of the macula. *Prog Retin Eye Res.* 2013;32:1-21. xvi, 6, 7
- [33] Choi JA, Kim JS, Park HYL, Park H, Park CK. The foveal position relative to the optic disc and the retinal nerve fiber layer thickness profile in myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(3):1419-26. 6, 7, 8, 11, 28
- [34] Abe RY, Matos AG, Gracitelli CP, Prata TS, Ribeiro GB, Paula JS. Disc-fovea angle is associated with visual field defect location in patients with glaucoma. *J Glaucoma.* 2020;29(10):964-9. 6
- [35] Akbari M, Nikdel M, Moghimi S, Subramanian PS, Fard MA. Effect of foveal location on retinal nerve fiber layer thickness profile in superior oblique palsy eyes. *J Glaucoma.* 2019;28(10):916-21. 7
- [36] Erler N, Bryan S, Eilers P, Lesaffre E, Lemij H, Vermeer K. Optimizing structure-function relationship by maximizing correspondence between glaucomatous visual fields and mathematical retinal nerve fiber models. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(4):2350-7. 8
- [37] Caprioli J, Miller JM. Correlation of structure and function in glaucoma: quantitative measurements of disc and field. *Ophthalmology.* 1988;95(6):723-7. 8
- [38] Hood D, Anderson S, Wall M, Raza A, Kardon R. A test of a linear model of glaucomatous structure-function loss reveals sources of variability in retinal nerve fiber and visual field measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(9):4254-66. 8
- [39] 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? *Am J Ophthalmol.* 2017;184:19-27. 10, 11, 17, 29
- [40] Zhang Z, Yin FS, Liu J, Wong WK, Tan NM, Lee BH, et al. ORIGA-light: an online retinal fundus image database for glaucoma analysis and research. In: 2010 annual international conference of the IEEE engineering in medicine and biology. Buenos Aires (AR): IEEE; 2010. p. 3065-8. xvi, xvii, xix, 10, 11, 14, 15, 17
- [41] Harizman N, Oliveira C, Chiang A, Tello C, Marmor M, Ritch R, et al. The ISNT rule and differentiation of normal from glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(11):1579-83. 10, 11, 28, 29
- [42] Iwase A, Sawaguchi S, Tanaka K, Tsutsumi T, Araie M. The inferior, superior, temporal rim width pattern (IST rule) detects glaucoma in a japanese population. *J Glaucoma.* 2022;31(4):228-34. 10, 11
- [43] Soares I, Gravito-Soares M, Gravito-Soares E, Vaz S, De Almeida V. Comparison of different measuring methods in the assessment of the ISNT rule and its variants in a normal population: a cross-sectional study. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2023;43(5):1190-202. 10, 11, 15, 29
- [44] Lee YP, Ro JW, Yi K, Choi DG. ISNT rule satisfaction in korean non-glaucomatous subjects. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31(1):125-9. 11

- [45] Maupin E, Baudin F, Arnould L, Seydou A, Binquet C, Bron AM, et al. Accuracy of the ISNT rule and its variants for differentiating glaucomatous from normal eyes in a population-based study. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(10):1412-7. 11, 28, 29
- [46] Armaly MF, Sayegh RE. The cup/disc ratio: the findings of tonometry and tonography in the normal eye. *Arch Ophthalmol*. 1969;82(2):191-6. 11
- [47] Soorya M, Issac A, Dutta MK. Automated framework for screening of glaucoma through cloud computing. *J Med Syst*. 2019;43:1-17. 17
- [48] Nugraha GS, Soesanti I. Segmentation of the optic disc and optic cup using histogram feature-based adaptive threshold for cup to disk ratio. In: *MATEC Web of Conferences*. vol. 75. EDP Sciences; 2016. p. 1-5. 11
- [49] Kumar J, Seelamantula CS, Kamath YS, Jampala R. Rim-to-disc ratio outperforms cup-to-disc ratio for glaucoma prescreening. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-9. 11, 29
- [50] Greslechner R, Spiegel D. Klinische Papillenbeurteilung bei Glaukom. *Der Ophthalmologe*. 2016;113(10):816-23.
- [51] Aquino MC, Chew PT. Cup-disc ratio grading. *Ann Acad Med Singap*. 2020;49(2):49-51. 11
- [52] 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. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(10):1118-24. 12, 17, 29, 30
- [53] Hashemi H, Pakzad R, Khabazkhoob M, Emamian MH, Yekta A, Fotouhi A. The distribution of vertical cup-to-disc ratio and its determinants in the Iranian adult population. *J Curr Ophthalmol*. 2020;32(3):226-31. 12
- [54] Bhartiya S, Gadia R, Sethi HS, Panda A. Clinical evaluation of optic nerve head in glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract*. 2010;4(3):115-32. 12
- [55] Reis AS, Sharpe GP, Yang H, Nicoleta MT, Burgoyne CF, Chauhan BC. Optic disc margin anatomy in patients with glaucoma and normal controls with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2012;119(4):738-47. 12
- [56] Law SK, Kornmann HL, Nilforushan N, Moghimi S, Caprioli J. Evaluation of the "IS" rule to differentiate glaucomatous eyes from normal. *J Glaucoma*. 2016;25(1):27-32. 12, 28, 29, 30
- [57] Bajwa MN, Singh GAP, Neumeier W, Malik MI, Dengel A, Ahmed S. G1020: a benchmark retinal fundus image dataset for computer-aided glaucoma detection. In: *2020 international joint conference on neural networks (IJCNN)*. Glasgow (UK): IEEE; 2020. p. 1-7. xvi, xix, 14, 15
- [58] Marsh-Tootle WL, Harb E, Hou W, Zhang Q, Anderson HA, Weise K, et al. Optic nerve tilt, crescent, ovality, and torsion in a multi-ethnic cohort of young adults with and without myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(7):3158-71. 15
- [59] Ayub J, Ahmad J, Muhammad J, Aziz L, Ayub S, Akram U, et al. Glaucoma detection through optic disc and cup segmentation using k-mean clustering. In: *2016 international conference on computing, electronic and electrical engineering (ICE Cube)*. Quetta (PK): IEEE; 2016. p. 143-7. 17, 29, 30

- [60] Soorya M, Issac A, Dutta MK. An automated and robust image processing algorithm for glaucoma diagnosis from fundus images using novel blood vessel tracking and bend point detection. *Int J Med Inform.* 2018;110:52-70. 17
- [61] Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. Epidemiology and prevention: chronic noncommunicable diseases. In: *Basic epidemiology*. 2nd ed. World Health Organization; 2006. p. 99-114. 17
- [62] DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988;44(3):837-45. 18
- [63] Powers D. Evaluation: from precision, recall and f-measure to ROC, informedness, markedness and correlation. *Int J Mach Learn Technol.* 2011;2(1):37-63. 18
- [64] He L, Ren R, Yang H, Hardin C, Reyes L, Reynaud J, et al. Anatomic vs. acquired image frame discordance in spectral domain optical coherence tomography minimum rim measurements. *PLoS One.* 2014;9(3):e92225. 28, 31
- [65] Moon J, Park KH, Kim DM, Kim SH. Factors affecting ISNT rule satisfaction in normal and glaucomatous eyes. *Korean J Ophthalmol.* 2018;32(1):38-44. 29
- [66] Borges L. Medidas de acurácia diagnóstica na pesquisa cardiovascular. *Int J Cardiovasc Sci.* 2016;29(3):218-22. 29, 30
- [67] Soh ZD, Chee ML, Thakur S, Tham YC, Tao Y, Lim ZW, et al. Asian-specific vertical cup-to-disc ratio cut-off for glaucoma screening: an evidence-based recommendation from a multi-ethnic asian population. *Clin Exp Ophthalmol.* 2020;48(9):1210-8. 29, 30
- [68] Neto A, Camera J, Oliveira S, Cláudia A, Cunha A. Optic disc and cup segmentations for glaucoma assessment using cup-to-disc ratio. *Procedia Comput Sci.* 2022;196:485-92. 29, 30
- [69] Gao XR, Wu F, Yuhas PT, Rasel RK, Chiariglione M. Automated vertical cup-to-disc ratio determination from fundus images for glaucoma detection. *Sci Rep.* 2024;14(1):1-10. 29, 30
- [70] Reis AS, O'Leary N, Yang H, Sharpe GP, Nicoleta MT, Burgoyne CF, et al. Influence of clinically invisible, but optical coherence tomography detected, optic disc margin anatomy on neuroretinal rim evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(4):1852-60. 31