

Comparação de métricas clínicas na avaliação da cabeça do nervo ótico na deteção do glaucoma

(Versão final após defesa)

Rita Inês Álvaro Arcanjo

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Optometria e Ciências da Visão
(2^o ciclo de estudos)

Orientador: Dr. Ivo Miguel da Fonseca Gravito Soares

Outubro de 2021

Dedicatória

Esta dissertação é dedicada ao meu Pai.

Agradecimentos

Quero agradecer em primeiro lugar ao meu orientador, Dr. Ivo Soares, por toda a disponibilidade, por todo o conhecimento que me transmitiu e por toda a ajuda e colaboração ao longo deste processo, o meu muito obrigada.

Á minha mãe, por tudo aquilo que sempre fez e faz por mim, por ser o meu maior apoio, por estar sempre lá, por toda a compreensão e paciência que teve comigo ao longo desta jornada, sem ela nada disto seria possível.

Ao meu irmão, por estar sempre presente, por todo o apoio, todas as palavras, incentivos e por estar sempre pronto a ajudar sempre que eu precisava.

Á minha família materna e á Joana, por estarem sempre dispostos a dar uma palavra de conforto e por toda a força que me transmitiram ao longo deste percurso.

Obrigada.

Resumo

Introdução: O glaucoma é uma das principais causas de cegueira irreversível em todo o mundo, sendo uma doença ocular crônica, progressiva e de difícil diagnóstico nas fases iniciais. Para um controle e diagnóstico do glaucoma, existem algumas métricas clínicas para a análise da cabeça do nervo óptico. São estas o rácio escavação-disco (CDR), a regra ISNT e o rácio anel neuroretiniano-disco (RDR).

Objetivo: Este trabalho pretende estudar as diferenças que as diferentes métricas clínicas têm na análise da cabeça do nervo óptico. Estudou-se também as diferenças que os eixo fóvea-disco (FONH) e eixo ortogonal têm nessas métricas.

Métodos: Foi utilizada a base de dados de imagens de fundo do olho publicamente disponível *Retinal Fundus Glaucoma Challenge* (REFUGE). Esta base de dados é composta por 400 imagens de fundo de olho (40 glaucomatosas e 360 normais). Foi criado um algoritmo em MatLab para medir de forma automatizada cada uma das métricas.

Resultados: O rácio CDR vertical (CDR_v) com o eixo FONH apresentou a maior AUROC (0.940), seguido do CDR_v com eixo ortogonal (0.937). O CDR área apresentou uma AUROC de 0.931. A métrica com pior AUROC foi o RDR (0.850), CDR horizontal com eixo ortogonal (0.899), CDR horizontal com eixo FONH (0.896) e por fim o RDR (0.850).

A sensibilidade e especificidade do rácio CDR_v com eixo FONH foi de 85% e 93.1%, enquanto que para o rácio RDR foi de 82.5% e 75.8%. A sensibilidade e especificidade da regra ISNT quando foi considerado o eixo ortogonal foram de 97.5% e 19.7%, respetivamente. A sensibilidade e especificidade da regra ISNT considerando o eixo FONH foram de 97.5% e 18.9% respetivamente.

Conclusão: O rácio CDR_v considerando o eixo FONH, é a métrica clínica que apresenta a maior capacidade para diferenciar olhos normais de glaucomatosos. A regra ISNT e as suas variantes são as que apresentam os valores mais baixos na deteção do glaucoma.

Palavras-chave

Cabeça do nervo ótico; glaucoma; Rácio escavação-disco; Regra ISNT; Rácio disco-anel neuroretiniano

Abstract

Introduction: Glaucoma is one of the main causes of irreversible blindness worldwide, being a chronic, progressive eye disease that is difficult to diagnose in its early stages. For the control and diagnosis of glaucoma, there are some clinical metrics for analyzing the optic nerve head. These are the cup-to-disc ratio (CDR), the ISNT rule and the rim-to-disc ratio (RDR).

Objective: This work intends to study the differences that different clinical metrics have in the analysis of the optic nerve head. The differences that the fovea-disk axis (FONH) and the orthogonal axis have in these metrics were also studied.

Methods: The publicly available fundus image database Retinal Fundus Glaucoma Challenge (REFUGE) was used. This database consists of 400 fundus images (40 glaucomatous and 360 normal). An algorithm was created in MatLab to automatically measure each of the metrics.

Results: The vertical CDR ratio (CDR_V) with the FONH axis showed the largest AUROC (0.940), followed by the CDR_V with the orthogonal axis (0.937). The area CDR showed an AUROC of 0.931. The metric with the worst AUROC was RDR (0.850), horizontal CDR with orthogonal axis (0.899), horizontal CDR with FONH axis (0.896) and finally RDR (0.850).

The sensitivity and specificity of the CDR_V ratio with FONH axis was 85% and 93.1%, while for the RDR ratio it was 82.5% and 75.8%. The sensitivity and specificity of the ISNT rule when the orthogonal axis was considered were 97.5% and 19.7%, respectively. The sensitivity and specificity of the ISNT rule considering the FONH axis were 97.5% and 18.9%, respectively.

Conclusion: The CDR_V ratio considering the FONH axis is the clinical metric that has the greatest capacity to differentiate normal from glaucomatous eyes. The ISNT rule and its variants are the ones that present the lowest values in the detection of glaucoma.

Keywords

Optic nerve head; glaucoma; cup-to-disc ratio; ISNT rule; rim-to-disc ratio

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos.....	v
Resumo	vii
Palavras-chave.....	viii
Abstract.....	x
Keywords	x
Lista de Figuras	xv
Lista de Tabelas.....	xviii
Lista de Acrónimos	xx
Capítulo 1- Introdução	1
1.1. Descrição da Retina	1
1.1.1. Disco ótico, Mácula, Fóvea e Vasos sanguíneos.....	2
1.1.2. Cabeça do nervo ótico	3
1.1.3. Anel neuroretiniano	4
1.1.4. Fibras nervosas da Retina	4
1.2. Glaucoma.....	5
1.2.1. Alterações morfológicas devido a glaucoma	7
1.3. Delimitação da margem do disco ótico	10
1.4. Delimitação da escavação.....	11
1.5. Delimitação do anel neuroretiniano	12
Capítulo 2 - Métricas aplicadas á ONH na avaliação do glaucoma	14
2.1. Regra ISNT e as suas variantes.....	14
2.2. Rácio escavação-disco.....	16
2.3. Disc Damage Likelihood Scale	19
2.4. Objectivos	20
Capítulo 3 – Metodologia	21
3.1. Base de dados REFUGE Challenge	21
3.2. Análise de métricas	23
3.3. Análise Estatística.....	25
Capítulo 4 – Resultados.....	27
4.1. Rácio CDR.....	27
4.2. Regra ISNT e as suas variantes	33
4.3. Rácio RDR	43
4.4. Resumo de resultados.....	45
Capítulo 5- Discussão de Resultados	48

Capítulo 6 - Conclusão	53
6.1. Sugestões de trabalhos futuros.....	54
Bibliografia	55

Lista de Figuras

Figura 1-Camadas da retina.....	1
Figura 2-Retina Saudável com indicação das principais estruturas anatómicas.	2
Figura 3- Cabeça do nervo ótico. NRR- anel neuroretiniano; OC- Escavação óptica; RA-artéria retiniana; RV- veia retiniana	3
Figura 4- Delimitação do anel neuroretiniano, com delimitação da escavação (anel azul-escuro) e delimitação margem do disco ótico (anel verde)	4
Figura 5-Representação esquemática das fibras nervosas da retina.....	5
Figura 6-Cabeça do nervo ótico com assimetria escavação- disco de 0.2	7
Figura 7-Atrofia ótica glaucomatosa avançada com nasalização dos vasos	8
Figura 8-Aparência de discos óticos glaucomatosos. A) Disco ótico glaucomatoso focal; B) Disco ótico glaucomatoso miópico; C) Disco ótico esclerótico senil; D) Disco ótico com ampliação generalizada da escavação.....	9
Figura 9-Delimitação da margem do disco ótico (linha vermelha)	10
Figura 10- Delimitação da escavação ótica.....	11
Figura 11- Regra ISNT.....	15
Figura 12- A) Divisão dos quadrantes do disco ótico, B) e C) rotação inferior temporal, representativo do eixo fóvea- disco.....	16
Figura 13- Exemplo do cálculo de um CDR.....	17
Figura 14-Cabeça do nervo ótico com CDR de 0.4:1	18
Figura 15-Cabeça do nervo ótico com relação CD de 0,8: 1, notch inferior com afinamento do anel neuroretiniano inferior, bayoneting, desnudamento dos vasos circunlineares.....	18
.....	18
Figura 16-Disc Damage Likelihood Scale	20
Figura 17-Exemplos representativos de imagens retinianas da base de dados REFUGE Challenge.	22
Figura 18-Exemplos de imagens com anotações do disco ótico (azul), escavação(verde) e fóvea(rox).	23
Figura 19-a) Disco ótico e escavação praticamente concêntricos. numa ONH não glaucomatosa. b) escavação excêntrica numa ONH glaucomatosa. c) e d) Medição da zona mais estreita do anel neuroretiniano (linha preta) e do raio do disco no ponto mais estreito do anel neuroretiniano (linha preta) e do raio do disco no ponto mais estreito do anel neuroretiniano (linha verde+preta).	24

Figura 20-Curva ROC do CDR área na diferenciação de olhos normais de glaucomatosos.....	27
Figura 21- Curva ROC do CDR _V considerando o eixo ortogonal na diferenciação de olhos normais de glaucomatosos.....	29
Figura 22-Curva ROC do CDR _H considerando o eixo ortogonal na diferenciação de olhos normais de glaucomatosos.....	30
Figura 23- Curva ROC do CDR _V considerando o eixo FONH na diferenciação de olhos normais de glaucomatosos.....	31
Figura 24-Curva ROC do CDR _H considerando o eixo FONH na diferenciação de olhos normais de glaucomatosos.....	32
Figura 25-Curva ROC da regra ISNT considerando o eixo ortogonal na diferenciação de olhos normais de glaucomatosos.....	34
Figura 26- Curva ROC da regra IST considerando o eixo ortogonal na diferenciação de olhos normais de glaucomatosos.....	35
Figura 27- Curva ROC da regra IS considerando o eixo ortogonal na diferenciação de olhos normais de glaucomatosos.....	36
Figura 28-Curva ROC da regra T considerando o eixo ortogonal na diferenciação de olhos normais de glaucomatosos.....	37
Figura 29- Curva ROC da regra ISNT considerando o eixo FONH na diferenciação de olhos normais de glaucomatosos.....	38
Figura 30-Curva ROC da regra IST considerando o eixo FONH na diferenciação de olhos normais de glaucomatosos.....	39
Figura 31- Curva ROC da regra IS considerando o eixo FONH na diferenciação de olhos normais de glaucomatosos.....	40
Figura 32- Curva ROC da regra T considerando o eixo FONH na diferenciação de olhos normais de glaucomatosos.....	41
Figura 33- Curva ROC para o RDR na diferenciação de olhos normais de glaucomatosos.....	43

Lista de Tabelas

Tabela 1- Sistema de classificação do glaucoma da American Academy of Ophthalmology	6
Tabela 2- Relação do valor de AUROC e exatidão de diagnóstico do teste.....	25
Tabela 3-Sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e negativa para diferentes pontos de corte do CDR área	28
Tabela 4-Sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e negativa para diferentes pontos de corte do CDR _v considerando o eixo FONH.....	33
Tabela 5-Sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e negativa das Regra ISNT, IST, IS e T considerando o eixo ortogonal e o eixo FONH	42
Tabela 6-Sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e negativa para diferentes pontos de corte do RDR	44
Tabela 7-Resumo de todos os valores de AUROC, erro, p-value, IC e pontos de corte para todas as métricas clínicas.....	45
Tabela 8-Resumo de todos os valores obtidos na sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e negativa para todas as métricas clínicas	46
Tabela 9- Resumo de todos os valores obtidos na sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e negativa para os diferentes pontos de corte selecionados ..	47

Lista de Acrónimos

AUROC	Do inglês <i>Área sob a curva</i> ROC
BM	Do inglês <i>Membrana de Bruch</i>
BMO	Do inglês <i>Abertura da membrana de Bruch</i>
CDR	Do inglês <i>Rácio escavação- disco</i>
CDR _R	Do inglês <i>Rácio escavação-disco horizontal</i>
CDR _V	Do inglês <i>Rácio escavação-disco vertical</i>
CV	Campo Visual
DDLS	Disc Damage Likelihood Scale
DM	Do inglês <i>Margem do disco ótico</i>
FONH	Do inglês <i>Eixo fóvea-disco ótico</i>
GPAA	Glaucoma primário de ângulo aberto
GPAF	Glaucoma primário de ângulo fechado
GTN	Glaucoma de tensão normal
IC	Intervalo de confiança
ILM	Do inglês <i>Membrana limitadora interna</i>
ISNT	I -Inferior, S- superior, N-nasal, T- temporal
ONH	Do inglês <i>Cabeça do nervo ótico</i>
PIO	Pressão intraocular
PPA	Do inglês <i>Atrofia peripapilar</i>
RDR	Do inglês <i>Rácio anel-disco</i>
RGC	Do inglês <i>Células ganglionares da retina</i>
RNFL	Do inglês <i>Camada de fibras nervosas da retina</i>
ROC	Receiver Operating Curve

Capítulo 1- Introdução

1.1. Descrição da Retina

A retina é a camada mais interna do globo ocular, estende-se anteriormente até a ora serrata, e posteriormente até a papila do nervo ótico. Apresenta uma morfologia neurosensorial uma vez que contém células especializadas em capturar a luz e processar os estímulos resultantes transmitindo-os ao nervo ótico. (1,2)

Possui dois tipos de fotorreceptores, nomeadamente os cones e os bastonetes. Os cones localizam-se principalmente na fóvea e controlam a maioria dos aspetos discriminativos da visão, já os bastonetes localizam-se ao redor da fóvea (não existentes na fóvea) e são especializados na visão noturna. (3,4)

A retina divide-se em 10 camadas. Considerando a orientação da coróide para o vítreo, as camadas são, o epitélio pigmentar da retina, camada de cones e bastonetes, camada limitante externa, camada nuclear externa, camada plexiforme externa, camada nuclear interna, camada plexiforme interna, camada ganglionar, camada de fibras nervosas e a camada limitante interna (Ver figura 1). (3,4)

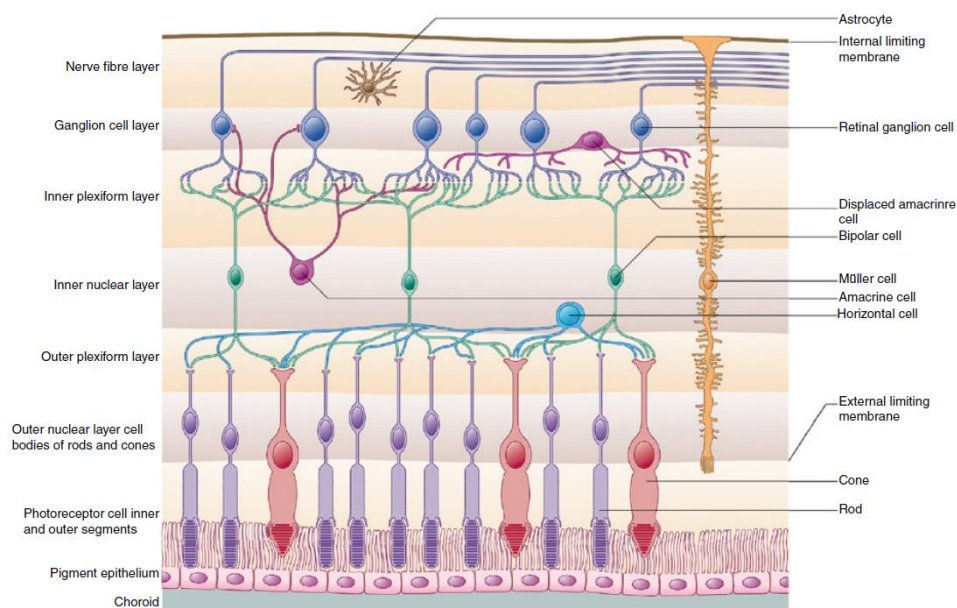


Figura 1-Camadas da retina. (4)

1.1.1. Disco ótico, Mácula, Fóvea e Vasos sanguíneos

Anatomicamente, as regiões mais importantes da retina são o disco ótico, a mácula, a fóvea e os vasos sanguíneos (Ver figura 2).

O disco ótico, também conhecido como papila ótica, é o local onde os vasos sanguíneos saem do olho, normalmente tem uma forma oval vertical, com uma cor a variar entre amarelo e laranja.

A mácula está localizada sensivelmente a 3mm temporalmente ao disco ótico, e é o local que recebe os estímulos visuais e os processa para serem enviados através do nervo ótico para o córtex visual. Apresenta uma parte mais central, chamada fóvea que representa a região da retina com maior acuidade visual. No centro da fóvea existe ainda a foveóla que tem a maior densidade de cones fotorreceptores. (3-5)

Os vasos sanguíneos arteriais estão sempre mediados pelos vasos venosos, já o tronco venoso é formado pela união de dois ramos, um superior e outro inferior, ao nível da lâmina cribrosa. As artérias retinianas são vistas como vasos de sangue mais claro e fino enquanto as veias retinianas parecem mais espessas em calibre e são mais escuras.(5,6)

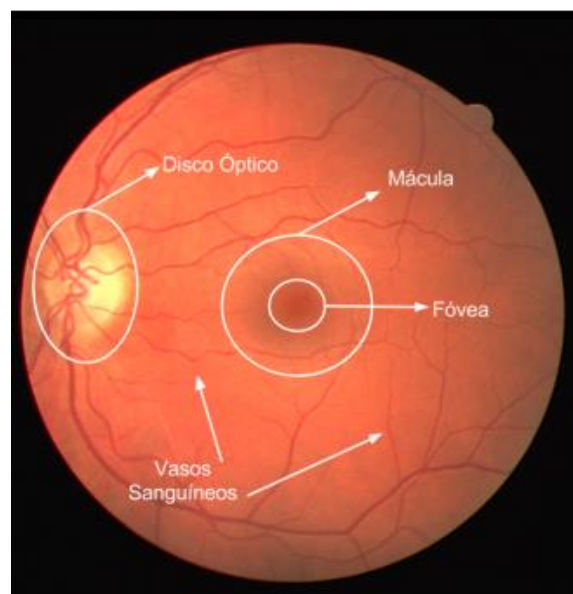


Figura 2-Retina Saudável com indicação das principais estruturas anatómicas. (7)

1.1.2. Cabeça do nervo ótico

O nervo ótico transmite os impulsos elétricos dos fotorreceptores retinianos para o cérebro, e está dividido em quatro partes: ONH, parte intraorbital, intracanalicular e intracraniana. (5,8)

A cabeça do nervo ótico (ONH) é o local onde os axônios das células ganglionares da retina convergem para sair do olho através do canal escleral, e a parte central da ONH não contém fibras da retina formando desta forma a escavação ótica (Ver figura 3).

Analisar a ONH é bastante importante para o diagnóstico de patologias como glaucoma, hipertensão intracraniana idiopática e neurite ótica. Pode-se examinar a ONH por oftalmoscopia direta, oftalmoscopia indireta ou o método de contato (prisma de Goldmann). As principais causas das lesões do nervo ótico são tumores, doenças inflamatórias e doenças desmielinizantes. (3,5,9–11)

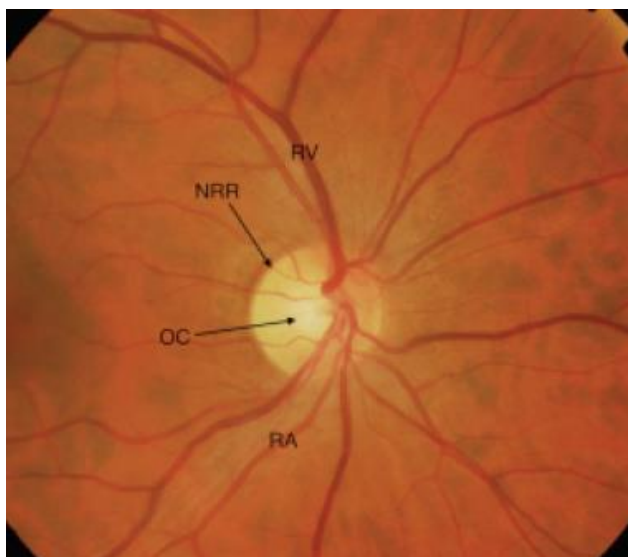


Figura 3-Cabeça do nervo ótico. NRR- anel neuroretiniano; OC- Escavação ótica; RA-artéria retiniana; RV- veia retiniana (5)

1.1.3. Anel neuroretiniano

O anel neuroretiniano é o tecido entre a borda externa da escavação e a margem do disco ótico. Pode ser descrito pela sua área, cor e forma. Geralmente os vasos sanguíneos repousam no tecido do anel neuroretiniano (Ver figura 4). (9,12,13)

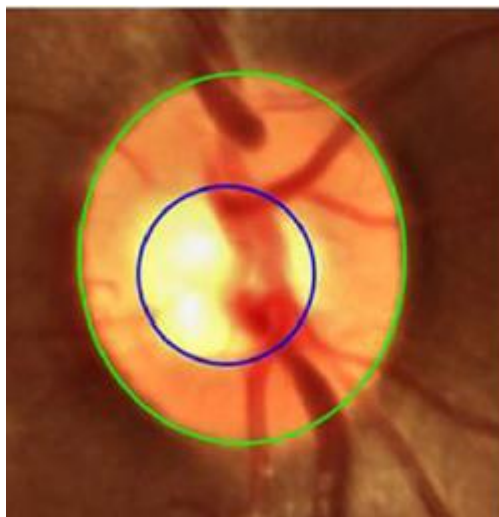


Figura 3- Delimitação do anel neuroretiniano, com delimitação da escavação (anel azul-escuro) e delimitação da margem do disco ótico (anel verde) (14)

1.1.4. Fibras nervosas da Retina

À medida que as fibras nervosas da retina convergem para a ONH, assumem um padrão arqueado, fazendo com que os polos inferior e superior, recebam um maior número de fibras nervosas comparativamente aos polos nasal e temporal. O polo inferior do disco é o local onde se encontram um maior número de fibras nervosas, isso ocorre devido à localização da mácula ser ligeiramente abaixo da ONH (Ver Figura 5). (15)

A camada de fibras nervosas da retina (RNFL) torna-se mais espessa em direção ao disco, devido à convergência de todas as fibras ganglionares. Os axônios maculares projetam-se diretamente para o disco, formando o "feixe" papilomacular. A espessura da RNFL depende da área do disco, idade e da existência de lesões papilares. (4,9,10)

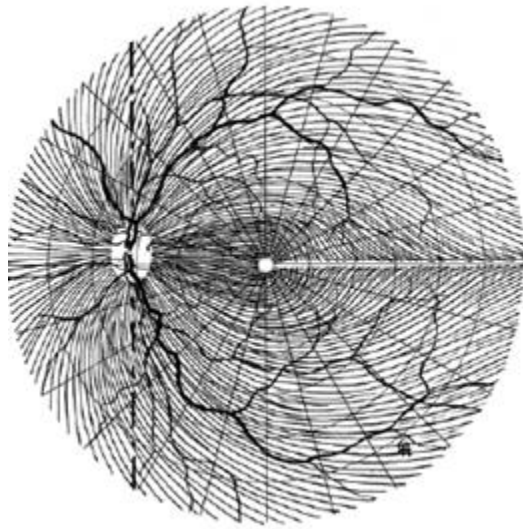


Figura 4- Representação esquemática das fibras nervosas da retina (8)

1.2. Glaucoma

O glaucoma é uma neuropatia ótica, e uma das principais causas de cegueira irreversível em todo o mundo. É uma doença ocular crônica, lenta, progressiva e a sua prevalência aumenta com a idade.

O glaucoma envolve a perda da RNFL num padrão característico, levando a danos no nervo ótico, incluindo fisiopatologias importantes dentro do cérebro. Tradicionalmente é definido por uma tríade de sinais clínicos, nomeadamente o aumento da PIO, alterações do disco ótico e defeitos do campo visual. (14,16–19)

Atualmente o glaucoma é uma doença onde os danos ocorridos podem ser reversíveis, uma vez que existem estudos que provam ser possível reverter os danos ocorridos no glaucoma. (20)

A causa mais comum do glaucoma é o aumento da pressão intraocular (PIO), seja pelo excesso de produção ou drenagem anormal do humor aquoso. Sempre que a câmara anterior tem um excesso de humor aquoso, a PIO aumenta progressivamente comprimindo o humor vítreo. Se essa situação permanecer descontrolada pode provocar danos na camada de fibras nervosas e na ONH, levando a uma perda progressiva e irreversível da visão podendo resultar em cegueira. (14,21)

Os fatores apresentados como sendo de risco para o glaucoma são a idade, género, genética, história familiar, raça e miopia. Também foram apontados como sendo de risco para o glaucoma a hipertensão e hipotensão sistémica, vasospasmo, enxaqueca, síndrome de dispersão pigmentar, síndrome de pseudoexfoliação, síndrome da apneia obstrutiva do sono, diabetes, tabagismo, elevação e flutuação da PIO. (22)

De forma a retardar ou interromper de forma eficiente a progressão do glaucoma, é necessário realizar um diagnóstico precoce e um tratamento imediato. Tratamentos farmacológicos ao longo da vida como a administração de colírios, são geralmente prescritos para controlar a PIO e para atenuar danos adicionais na retina. Alternativamente, procedimentos a laser e cirurgias podem ser realizados para aumentar a drenagem. A trabeculectomia é o procedimento cirúrgico mais comum para reduzir a PIO, e a trabeculoplastia a laser reduz a pressão intraocular induzindo mudanças biológicas na malha trabecular, resultando num aumento do fluxo aquoso. Os principais objetivos do tratamento do glaucoma são retardar a progressão da doença e preservar a qualidade de vida. (16,21,23)

De acordo com o sistema de classificação da American Academy of Ophthalmology, o glaucoma pode ser classificado de acordo com a Tabela 1. (24)

Tabela 1- Sistema de classificação do glaucoma da American Academy of Ophthalmology (24)

Glaucomas de ângulo Aberto	Glaucomas de ângulo fechado	Glaucomas infantis
<ul style="list-style-type: none"> - Glaucoma primário de ângulo aberto - Glaucoma de tensão normal - Glaucoma juvenil de ângulo aberto - Suspeita de glaucoma - Glaucoma secundário de ângulo aberto 	<ul style="list-style-type: none"> - Glaucoma primário de ângulo fechado com bloqueio papilar relativo - Fecho de ângulo agudo - Fecho de ângulo subagudo (fecho de ângulo intermitente) - Fecho de ângulo crónico - Fecho de ângulo secundário com bloqueio papilar - Fecho de ângulo secundário sem bloqueio papilar - Síndrome da íris de Plateu 	<ul style="list-style-type: none"> - Glaucoma congénito primário - Glaucoma associado a anomalias congénitas

1.2.1. Alterações morfológicas devido a glaucoma

Para um diagnóstico precoce de glaucoma, é necessário detetar danos estruturais na ONH, uma vez que é considerado o principal local onde ocorrem lesões glaucomatosas. Além disso, a diminuição da espessura da RNFL pode-se desenvolver antes da perda de CV clinicamente detetável. (9,12,25,26)

O glaucoma leva a mudanças na região intrapapilar e parapapilar da ONH, como o adelgaçamento e mudança de forma do anel neuroretiniano, aumento da profundidade e alargamento da escavação ótica, hemorragias do disco ótico, atrofia coriorretiniana, diminuição focal e difusa do diâmetro das arteríolas da retina e perda localizada e difusa da RNFL. O diagnóstico de glaucoma deve ser fortemente considerado se existir assimetria escavação-disco entre os dois olhos superior a 0,2 (Ver figura 6).

Estas alterações morfológicas podem ser divididas em critérios qualitativos como a ocorrência de hemorragias no disco, presença de defeitos localizados na RNFL, e ocorrência de *notching* do anel neuroretiniano, e em variáveis quantitativas, como área e o volume do anel neuroretiniano e escavação ótica, e a espessura da camada de fibras nervosas da retina na borda do disco. A atrofia parapapilar, palidez de disco, profundidade da escavação ótica e o aumento na área da escavação, são marcadores importantes para diferenciar entre lesão do nervo ótico glaucomatoso e não glaucomatoso. (10,19,27)

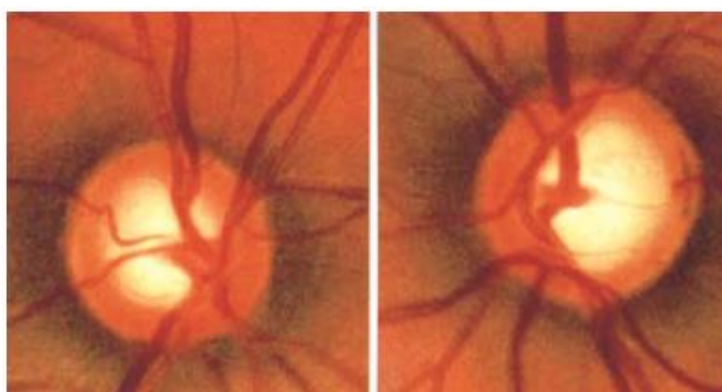


Figura 5-Cabeça do nervo ótico com assimetria escavação- disco de 0.2 (10)

Em termos vasculares, as mudanças que podem ocorrer no glaucoma são a nasalização dos vasos, *bayoneting* dos vasos e descoberta dos vasos circunlineares (Ver figura 7). (10)

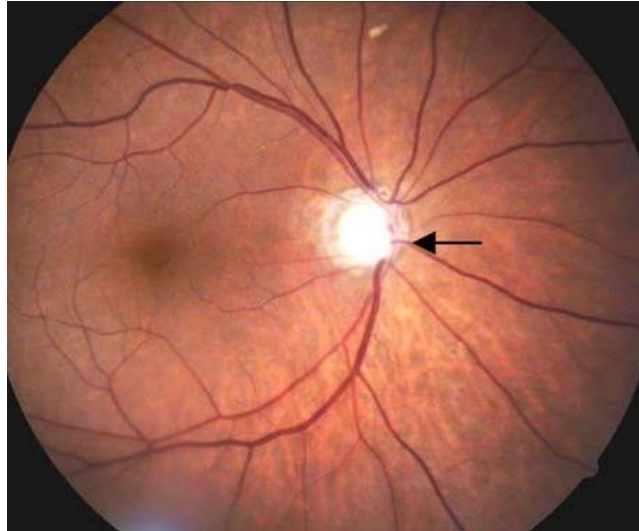


Figura 7-Atrofia ótica glaucomatosa avançada com nasalização dos vasos (10)

O disco ótico pode apresentar uma aparência distinta, ou um padrão de dano que se pode correlacionar com alguns subtipos de glaucoma. Existem algumas variáveis como a área do anel neuroretiniano, o tamanho ou a profundidade da escavação que podem ser afetados por a idade, origem étnica e tamanho do disco. (28)

- ❖ Disco ótico glaucomatoso focal: caracterizado por uma perda localizada de tecido do anel neuroretiniano, que ocorre dentro da escavação, nomeadamente na parte inferior ou superior da ONH, menos frequente na parte temporal e raramente na parte nasal do disco (Figura 8 A). (28)
- ❖ Disco ótico glaucomatoso miópico: discos inclinados com uma aparência rasa, tem miopia crescente temporal de PPA (como com discos óticos miópicos não glaucomatosos), apresentam evidências adicionais de dano glaucomatoso, usualmente na forma de afinamento do anel neuroretiniano superior ou inferior na ausência de miopia degenerativa (Figura 8 B). (28)
- ❖ Disco ótico esclerótico senil: Foi demonstrada a perda difusa de tecido do anel neuroretiniano para resultar num disco com características patológicas específicas. A perda difusa do tecido do anel neuroretiniano pode resultar no

desenvolvimento de afinamento do tecido dentro do anel na ausência de área de anel ou perda de volume. À medida que ocorre uma redução no tecido neurorretiniano, o padrão de perda produz um disco com escavação rasa e margens da escavação suavemente inclinadas em torno do centro da escavação pálido (Figura 8 C)). (28)

- ❖ Ampliação generalizada da escavação do disco ótico: caracterizados por escavações redondas sem áreas localizadas de perda de anel neurorretiniano ou palidez. O mecanismo pelo qual a escavação ocorre permanece desconhecido. (Figura 8 D)). (28)
- ❖ Aparência de discos óticos mistos: A grande maioria dos discos óticos glaucomatosos têm achados clínicos de dois ou mais tipos de discos descritos acima, podendo resultar de uma combinação de dois ou mais processos patológicos. (28)

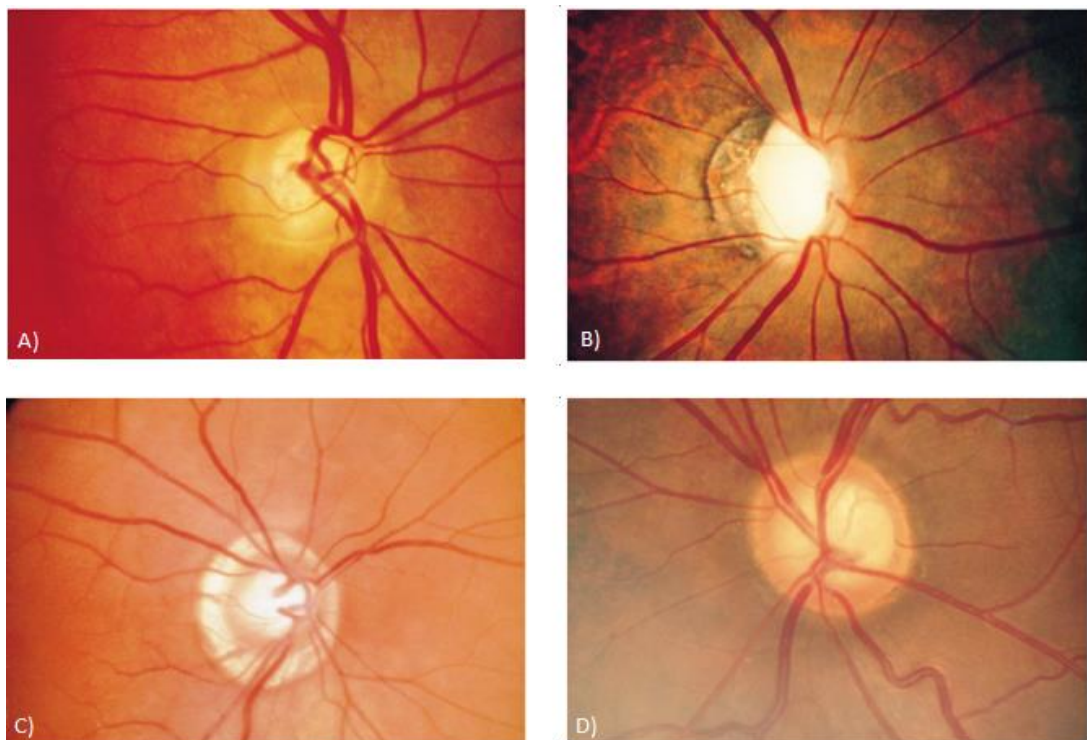


Figura 8-Aparência de discos óticos glaucomatosos. A) Disco ótico glaucomatoso focal; B) Disco ótico glaucomatoso miópico; C) Disco ótico esclerótico senil; D) Disco ótico com ampliação generalizada da escavação. (28)

1.3. Delimitação da margem do disco ótico

O disco ótico é a parte visível na retina da ONH. Não contém fotorreceptores e possui duas regiões principais, uma depressão central branca chamada escavação e uma região periférica chamada anel neuroretiniano. Existe uma variação no tamanho do disco na população normal, relacionada com a raça, uma vez que os africanos e asiáticos apresentam um disco maior comparando com os caucasianos. O tamanho do disco por vezes pode confundir o diagnóstico de glaucoma, uma vez que um disco ótico grande pode ter uma escavação grande e um anel neuroretiniano fino, aparentando ser glaucomatoso, por sua vez, um disco ótico pequeno pode esconder a perda do anel neuroretiniano. Muitas vezes uma escavação pequena num disco pequeno é anormal.

A margem do disco ótico (DM), é definida pelos limites do canal escleral, sendo clinicamente visível como uma banda circular esbranquiçada na borda do disco ótico (Ver figura 9). (9,10,14)

Determinar a DM ótico é especialmente complicado nos casos de olhos com alta miopia e com atrofia peripapilar significativa. Uma identificação precisa da DM é essencial para avaliar a ONH, e aplicar de forma correta as várias métricas clínicas. A DM foi definida como a borda mais interna do anel escleral, interno a qualquer tecido pigmentado, e dentro do qual apenas está presente tecido neural. Se não for clara a presença de nenhum anel escleral, então a margem do disco é definida como a terminação mais interna do tecido pigmentado.(9,26,29,30)



Figura 9-Delimitação da margem do disco ótico (linha vermelha) (26)

1.4. Delimitação da escavação

O termo escavação refere-se à escavação central na cabeça do nervo ótico, e representa a parte do segmento intraocular do nervo em que não existem axónios. Apresenta uma forma oval horizontal, delimitada inferiormente pela lâmina cribrosa.(5,10,31)

O tamanho da escavação encontra-se relacionado com o tamanho do disco ótico. Discos óticos grandes têm escavações grandes, e por sua vez, discos óticos pequenos têm escavações pequenas, ou ausentes, dependendo tanto do número de fibras nervosas que saem do olho, quanto do tamanho do disco. Quando existe uma diminuição do número de fibras nervosas que saem do olho, como ocorre no glaucoma, ou um disco ótico de tamanho maior com todos os axónios intactos, ambos vão ter um rácio escavação-disco (CDR) maior do que o normal. (9,10)

A delimitação entre a escavação ótica e o anel neuroretiniano é determinada pelo contorno e não pela palidez (Ver figura 10), sendo este um aspecto importante, uma vez que uma ONH glaucomatosa geralmente apresenta maior escavação que palidez, enquanto uma ONH normal possui uma escavação igual à área de palidez. (10,27)

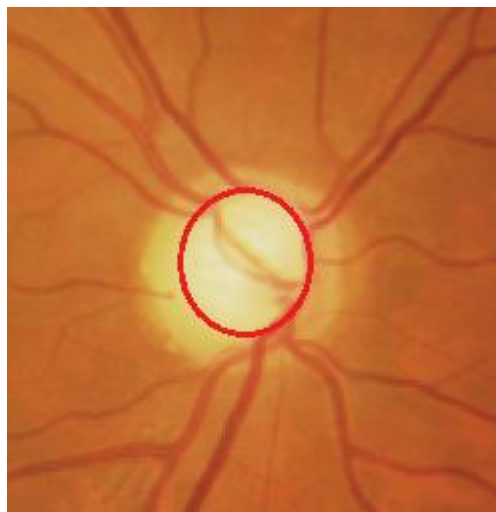


Figura 10- Delimitação da escavação ótica (5)

Além da área, a escavação é descrita pela sua profundidade. Em ONH normais, a profundidade da escavação depende da área da escavação e indiretamente, do tamanho do disco: quanto maior a escavação, mais profundo é o disco. No glaucoma, a escavação vai aumentando dependendo do tipo de glaucoma e do nível da PIO. A profundidade da escavação está ligeiramente associada ao grau de atrofia parapapilar: quanto mais profunda a escavação ótica, menor a atrofia parapapilar. (27)

1.5. Delimitação do anel neuroretiniano

O anel neuroretiniano é a área da curvatura dos axónios desde as margens do disco ótico até à borda da escavação ótica (Ver figura 4). Em olhos saudáveis o anel neuroretiniano saudável deve ter uma cor laranja ou rosa e sem áreas adelgadas localizadas. A borda inferior geralmente é mais espessa que a superior, que por sua vez é mais espessa que a borda nasal, sendo a borda temporal a mais fina. Este padrão de espessuras deu origem à regra ISNT. Numa situação de glaucoma, o anel neuroretiniano perde espessura ao longo de todo o anel com preferências regionais, dependendo do estado da doença. (9,10,27)

O anel neuroretiniano apresenta uma configuração típica em olhos normais, baseado na forma verticalmente oval do disco ótico e na forma horizontalmente oval da escavação. O tamanho do anel correlaciona-se com a área do disco ótico, na medida em que quanto maior o disco ótico, maior o anel neuroretiniano. Possíveis razões para a variabilidade do tamanho do anel são uma densidade diferente de fibras nervosas, diferentes arquiteturas da lâmina cribrosa, diâmetros diferentes dos axónios das células ganglionares da retina ou diferentes proporções de células gliais em todo o tecido intrapapilar. A correlação entre a área do anel e a área do disco corresponde à correlação positiva entre o tamanho do disco ótico, contagem de fibras do nervo ótico, número e área total dos poros da lâmina cribrosa. (10,27)

A forma fisiológica do anel neuroretiniano também está associada com o diâmetro das arteríolas da retina, que são significativamente mais largas na região da arcada inferior temporal do que na arcada superior temporal. (27)

Dependendo do estado em que se encontre o glaucoma, a perda do anel neuroretiniano vai variar sectorialmente nas regiões do mesmo. Nos olhos com danos glaucomatosos ligeiros, a perda do anel vai ser predominantemente nas regiões inferior temporal e superior temporal do disco. Os olhos que apresentem atrofia glaucomatosa

moderada vão apresentar uma maior perda de anel na região do disco horizontal temporal. Finalmente, quando o glaucoma já se encontra num estado avançado, os remanescentes do anel estão localizados principalmente no setor de disco nasal, com uma maior porção de borda na região nasal superior do que na região nasal inferior. (27)

O tecido normal do anel neuroretiniano é uniformemente rosado, indicando boa perfusão vascular. A existência de palidez no anel neuroretiniano, é uma das variáveis úteis para diferenciar a neuropatia ótica glaucomatosa da não glaucomatosa, já que o aumento da palidez no anel neuroretiniano, pode ser mais acentuado em olhos com neuropatia ótica não glaucomatosa, do que em olhos que tenham glaucoma, o aumento da palidez no anel neuroretiniano é um sinal típico de dano no nervo ótico. (10,27)

Em olhos com discos pequenos, o anel neuroretiniano não pode ser claramente delineado a partir da escavação ótica, portanto, a forma da borda não pode ser claramente determinada. Nestes olhos, a variável “tamanho da escavação em relação ao tamanho do disco” é o fator intrapapilar mais importante para detetar o dano da escavação do nervo ótico glaucomatoso. (10)

Capítulo 2 - Métricas aplicadas á ONH na avaliação do glaucoma

Para a análise da ONH são usadas várias métricas clínicas. Em seguida são descritas as métricas clínicas mais importantes, assim como possíveis variantes e fatores que possam afetar a sua medição.

2.1. Regra ISNT e as suas variantes

A regra ISNT, foi descrita originalmente por Jonas *et al.* em 1988, após avaliação de fotografias do disco ótico de 457 sujeitos normais. É definida como a ordem da largura do anel neuroretiniano ou espessura da RNFL que segue um padrão específico designado de ISNT. O padrão ou regra ISNT afirma que a largura do anel neuroretiniano geralmente é mais largo no sector inferior (I), seguido pelos sectores superior (S) e nasal (N), e mais estreito no setor temporal (T) (Ver figura 11). Esta regra é frequentemente usada na prática clínica para ajudar a detetar de forma precoce a neuropatia ótica glaucomatosa.

A regra ISNT considera-se intacta se não houver nenhuma alteração na largura do anel em relação a seguinte ordem: inferior > superior > nasal > temporal. (12,32–34)

Com base nas características morfométricas do disco, a regra ISNT foi utilizada para ajudar a diagnosticar a presença de glaucoma em adultos, uma vez que no glaucoma os danos do nervo ótico ocorrem antes que sejam evidentes defeitos no CV. O glaucoma danifica frequentemente as fibras do nervo ótico superior e inferior antes das fibras temporais e nasais, levando ao adelgaçamento do anel inferior e superior e consequentemente a violação da regra ISNT. Esta regra mostrou ser violada preferencialmente em pacientes adultos com glaucoma comparando com pacientes sem glaucoma. (15,35,36)

As limitações da regra ISNT devem-se ao facto de que não se sabem as percentagens de olhos normais individuais seguem a regra ISNT. (12,35)

Foram definidas algumas variantes da regra ISNT. Como a característica examinada mais comum é a largura relativa das bordas inferior, superior e temporais, foi definida a variante IST, onde se excluiu a borda nasal.

Essa exclusão foi sugerida, já que este quadrante geralmente é o último a ser afetado no glaucoma e os limites da escavação neste setor são difíceis de identificar devido à presença de grandes veias retinianas. Na variante IST foi definido que o quadrante inferior é mais largo que o quadrante superior, e este por sua vez é mais largo que o quadrante temporal. A explicação plausível para a borda inferior ser mais larga do que a borda superior era que a mácula está localizada inferior ao centro do disco ótico, portanto mais fibras nervosas podem atingir o polo inferior do disco ótico comparado com o superior.

Como foi referido anteriormente, o disco ótico tem uma forma oval vertical, e a escavação uma forma oval horizontal. Sabe-se também que as fibras nervosas da retina que se inserem superiormente e inferiormente são as mais afetadas nos estágios iniciais do glaucoma, assim foi definida a variante IS, onde foi feita a exclusão dos setores nasal e temporal.

Outra variante descrita foi a regra T, que foi definida para ser verdadeira se as medições do quadrante temporal forem menores do que qualquer outro quadrante. (34,37)

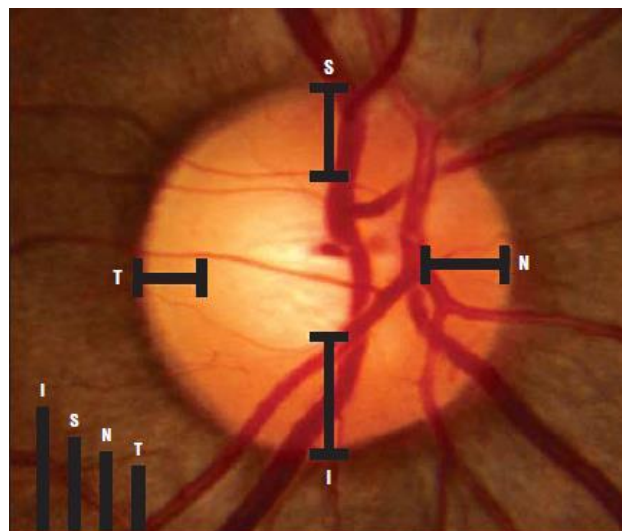


Figura 11- Regra ISNT (33)

- Sistema de referência ortogonal e eixo fóvea-disco

Para se efetuar a medição da regra ISNT, normalmente considera-se um sistema de referência ortogonal como referência. O sistema ortogonal é centrado no disco ótico, e é composto por duas linhas imaginárias, uma vertical e outra horizontal perpendicularmente uma à outra.

Este sistema não leva em consideração a localização da fóvea, pelo que a linha horizontal, mantém um percurso reto a partir do centro do disco ótico. Neste caso, diz-se que as medições são feitas segundo um eixo ortogonal.

O sistema ortogonal não considera o percurso anatômico que as RNFL têm para cada olho individual. Além disso, a fóvea raramente está alinhada verticalmente com o disco, sendo que na maioria das vezes está localizada abaixo do centro da ONH. A Figura 12 ilustra as descrições anteriores. (30)

De forma a considerar o percurso da RNFL deve-se considerar o eixo fóvea-disco. Neste caso o sistema de referência continua a ser ortogonal, mas com o eixo horizontal a coincidir com o eixo fóvea-disco. (eixo FONH)

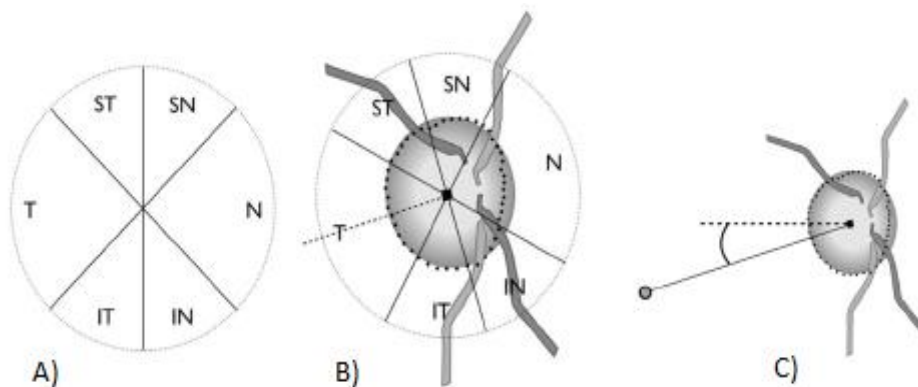


Figura 12- A) Divisão dos quadrantes do disco ótico, B) e C) rotação inferior temporal, representativo do eixo fóvea-disco. (30)

2.2. Rácio escavação-disco

O rácio escavação-disco (CDR) foi proposto por Armaly *et al.* na década de 1960, como um indicador da integridade do nervo ótico em pacientes com glaucoma. (14,17,38)

O CDR é o rácio entre o diâmetro da escavação e o diâmetro do disco ótico (Ver Figura 13). Os valores normais variam entre 0.2 e 0.6, e um valor a partir de 0.7 já se considera um CDR suspeito. No entanto, um CDR invulgarmente alto, pode ser fisiológico em olhos com discos óticos maiores. (10,39)

O CDR tem sido o parâmetro mais usado para avaliar a ONH, no entanto tem duas limitações: não considera a posição relativa da escavação face ao disco ótico, nem considera o adelgaçamento do anel neuroretiniano que pode ocorrer em situações

glaucomatosas. Uma escavação excêntrica tem maior probabilidade de ser glaucomatosa do que uma concêntrica. (14)

A regra da Classificação Internacional de Doenças (CID-9) estipula para o CDR uma avaliação em três estados da gravidade do glaucoma: (14)

- Normal: $0 \leq \text{CDR} \leq 0,5$
- Moderado: $0,5 \leq \text{CDR} \leq 0,8$
- Gravemente glaucomatoso: $0,8 \leq \text{CDR} \leq 1$

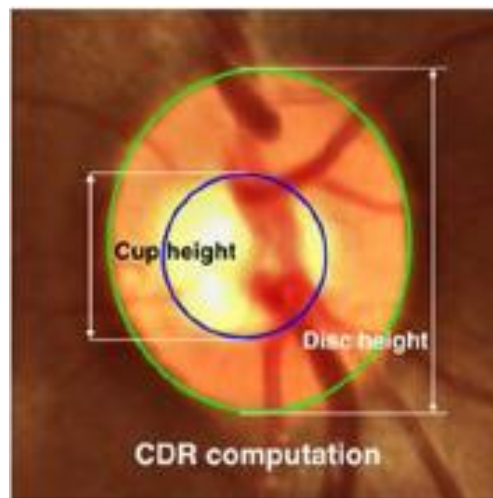


Figura 13- Exemplo do cálculo de um CDR. (14)

A perda precoce do anel neuroretiniano, ocorre nos polos superior e inferior do disco, desta forma um CDR vertical (CDR_V) é normalmente uma medida mais sensível na detecção do glaucoma do que um CDR horizontal (CDR_H). (10)

O CDR_H é definido como o rácio do comprimento horizontal da escavação face ao comprimento horizontal do disco ótico e o CDR_V é definido como o rácio do comprimento vertical da escavação face ao comprimento vertical do disco ótico. (40)

Tanto o CDR_V como o CDR_H podem ser feitos de acordo com o eixo ortogonal ou com o eixo FONH. De referir que o CDR pode também ser calculado de acordo com a área, neste caso o rácio é determinado calculando a área da escavação face à área do disco ótico.

Caso o CDR apresente valores entre 0.3 e 0.4, é sugestivo de um estado normal, mas um valor superior a estes pode indicar glaucoma (Ver figura 14). Também o diagnóstico de glaucoma é bastante provável se a diferença no CDR entre os dois olhos for superior a 0.2 ou se o CDR for 0.7 ou maior (Ver figura 15). (10,16,23)



Figura 14-Cabeça do nervo óptico com CDR de 0.4:1 (10)

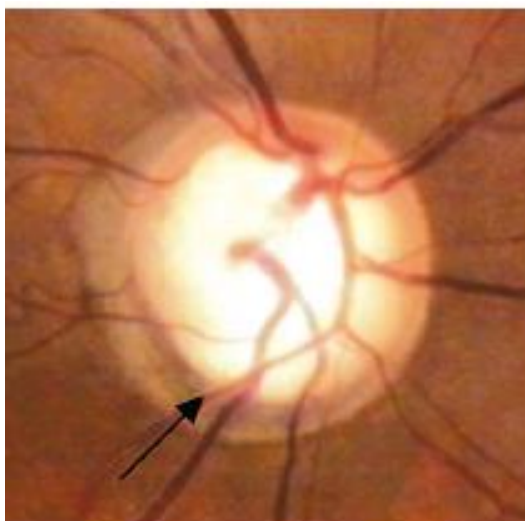


Figura 15-Cabeça do nervo óptico com relação CD de 0,8: 1, notch inferior com afinamento do anel neuroretiniano inferior, bayoneting, desnudamento dos vasos circunlineares (10)

2.3. Disc Damage Likelihood Scale

A escala Disc Damage Likelihood Scale (DDL) foi desenvolvida por Spaeth *et al.* para incorporar a avaliação do tamanho do disco e largura da borda na classificação clínica do disco. Entre as suas principais vantagens destaca-se uma alta reprodutibilidade interobservador, correlaciona-se fortemente com o grau de dano glaucomatoso do campo visual e apresenta uma maior capacidade para monitorizar a progressão da doença do que outras métricas clínicas. (10,41)

A escala DDL está dividida em 10 graus, e possivelmente é o sistema mais preciso para a classificação manual de alterações do disco glaucomatoso, avaliando a largura da escavação com referência ao tamanho do disco (Ver figura 16).

Uma das vantagens principais face às escalas anteriores é que a excentricidade da escavação face ao disco, assim como o adelgaçamento do anel neuroretiniano são considerados na quantificação final. (10,14,18)

Os desenhos do disco são feitos após um exame da lâmpada de fenda, e a pontuação é derivada do gráfico DDL (Ver Figura 16), onde os pontos de 1 a 3 raramente estão associados à perda de campo visual glaucomatoso. Geralmente a perda de campo visual não ocorre antes do grau 5. Uma pontuação DDL de 6 a 10 sugere a necessidade de tratamento, a menos que a progressão glaucomatosa se tenha estabilizado. (10)

A escala DDL permite quantificar a quantidade de dano que o nervo ótico sofreu e assim diferenciar entre um dano muito precoce e nenhum dano. Isto é importante em termos clínicos porque um anel neuroretiniano que já se estreitou, provavelmente ficará ainda mais estreito, enquanto um anel não danificado terá maior probabilidade de permanecer estável. (10)

Vários foram os investigadores que estudaram a DDL. Henderer *et al.* comprovou a confiabilidade da DDL e a sua relevância clínica, fazendo a comparação com o CDR e a tomografia de retina para o diagnóstico do glaucoma. Pahlitzsch *et al.* realizou um estudo em pacientes com glaucoma pré-perimétrico primário de ângulo aberto, comprovando o poder preditivo do DDL, o que o torna uma ferramenta importante no diagnóstico de glaucoma. Por fim Abdul Majid *et al.* estabeleceu que o DDL tem o melhor poder preditivo e mostrou que exibe uma correlação próxima com o campo visual e métricas CDR. (14)

Stage	The thinnest width of the rim (rim/disc ratio)			Examples		
	Small disc < 1.5 mm	Average size disc 1.5–2.0 mm	Large disc > 2.0 mm	Small disc	Average size disc	Large disc
0a	0.5	0.4 or more	0.3 or more			
0b	0.4 up to 0.5	0.3–0.4	0.2–0.3			
1	0.3 up to 0.4	0.2–0.3	0.1–0.2			
2	0.2 up to 0.3	0.1–0.2	0.05–0.1			
3	0.1 up to 0.2	0.01–0.1	0.01–0.05			
4	0.01–0.1	No rim < 45 degrees	No rim < 45 degrees			
5	No rim < 45 degrees	No rim 45–90 degrees	No rim 45–90 degrees			
6	No rim 45–90 degrees	No rim 91–180 degrees	No rim 91–180 degrees			
7	No rim > 90 degrees	No rim > 180 degrees	No rim > 180 degrees			

Figura 16-Disc Damage Likelihood Scale (41)

2.4. Objetivos

Com base nas métricas descritas anteriormente, este trabalho pretende estudar as diferenças que diferentes métricas clínicas têm na análise da cabeça do nervo óptico. Em particular estudou-se também o efeito e as diferenças que os eixos fóvea-disco (FONH) e eixo ortogonal tem nessas mesmas métricas.

Capítulo 3 – Metodologia

Este é um estudo transversal. Para a análise e comparação entre métricas foi considerada a base de dados pública de imagens retinianas Retinal Fundus Glaucoma Challenge (REFUGE). (21)

3.1. Base de dados REFUGE Challenge

A base de dados REFUGE challenge consiste em 1200 imagens de fundo do olho armazenadas em formato JPEG, com 8 bits por canal de cor.

Para a aquisição das imagens foram usados dois dispositivos: Um retinógrafo Zeiss Visucam 500 com uma resolução de 2124 2056 pixels (400 imagens) e um retinógrafo Canon CR-2 com uma resolução de 1634 1634 pixels (800 imagens). Todas as imagens estão centradas no pólo posterior, com a mácula e o disco óptico visíveis, para permitir a avaliação do ONH e potenciais defeitos da RNFL.

As imagens correspondem a doentes chineses com idades entre os 40 e 80 anos, que visitaram clínicas oftalmológicas, sendo recuperados retrospectivamente de múltiplas fontes, incluindo vários hospitais e estudos clínicos. Foram selecionadas apenas aquelas que disponham de uma qualidade alta, permitindo realizar a rotulagem das mesmas como sendo glaucomatosas ou não glaucomatosas. (21)

Cada imagem na base de dados REFUGE challenge está classificada como sendo glaucomatosa ou não glaucomatosa, e esta classificação foi atribuída com base na avaliação exaustiva dos registos clínicos dos sujeitos, incluindo imagens retinianas de follow-up, medições da PIO, imagens de tomografia de coerência óptica e campos visuais. Os casos de glaucoma correspondem a sujeitos com danos glaucomatosos na ONH e defeitos nos campos visuais. (21)

Considera-se que existe dano na ONH quando o $CDRv > 0.7$, e/ou perda de RNFL, mesmo que não exista perda de campo visual.

10% das imagens retinianas (120 amostras) correspondem a glaucoma, incluindo glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) e glaucoma de tensão normal (GTN).

Além disso, num esforço para representar um cenário clínico próximo à realidade, o conjunto de imagens retinianas não glaucomatosas inclui não apenas casos de normais saudáveis, mas também pacientes com outras condições, tais como retinopatia diabética, miopia e megalopatia e megalopapila. Os casos de megalopatia e megalopapila foram incluídos já que podem ser confundidos com falso glaucoma devido às alterações que induzem na ONH (Ver figura 17). (21)

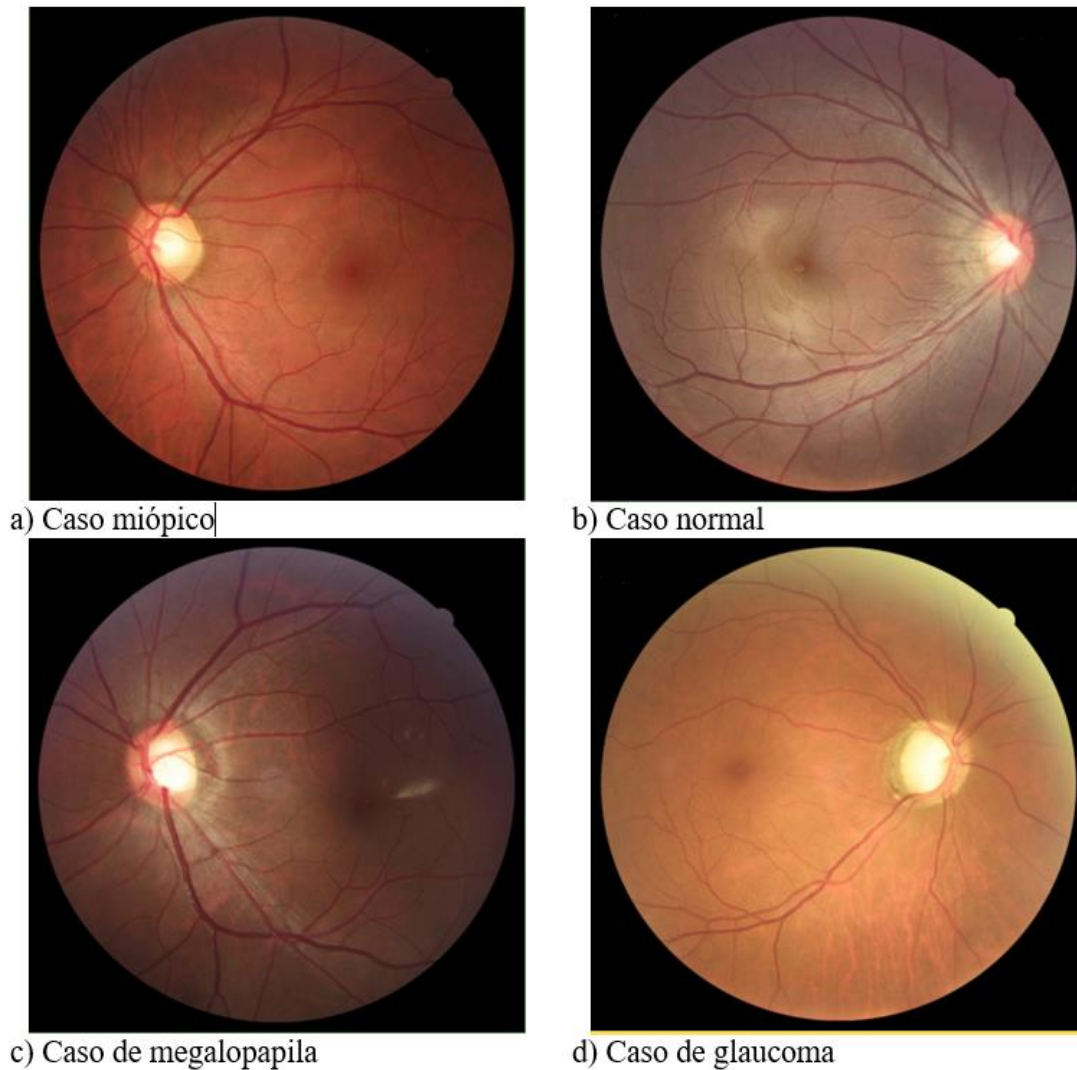


Figura 17-Exemplos representativos de imagens retinianas da base de dados REFUGE Challenge. (21)

As Anotações manuais do disco ótico e da escavação foram criadas por sete especialistas independentes em glaucoma do Centro Oftalmológico de Zhongshan (Universidade Sun Yat-sen, China).

Todos os oftalmologistas analisaram de forma independente as imagens sem ter acesso a qualquer informação ou conhecimento prévio do historial do paciente. O procedimento de anotação consistiu em desenhar manualmente uma elipse, demarcando os limites do disco ótico e da escavação por meio de uma ferramenta de anotação gratuita. Uma única segmentação por imagem foi obtida considerando a maioria dos votos dos especialistas, em caso de dúvida, um especialista sénior realizava posteriormente um controlo de qualidade corrigindo a anotação.

Foram também efetuadas as anotações da fóvea seguindo o mesmo protocolo da anotação do disco ótico e escavação. (21) Exemplos destas anotações são mostrados na Figura 18.

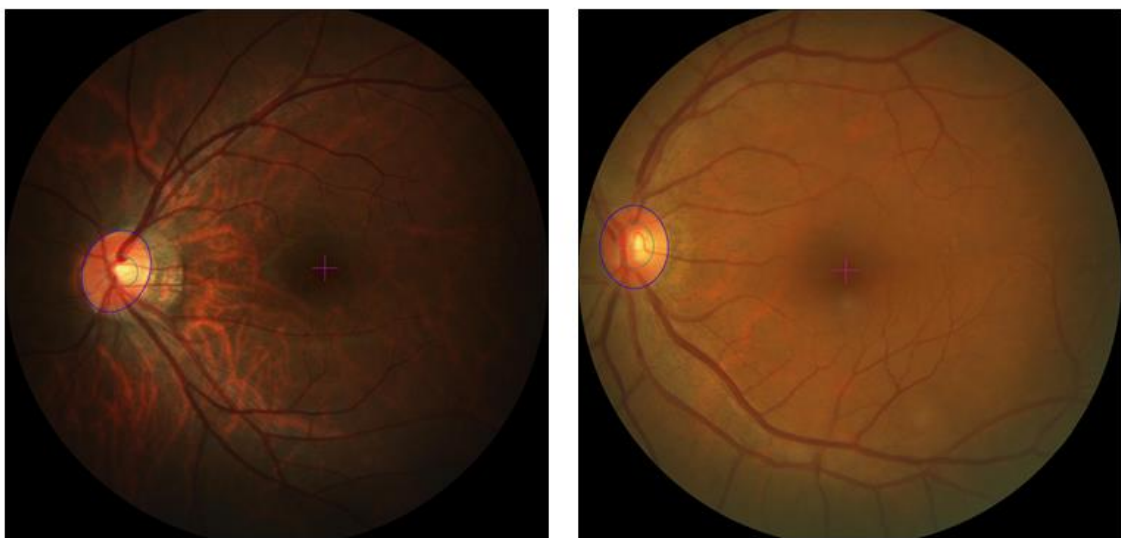


Figura 18-Exemplos de imagens com anotações do disco ótico (azul), escavação(verde) e fóvea(rox). (21)

Das 1200 imagens que constituem a base de dados REFUGE Challenge, apenas 400 imagens têm as anotações disponíveis online (conjunto de treino), sendo estas as imagens a usar neste trabalho. Este conjunto de treino é composto por 40 imagens com glaucoma e 360 imagens sem glaucoma. A idade dos pacientes está entre os 40 e os 80 anos (52% são mulheres).

3.2. Análise de métricas

Para cada uma das imagens consideradas neste estudo é feita uma medição automática das métricas clínicas. Para este efeito foi elaborado um algoritmo automatizado usando o programa MATLAB Version: .o.o.341360 (R2016a).

Através das delimitações do disco ótico, escavação e fóvea fornecidas na base de dados REFUGE Challenge, o algoritmo mede de forma automatizada as métricas clínicas sem intervenção humana. O algoritmo considera também o eixo ortogonal e FONH nas suas medições.

Como a base de dados REFUGE Challenge fornece a delimitação do disco ótico, escavação e fóvea é necessário a criação de um algoritmo para calcular automaticamente as métricas clínicas baseadas no CDR e ISNT. A métrica DDLS é, no entanto mais complexa de automatizar, neste sentido segue-se a adaptação proposta por Kumar *et al.* (14) onde se determina o rácio anel neuroretiniano-disco (RDR).

A métrica RDR é baseada na escala DDLS e define-se pela razão entre a largura mais fina do anel neuroretiniano e o raio do disco no ponto mais fino do anel neuroretiniano (Ver figura 19).

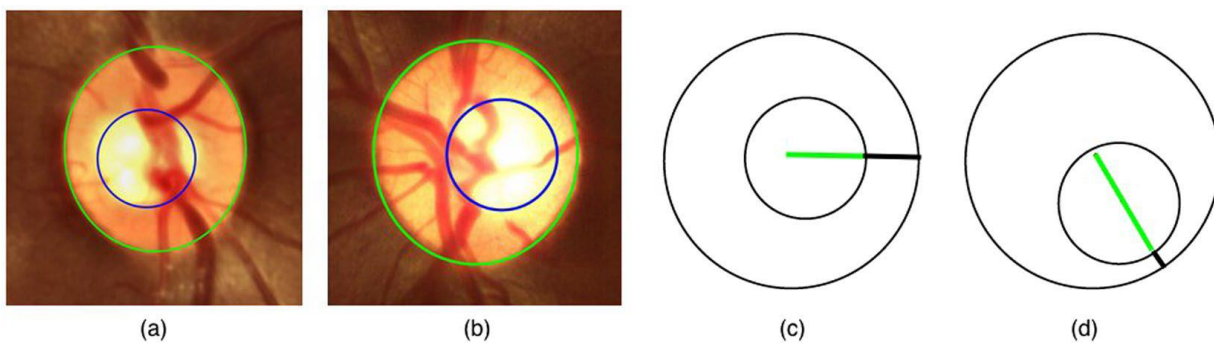


Figura 19-a) Disco ótico e escavação praticamente concêntricos, numa ONH não glaucomatosa. b) escavação excêntrica numa ONH glaucomatosa. c) e d) Medição da zona mais estreita do anel neuroretiniano (linha preta) e do raio do disco no ponto mais estreito do anel neuroretiniano (linha verde+preta). (14)

A métrica RDR, tal como a DDLS leva em consideração o tamanho do disco ótico, a posição da escavação ótica, a largura do anel neuroretiniano mais estreita e assim, captura com exatidão a anormalidade do disco. Uma das vantagens do RDR é superar o efeito do tamanho do disco ótico, que é altamente variável numa população. O RDR é mais representativo da gravidade do glaucoma do que o CDR, pois captura a perda das fibras neuroretinianas de forma mais precisa. (14)

3.3. Análise Estatística

Para a análise estatística, foi utilizado o software SPSS versão 27.0 (IMB Corp, Armonk, New York, USA).

Foram consideradas as seguintes métricas: CDR e RDR. Considerou-se ainda o CDR_V, CDR_H, ISNT, IST, IS, T com eixo ortogonal e eixo FONH.

A curva ROC (representação gráfica da sensibilidade vs especificidade) é calculada para algumas das métricas, de forma a ser possível comparar a eficácia de cada uma delas na diferenciação dos olhos normais de olhos glaucomatosos. A forma de uma curva ROC e a AUROC auxiliam o poder discriminativo de um teste. A AUROC é uma medida global de exatidão diagnóstica, quanto mais perto a curva ficar localizada do canto superior esquerdo e quanto maior o valor da AUROC, melhor é a capacidade do teste para discriminar entre doentes e não doentes. A AUROC pode ter qualquer valor entre 0 e 1. (42)

A relação entre os valores obtidos na AUROC e a exatidão de diagnóstico do teste encontram-se representados na tabela 2. (42)

Tabela 2- Relação do valor de AUROC e exatidão de diagnóstico do teste

Valor da AUROC	Exatidão de diagnóstico
0.9-1.0	Excelente
0.8-0.9	Muito boa
0.7-0.8	Boa
0.6-0.7	Suficiente
0.5-0.6	Ruim
<0.5	O teste não deve ser utilizado

A sensibilidade e especificidade são calculadas e comparadas entre todas as métricas em estudo. A sensibilidade representa a fração de verdadeiros positivos, correspondendo à probabilidade de se obter um resultado positivo em indivíduos com a doença, a especificidade é a fração de verdadeiros negativos, e corresponde à probabilidade de se obter um resultado negativo em indivíduos sem a doença, e o 1-especificidade representa a fração de falsos positivos, correspondendo à probabilidade de se obter um resultado positivo em indivíduos sem a doença.

A partir dos valores da sensibilidade e especificidade, são também calculadas a razão de verossimilhança positiva e negativa. A razão de verossimilhança positiva aponta como mais provável que um teste com um resultado positivo possa ocorrer em indivíduos com a doença, comparando com os que não têm a doença. Geralmente apresenta um valor maior do que 1, e quanto maior o valor, mais o teste é indicativo da doença. Bons testes de diagnóstico têm uma razão de verossimilhança positiva maior que 10 e o seu resultado positivo tem contribuição significativa para o diagnóstico. A razão de verossimilhança negativa representa a razão entre a probabilidade de um resultado negativo ocorrer em indivíduos com a doença, para a probabilidade de que o mesmo resultado ocorra em indivíduos sem a doença (42)

Capítulo 4 – Resultados

A amostra utilizada é composta por um total de 400 imagens de fundo de olho, em que 40 das imagens utilizadas apresentam glaucoma e 360 delas não apresentam glaucoma.

Foram traçadas as curvas ROC e calculadas as sensibilidades, especificidades, razão de verossimilhança positiva e negativa para todas as métricas do estudo. Desta forma consegue-se fazer a comparação entre métricas, e perceber qual tem uma maior capacidade de diferenciar olhos normais de olhos glaucomatosos. As métricas são também calculadas com eixo ortogonal e FONH (quando aplicável).

4.1. Rácio CDR

Para o rácio CDR, foram traçadas as curvas ROC para o CDR área, CDR_V e CDR_H considerando o eixo ortogonal e o eixo FONH.

Na figura 20 está representada a curva ROC do CDR área.

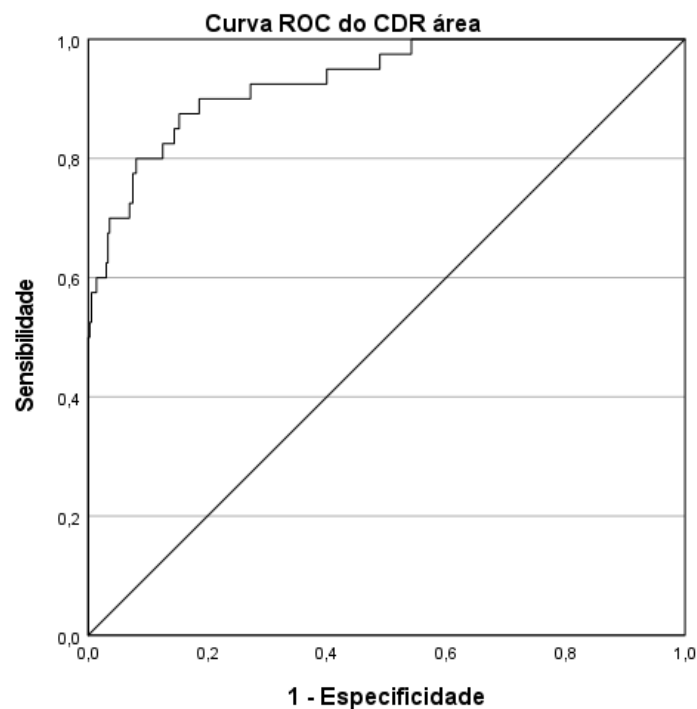


Figura 20-Curva ROC do CDR área na diferenciação de olhos normais de glaucomatosos

Tabela 3-Sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e negativa para diferentes pontos de corte do CDR área

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Razão de verossimilhança positiva	Razão de verossimilhança negativa
CDR área (ponto de corte 0.4)	60	97.8	27.27	0.41
CDR área (ponto de corte 0.5)	37.5	100	–	0.63
CDR área (ponto de corte 0.7)	5	100	–	0.95

A curva ROC do CDR área apresenta uma AUROC de 0.931, um valor de erro de 0.022, (p-value<0.01) e um IC de 95% entre 0.888 e 0.973.

O ponto de corte ideal é de 0.299, com uma sensibilidade de 87.5% e especificidade de 84.7%. Este ponto apresenta ainda uma razão de verossimilhança positiva de 5.72 e uma razão de verossimilhança negativa 0.15.

Foram considerados três valores de pontos de corte distintos para o CDR área, e na tabela 3 encontram-se representados os valores da sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e negativa para esses pontos de corte. (43)

É possível observar que quando se considera um ponto de corte mais baixo (ponto de corte 0.4), apresenta a maior sensibilidade e a menor especificidade (60% e 97.8%, respectivamente) comparativamente com os outros pontos. O contrário acontece quando é considerado um ponto de corte maior (ponto de corte de 0.7), que apresenta a maior especificidade e a menor sensibilidade (100% e 5% respectivamente). No ponto de corte de 0.5 verifica-se uma sensibilidade de 37.5% e uma especificidade de 100%. Todos os pontos de corte considerados, apresentam um valor de especificidade maior que o valor da sensibilidade.

Na razão de verossimilhança positiva apenas o ponto de corte 0.4 apresenta um valor de 27.27. Na razão de verossimilhança negativa o ponto de corte mais baixo (0.4)

apresenta o menor valor (0.41) e o ponto de corte maior (0.7) apresenta o maior valor de razão de verossimilhança negativa (0.95).

De forma a identificar qual dos eixos apresenta uma melhor capacidade de detecção do glaucoma, foram traçadas as curvas ROC para o CDR_V e CDR_H considerando o eixo ortogonal, e também foram traçadas as curvas ROC para o CDR_V CDR_H considerando o eixo FONH, de forma a ser feita uma comparação entre eles.

A figura 21 representa a curva ROC do CDR_V quando é considerado o eixo ortogonal.

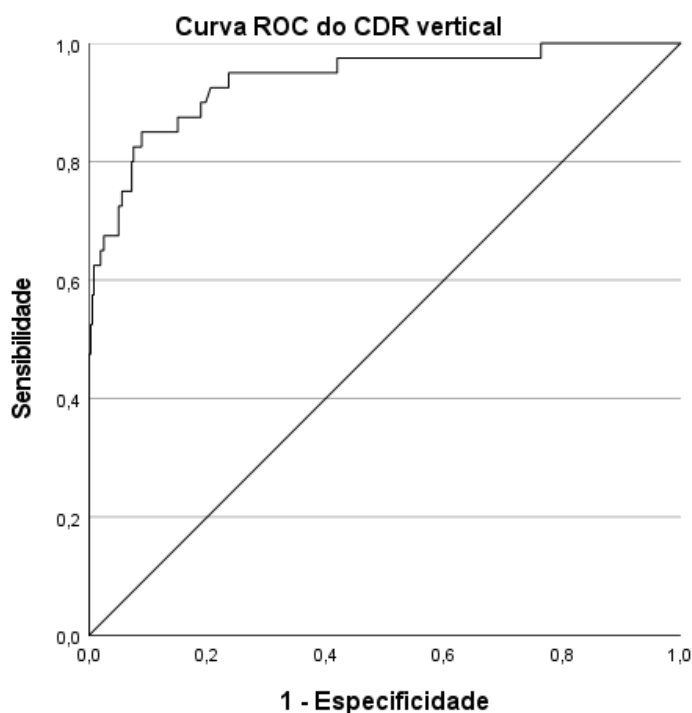


Figura 21- Curva ROC do CDR_V considerando o eixo ortogonal na diferenciação de olhos normais de glaucomatosos.

A curva ROC do CDR_V quando é considerado o eixo ortogonal, apresenta uma AUROC de 0.937, um valor de erro de 0.023, (p-value<0.01), e um IC de 95% entre 0.893 e 0.982. O ponto de corte ideal é de 0.548, visto que é o ponto que apresenta uma melhor combinação da sensibilidade (85%) e especificidade (91.1%). O CDR_V segundo o eixo ortogonal apresenta uma razão de verossimilhança positiva de 9.55 e uma razão de verossimilhança negativa 0.16.

A figura 22 representa a curva ROC do CDR_H quando é considerado o eixo ortogonal, para a diferenciação de olhos normais de olhos glaucomatosos.

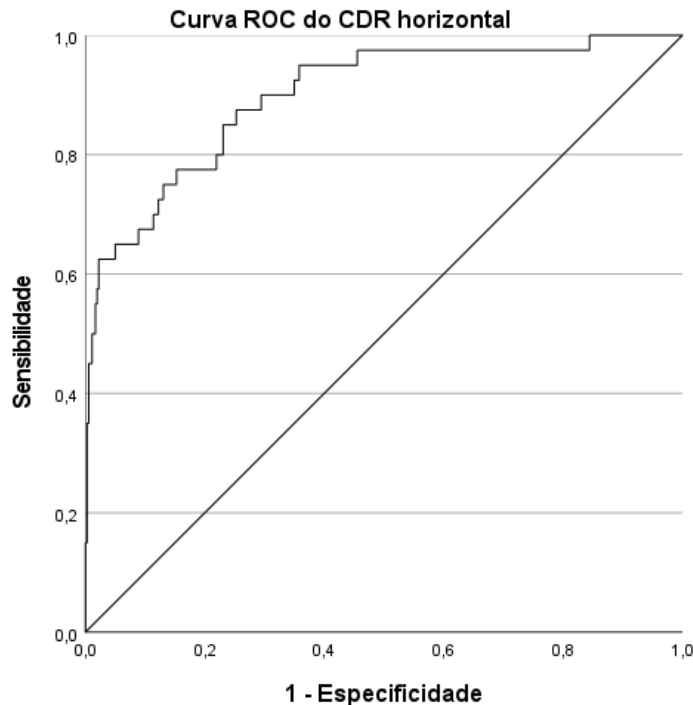


Figura 22-Curva ROC do CDR_H considerando o eixo ortogonal na diferenciação de olhos normais de glaucomatosos

A curva ROC do CDR_H considerando o eixo ortogonal, apresenta uma AUROC de 0.899, um valor de erro de 0.028, ($p\text{-value} < 0.01$) e um IC de 95% entre 0.844 e 0.953. O ponto de corte ideal é de 0.562, visto que é o ponto que apresenta uma melhor combinação da sensibilidade (80%) e especificidade (78.1%). Apresenta uma razão de verossimilhança positiva de 3.65 e uma razão de verossimilhança negativa 0.26. Comparando ambas as curvas ROC para o eixo ortogonal, é possível verificar que o CDR_V, apresenta uma maior AUROC, uma maior sensibilidade, uma maior especificidade e uma maior razão de verossimilhança positiva relativamente ao CDR horizontal.

No valor obtido no erro, o CDR horizontal apresenta um valor de erro ligeiramente maior, e ambos apresentam um $p\text{-value} < 0.01$, sendo o resultado desta forma estatisticamente significativo.

- **Considerando o eixo FONH**

A figura 23 representa a curva ROC do CDR vertical quando é considerado o eixo FONH, para a diferenciação de olhos normais de olhos glaucomatosos.

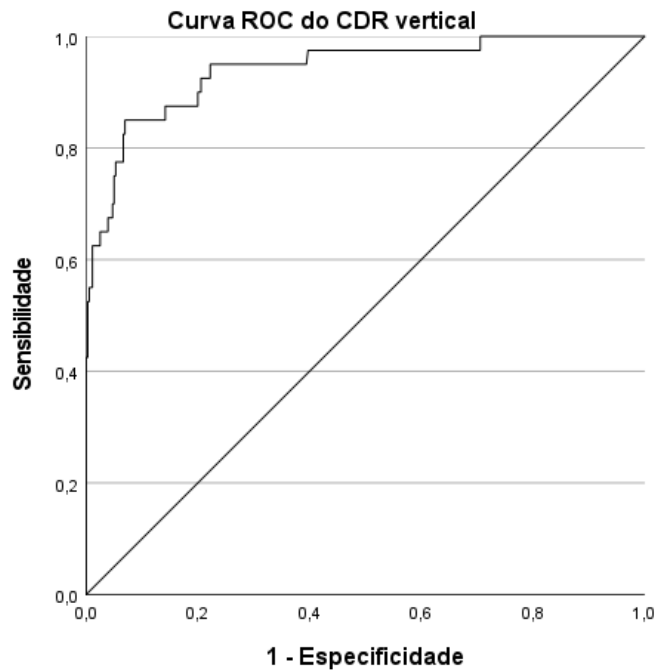


Figura 23- Curva ROC do CDR_v considerando o eixo FONH na diferenciação de olhos normais de glaucomatosos

A curva ROC do CDR vertical considerando o eixo FONH, apresenta uma AUROC de 0.940, um valor de erro de 0.021, ($p\text{-value} < 0.01$) e um IC de 95% entre 0.898 e 0.982. O ponto de corte ideal é de 0.553, visto que é o ponto que apresenta uma melhor combinação da sensibilidade (85%) e especificidade (93.1%). Apresenta uma razão de verossimilhança positiva de 12.32 e uma razão de verossimilhança negativa 0.16.

A figura 24 representa a curva ROC do CDR horizontal quando é considerado o eixo FONH, para a diferenciação de olhos normais de olhos glaucomatosos.

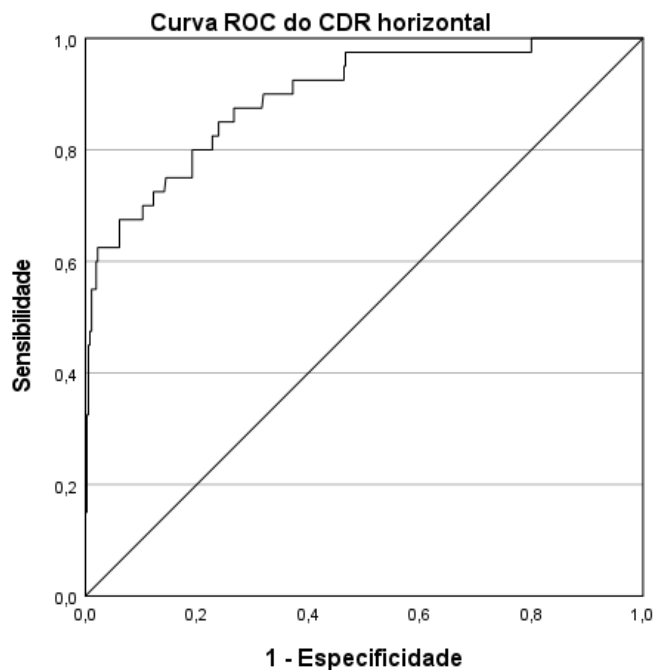


Figura 24-Curva ROC do CDR_H considerando o eixo FONH na diferenciação de olhos normais de glaucomatosos

A curva ROC do CDR_H quando é considerado o eixo FONH, apresenta uma AUROC de 0.896, um valor de erro de 0.028, (p-value < 0.01) e um IC de 95% entre 0.840 e 0.951. O ponto de corte ideal é de 0.566, visto que é o ponto que apresenta uma melhor combinação da sensibilidade (80%) e especificidade (80.8%). Apresenta uma razão de verossimilhança positiva de 4.17 e uma razão de verossimilhança negativa 0.25.

Comparando ambas as curvas ROC para o eixo FONH, é possível verificar que o CDR_V, apresenta uma maior AUROC, uma maior sensibilidade, maior especificidade e um maior razão de verossimilhança positiva relativamente ao CDR horizontal.

Relativamente ao valor obtido no erro, o CDR_H apresenta um valor de erro ligeiramente maior que o CDR_V (ambos com p-value < 0.01),

Para o CDR_V quando considerando o eixo FONH, foram considerados três pontos de corte diferentes. Na Tabela 4 encontram-se representados os valores da sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e negativa dos mesmos.

Tabela 4-Sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e negativa para diferentes pontos de corte do CDR_v considerando o eixo FONH

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Razão de verossimilhança positiva	Razão de verossimilhança negativa
CDR_v (ponto de corte 0.4)	100	22.2	1.29	0
CDR_v(ponto de corte 0.5)	92.5	78.9	4.38	0.095
CDR_v (ponto de corte 0.7)	40	100	–	0.60

É possível observar que o ponto de corte mais baixo (0.4), teve a maior sensibilidade e a menor especificidade (100% e 22.2%, respetivamente). Pelo contrário, considerando um ponto de corte maior (0.7), o valor da sensibilidade foi o menor e o da especificidade o maior (40% e 100%, respetivamente). No ponto de corte de 0.5 verifica-se uma sensibilidade de 92.5% e uma especificidade de 78.9%.

Relativamente as razões de verossimilhança positiva, o ponto de corte 0.5 apresenta o maior valor (4.38). Na razão de verossimilhança negativa o ponto de corte mais baixo (0.4) apresenta o menor valor (0) e o ponto de corte maior (0.7) apresenta o maior valor (0.6).

4.2. Regra ISNT e as suas variantes

Foram traçadas as curvas ROC para as regras ISNT, IST, IS e T considerando o eixo ortogonal, e também foram traçadas as curvas ROC para as regras ISNT, IST, IS e T considerando o eixo FONH, de forma a ser feita uma comparação entre eles.

- **Considerando o eixo ortogonal**

A figura 25 representa a curva ROC da regra ISNT quando é considerado o eixo ortogonal, para a diferenciação de olhos normais de olhos glaucomatosos.

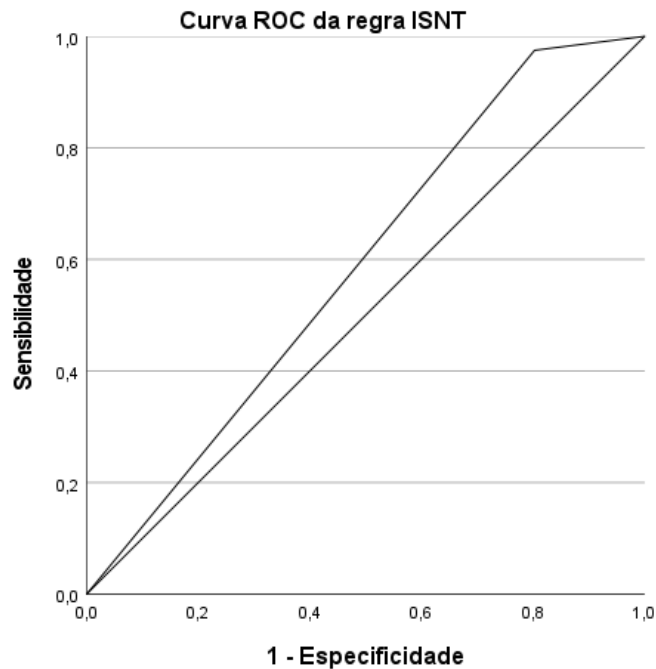


Figura 25-Curva ROC da regra ISNT considerando o eixo ortogonal na diferenciação de olhos normais de glaucomatosos

Apresenta uma AUROC de 0.586, um erro de 0.042, (p-value=0.074) e um IC de 95% de 0.504 a 0.668. Foi selecionado como ponto de corte o valor de 0.5.

A figura 26 representa a curva ROC da regra IST quando é considerado o eixo ortogonal, para a diferenciação de olhos normais de olhos glaucomatosos.

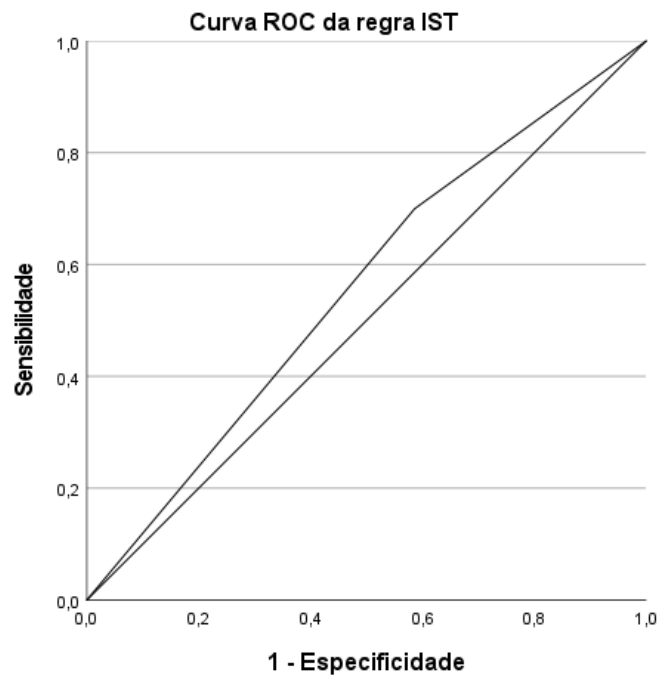


Figura 26- Curva ROC da regra IST considerando o eixo ortogonal na diferenciação de olhos normais de glaucomatosos

Apresenta uma AUROC de 0.557, um erro de 0.047, (p -value=0.237) e um IC de 95% de 0.466 a 0.648. Foi selecionado como ponto de corte o valor de 0.5.

A figura 27 representa a curva ROC da regra IS quando é considerado o eixo ortogonal, para a diferenciação de olhos normais de olhos glaucomatosos.

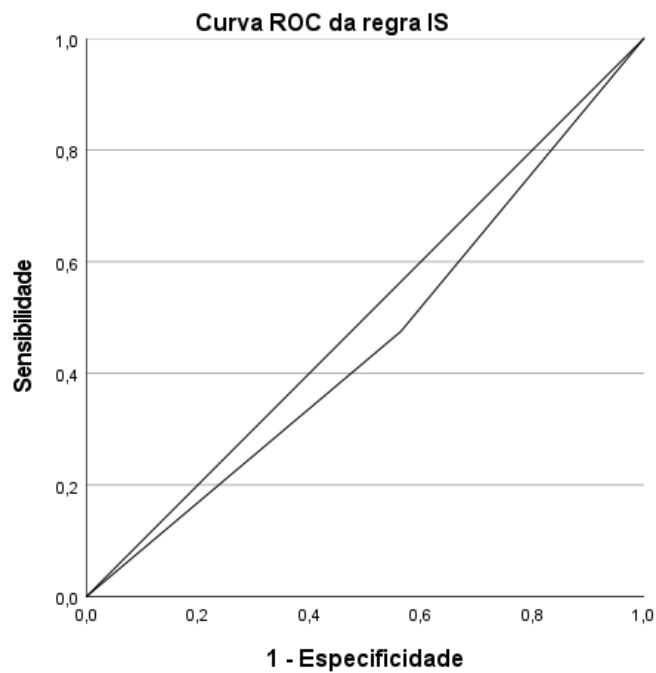


Figura 27- Curva ROC da regra IS considerando o eixo ortogonal na diferenciação de olhos normais de glaucomatosos

Apresenta uma AUROC de 0.456, um erro de 0.048, (p-value=0.356) e um IC de 95% de 0.361 a 0.550. Foi selecionado como ponto de corte o valor de 0.5.

A figura 28 representa a curva ROC da regra T quando é considerado o eixo ortogonal, para a diferenciação de olhos normais de olhos glaucomatosos.

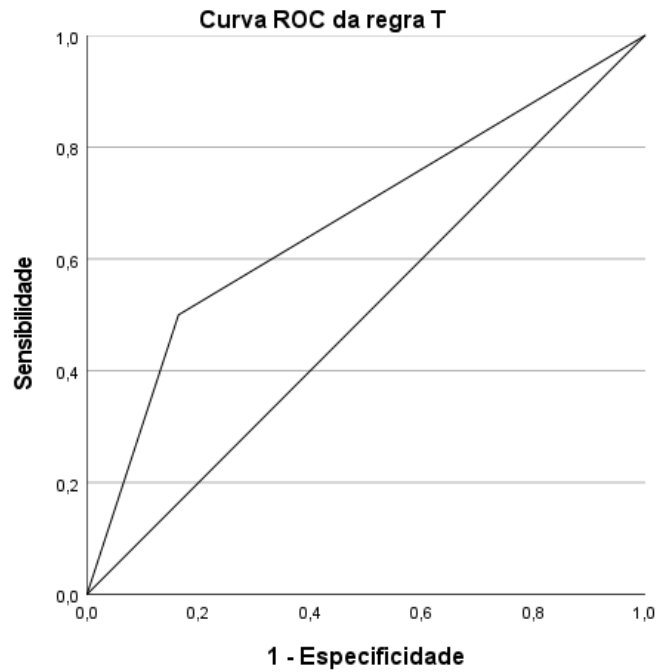


Figura 28-Curva ROC da regra T considerando o eixo ortogonal na diferenciação de olhos normais de glaucomatosos

Apresenta uma AUROC de 0.668, um erro de 0.05, ($p\text{-value} < 0.01$) e um IC de 95% de 0.571 a 0.766. Foi selecionado como ponto de corte o valor de 0.5.

- **Considerando o eixo FONH**

A figura 29 representa a curva ROC da regra ISNT quando é considerado o eixo FONH, para a diferenciação de olhos normais de olhos glaucomatosos.

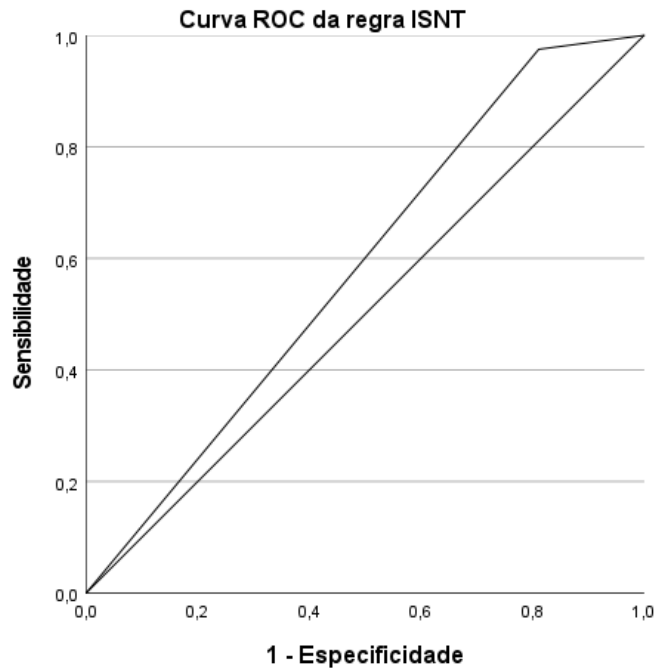


Figura 29- Curva ROC da regra ISNT considerando o eixo FONH na diferenciação de olhos normais de glaucomatosos

Apresenta uma AUROC de 0.582, um erro de 0.042, (p-value=0.089) e um IC de 95% de 0.499 a 0.665. Foi selecionado como ponto de corte o valor de 0.5.

A figura 30 representa a curva ROC da regra IST quando é considerado o eixo FONH, para a diferenciação de olhos normais de olhos glaucomatosos.

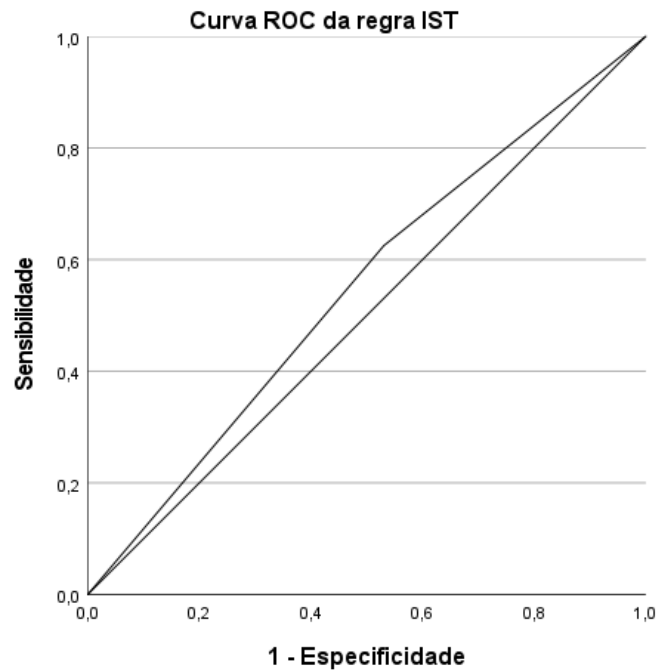


Figura 30- Curva ROC da regra IST considerando o eixo FONH na diferenciação de olhos normais de glaucomatosos

Apresenta uma AUROC de 0.547, um erro de 0.047, (p-value=0.327) e um IC de 95% de 0.454 a 0.640. Foi selecionado como ponto de corte o valor de 0.5.

A figura 31 representa a curva ROC da regra IS quando é considerado o eixo FONH, para a diferenciação de olhos normais de olhos glaucomatosos.

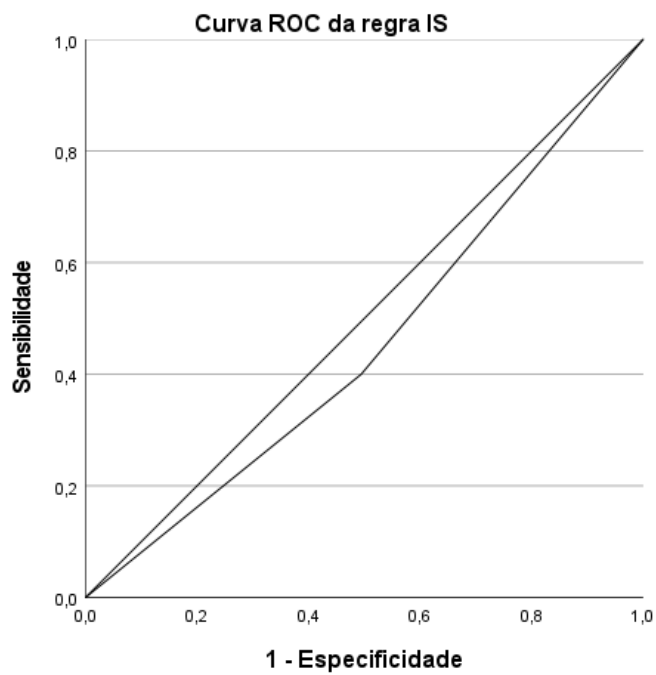


Figura 31-Curva ROC da regra IS considerando o eixo FONH na diferenciação de olhos normais de glaucomatosos

Apresenta uma AUROC de 0.453, um erro de 0.048, (p-value=0.327) e um IC de 95% de 0.360 a 0.546. Foi selecionado como ponto de corte o valor de 0.5.

A figura 32 representa a curva ROC da regra T quando é considerado o eixo FONH, para a diferenciação de olhos normais de olhos glaucomatosos.

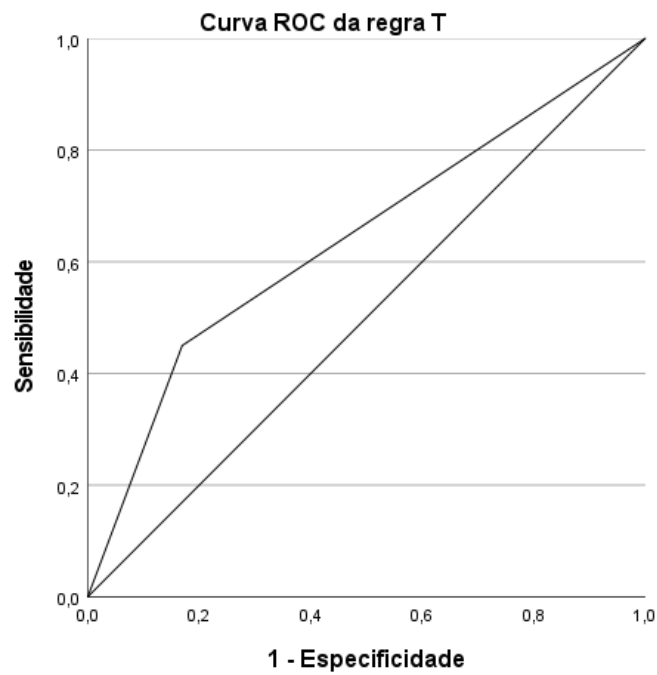


Figura 32- Curva ROC da regra T considerando o eixo FONH na diferenciação de olhos normais de glaucomatosos

Apresenta uma AUROC de 0.640, um erro de 0.05, ($p\text{-value} < 0.01$) e um IC de 95% de 0.542 a 0.739. Foi selecionado como ponto de corte o valor de 0.5.

A Tabela 5 mostra todos os valores da sensibilidade, especificidade e razão de verossimilhança positiva e negativa, para a regra ISNT e para as suas variantes, IST, IS e T, quando se considera o eixo ortogonal e FONH, de forma ser possível diferenciar olhos normais de olhos glaucomatosos.

Tabela 5-Sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e negativa das Regra ISNT, IST, IS e T considerando o eixo ortogonal e o eixo FONH

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Razão de verossimilhança positiva	Razão de verossimilhança negativa
Considerando o eixo ortogonal				
Regra ISNT	97.5	19.7	1.21	0.13
Regra IST	70	41.4	1.20	0.72
Regra IS	47.5	43.6	0.84	1.20
Regra T	50	83.6	3.05	0.60
Considerando o eixo FONH				
Regra ISNT	97.5	18.9	1.20	0.13
Regra IST	62.5	46.9	1.18	0.80
Regra IS	40	50.6	0.81	1.19
Regra T	45	83.1	2.66	0.66

Considerando o eixo ortogonal, a regra ISNT é a que apresenta a maior sensibilidade e também a menor especificidade (97.5% e 19.7% respetivamente). A regra IST teve uma sensibilidade e especificidade de 70% e 41.4%, respetivamente. A regra IS apresenta valores da sensibilidade e especificidade muito próximos (47.5 % e 43.6% respetivamente), sendo a que tem o menor valor de sensibilidade. A regra T é a que apresenta o valor mais elevado de especificidade (83.6%) e tem uma sensibilidade de 50%.

Considerando o eixo FONH, a regra ISNT é a que apresenta o maior valor de sensibilidade e o menor valor de especificidade (97.5% e 18.9% respetivamente). A regra IS apresenta valores da sensibilidade e de especificidade de 40 % e 50.6 %,

respetivamente, sendo a que tem o menor valor de sensibilidade. A regra T é a que apresenta o valor mais elevado de especificidade (83.1%) e uma sensibilidade de 45%.

Em ambos os eixos, todas as regras apresentam uma maior razão de verossimilhança positiva do que a negativa, exceto a regra IS onde acontece o oposto, apresenta uma maior razão de verossimilhança negativa.

4.3. Rácio RDR

A figura 33 representa a curva ROC para o rácio RDR na diferenciação de olhos normais de olhos glaucomatosos.

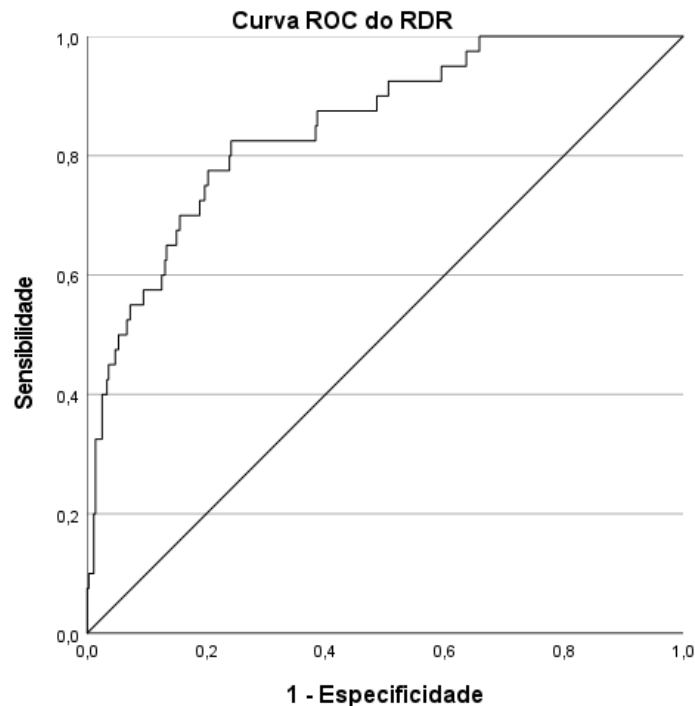


Figura 33- Curva ROC para o RDR na diferenciação de olhos normais de glaucomatosos

Apresenta uma AUROC de 0.850, um erro de 0.032, (p-value<0.01) e um IC de 95% de 0.788 a 0.912.

O ponto de corte ideal é de 0.165, visto que é o ponto que apresenta uma melhor combinação da sensibilidade (82.5%) e especificidade (75.8%). Apresenta uma razão de verossimilhança positiva de 3.41 e uma razão de verossimilhança negativa 0.23.

A tabela 6, mostra os valores da sensibilidade, especificidade e razão de verossimilhança positiva e negativa para o rácio RDR quando são considerados diferentes pontos de corte, de forma ser possível diferenciar olhos normais de olhos glaucomatosos.

Tabela 6-Sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e negativa para diferentes pontos de corte do RDR

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Razão de verossimilhança positiva	Razão de verossimilhança negativa
RDR com ponto de corte 0.1	45	95.8	10.71	0.58
RDR com ponto de corte 0.19	87.5	54.4	1.92	0.23

Na tabela 6 podemos verificar, que quando é considerado um ponto de corte maior (0.19), existe um aumento da sensibilidade (87.5%), comparativamente a um ponto de corte mais baixo (0.1), que apresenta uma sensibilidade de 54.5%. O contrário acontece com os valores da especificidade, uma vez que com um ponto de corte mais baixo, existe um maior valor de especificidade (95.8%) e com um ponto de corte mais alto existe um menor valor de sensibilidade (54.4%)

O ponto de corte 0.1 apresenta uma baixa sensibilidade e uma alta especificidade, enquanto o ponto de corte 0.19 apresenta uma alta sensibilidade e uma baixa especificidade.

4.4. Resumo de resultados

A tabela 7 apresenta um resumo de todos os valores obtidos na AUROC, erro, p-value, intervalo de confiança e pontos de corte, para todas as métricas clínicas em estudo.

Tabela 7- Resumo de todos os valores de AUROC, erro, p-value, IC e pontos de corte para todas as métricas clínicas

	CDR					Regra ISNT e variantes								RDR
	CDR área	Eixo ortogonal		Eixo FONH		Eixo ortogonal				Eixo FONH				
		CDRv	CDRh	CDRv	CDRh	ISNT	IST	IS	T	ISNT	IST	IS	T	
AUROC	0.931	0.937	0.899	0.940	0.896	0.586	0.557	0.456	0.668	0.582	0.547	0.453	0.640	0.850
Erro	0.022	0.023	0.028	0.021	0.028	0.042	0.047	0.048	0.05	0.042	0.047	0.048	0.05	0.032
p-value	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.074	0.237	0.356	0.00	0.089	0.327	0.327	0.004	0.00
IC (95%)	0.888	0.893	0.844	0.898	0.840	0.504	0.466	0.361	0.571	0.499	0.454	0.360	0.542	0.788
	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a
	0.973	0.982	0.953	0.982	0.951	0.668	0.648	0.550	0.766	0.665	0.640	0.546	0.739	0.912
Ponto de corte	0.299	0.548	0.562	0.553	0.566	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.165

A tabela 8 é apresenta um resumo de todos os valores obtidos na sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa para todas as métricas clínicas em estudo.

Tabela 8- Resumo de todos os valores obtidos na sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa para todas as métricas clínicas.

	CDR					Regra ISNT e variantes								RDR
	CDR área	Eixo ortogonal		Eixo FONH		Eixo ortogonal				Eixo FONH				
		CDRv	CDRh	CDRv	CDRh	ISNT	IST	IS	T	ISNT	IST	IS	T	
Sensibilidade (%)	87.5	85	80	85	80	97.5	70	47.5	50	97.5	62.5	40	45	82.5
Especificidade (%)	84.7	91.1	78.1	93.1	80.8	19.7	41.4	43.6	83.6	18.9	46.9	50.6	83.1	75.8
Razão de verossimilhança positiva	5.72	9.55	3.65	12.32	4.17	1.21	1.20	0.84	3.05	1.20	1.18	0.81	2.66	3.41
Razão de verossimilhança negativa	0.15	0.16	0.26	0.16	0.25	0.13	0.72	1.20	0.60	0.13	0.80	1.19	0.66	0.23

A tabela 9 é apresenta um resumo de todos os valores obtidos na sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa para todos os pontos de corte selecionados.

Tabela 9-Resumo de todos os valores obtidos na sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa para os diferentes pontos de corte selecionados

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Razão de verossimilhança Positiva	Razão de verossimilhança negativa
CDR área				
CDR área (ponto de corte 0.4)	60	97.8	27.27	0.41
CDR área (ponto de corte 0.5)	37.5	100	-	0.63
CDR área (ponto de corte 0.7)	5	100	-	0.95
CDR_v com eixo FONH				
CDR _v (ponto de corte 0.4)	100	22.2	1.29	0
CDR _v (ponto de corte 0.5)	92.5	78.9	4.38	0.095
CDR _v (ponto de corte 0.7)	40	100	-	0.60
RDR				
RDR com ponto de corte 0.1	45	95.8	10.71	0.58
RDR com ponto de corte 0.19	87.5	54.4	1.92	0.23

Capítulo 5- Discussão de Resultados

Neste capítulo é realizada uma análise crítica dos resultados obtidos, assim como uma comparação entre eles. Também é feita uma comparação com outros trabalhos existentes na literatura.

Foram consideradas três métricas clínicas distintas para a realização deste estudo, e todas elas são bastantes importantes para diferenciar olhos normais de olhos com glaucoma.

A primeira métrica a ser descoberta foi o rácio CDR, na década de 1960 por Armaly *et al.* como um indicador da integridade do nervo ótico, o seu valor é obtido através da divisão do diâmetro da escavação ótica pelo diâmetro do disco ótico. A regra ISNT foi descoberta por Jonas *et al.* em 1988, e mostra que o disco ótico normal apresenta um padrão característico, em que a largura do anel neuroretiniano inferior é mais larga, seguida da superior, nasal e por fim a temporal (I>S>N>T).

A métrica mais recente é a DDLS proposta por Spaeth *et al.*, e esta escala leva em consideração o tamanho do disco ótico, a posição da escavação ótica e a largura mais estreita do anel neuroretiniano. Segundo os autores, consegue-se uma análise mais precisa da ONH. Baseado na escala DDLS, usa-se neste trabalho o rácio RDR, que para além de se basear nos mesmos princípios que a escala DDLS é mais fácil de implementar computacionalmente. (10,14,17,38,43)

Na literatura, as curvas ROC são traçadas para uma melhor análise e classificação de um determinado teste. Assim, neste trabalho foram traçadas as curvas ROC para os rácios CDR área, CDR_V e CDR_H considerando o eixo ortogonal. Foi também traçada a curva ROC para os rácios CDR_V e CDR_H considerando o eixo FONH, para o rácio RDR e para a regra ISNT e suas variantes considerando o eixo ortogonal e o eixo FONH.

Além das curvas ROC, é comum referir-se a sensibilidade, especificidade e as razões de verossimilhança positiva e negativa.

Uma métrica é considerada útil no diagnóstico do glaucoma se a razão de verossimilhança positiva for grande e a razão de verossimilhança negativa for pequena, pois isso representa uma alta sensibilidade e alta especificidade. (21,43)

Analisando as curvas ROC, observamos que todas as curvas traçadas para o CDR e RDR apresentam uma boa exatidão de diagnóstico, já que todas têm um valor AUROC superior a 0.8. O mesmo não acontece nas curvas ROC das regras ISNT, IST, IS e T considerando tanto o eixo ortogonal como o eixo FONH. (42)

As curvas ROC do CDR área, CDR_V considerando o eixo ortogonal e CDR_V com eixo FONH, apresentam uma exatidão de diagnóstico excelente, pois têm uma AUROC de 0.931, 0.937 e 0.940, respectivamente.

As curvas ROC do CDR_H considerando o eixo ortogonal, eixo FONH, e RDR, apresentam uma exatidão de diagnóstico muito boa, pois as suas AUROC são 0.899, 0.896 e 0.850 respectivamente.

Desta forma o CDR_V vertical considerando o eixo FONH apresenta a melhor exatidão de diagnóstico, e o RDR apresenta a menor exatidão de diagnóstico, uma vez que quanto maior a AUROC, maior a exatidão de diagnóstico do teste. (42)

Em relação aos resultados da sensibilidade, o CDR área é o que apresenta o maior valor (87,5%), seguido do CDR_V considerando o eixo ortogonal e FONH (85% em ambos), depois o RDR (82,5%). Por fim os que apresentam o menor valor são o CDR_H considerando o eixo ortogonal e considerando o eixo FONH (80% em ambos).

Os valores de especificidade são também altos sendo o CDR_V com o eixo FONH, o que apresenta o maior valor (93,1%), seguido do CDR_V com o eixo ortogonal (91,1%), CDR área (84,7%), CDR_H com o eixo FONH (80,8%), CDR_V com eixo ortogonal (78,1%). A métrica com menor especificidade é o rácio RDR (75,8%).

Os resultados do presente estudo foram bastante semelhantes ao trabalho de Simon K. Law *et al*, onde foi traçada a curva ROC apenas para o CDR área, e os valores obtidos foram semelhantes com o nosso estudo, pois ele apresentou uma AUROC de 0,9, sensibilidade de 81% e uma especificidade de 86%. (43)

Neste trabalho, o CDR e o RDR apresentaram uma razão de verossimilhança positiva alta e razão de verossimilhança negativa baixa. Conclui-se que essas métricas são úteis na diferenciação de olhos normais de olhos glaucomatosos.

Em particular o CDR_V com eixo FONH foi o que apresentou o maior valor de verossimilhança positiva (12.32), De seguida o CDR_V com eixo ortogonal apresenta uma razão de verossimilhança positiva de 9.55, o CDR área de 5.71, o CDR_H com eixo FONH de 4.17, o CDR_H com eixo ortogonal de 3.65. A métrica com menor valor de verossimilhança positiva é o RDR com um valor de 3.41.

Relativamente aos valores de verossimilhança negativa, o que apresentou o maior valor foi o CDR_H com o eixo ortogonal (0.27), seguido do CDR_H com o eixo FONH (0.25), RDR (0.23), CDR_V com eixo ortogonal (0.15), CDR_V com eixo FONH (0.16), sendo que o que apresenta menor valor é o CDR área (0.15). (42,43)

De forma a ser possível fazer uma comparação mais rigorosa, foram considerados diferentes pontos de corte para o CDR área, CDR_V com eixo FONH e para o RDR.

Na bibliografia existente, foi realizada a mesma medida considerando os mesmos pontos de corte, mas apenas para o CDR_V. (43)

No rácio RDR, não existem, segundo o nosso melhor conhecimento, de outros estudos, o que impossibilita a comparação.

Podemos observar que os resultados obtidos para o CDR área e CDR_V considerando o eixo FONH, foram consistentes com os da literatura, pois em todos é possível ver que quando é considerado um ponto de corte mais baixo, apresenta o maior valor de sensibilidade, e o contrário acontece quando é considerado um ponto de corte maior, que apresenta o menor valor de sensibilidade.

Relativamente á especificidade, vai aumentando á medida que aumenta o ponto de corte, tendo um valor mais baixo para um ponto de corte menor, e mais alto para um maior ponto de corte. (43)

Para o RDR, acontece o contrário. Verifica-se uma maior sensibilidade e uma menor especificidade para um ponto de corte maior, e para um ponto de corte menor tem a menor sensibilidade e maior especificidade, não existindo qualquer estudo para comparar.

Relativamente às razões de verossimilhança nos pontos de corte considerados, no CDR área quando se considera um ponto de corte menor, existe uma razão de verossimilhança positiva alta (27.27), que como é superior a 10, indica que é um bom teste de diagnóstico com uma contribuição significativa para o diagnóstico. Apresenta também uma razão de verossimilhança negativa baixa.

Nos outros pontos de corte não existe razão de verossimilhança positiva, mas é possível ver que á medida que o ponto de corte aumenta, aumenta também o valor de verossimilhança negativa (0.41 no ponto de corte 0.4, 0.63 no ponto de corte 0.5 e 0.95 no ponto de corte 0.7). No CDR_V com o eixo FONH, não existe valor de verossimilhança positiva para o ponto de corte maior, mas nos outros pontos acontece exatamente o mesmo que no CDR área.

Foram avaliadas e comparadas a regra ISNT, regra IST, regra IS e regra T, considerando o eixo ortogonal e considerando o eixo FONH, de forma a se perceber o desempenho de todas as regras e verificar se existe alguma alteração ao considerar os diferentes eixos.

As curvas ROC da regra T considerando o eixo ortogonal e FONH apresentam uma exatidão de diagnóstico suficiente, pois as suas AUROC são 0.668 e 0.640

respetivamente. As curvas ROC da regra ISNT no eixo ortogonal e no eixo FONH apresentam uma exatidão de diagnóstico ruim, pois apresentam uma AUROC de 0.586 e 0.582 respetivamente. As curvas ROC da regra IST no eixo ortogonal e no eixo FONH apresentam uma exatidão de diagnóstico ruim, pois apresentam uma AUROC de 0.557 e 0.547 respetivamente. Relativamente á regra IS não deve ser utilizada tanto no eixo ortogonal como no FONH, pois apresentam um valor de AUROC inferior a 0.5 (0.456 e 0.453 respetivamente). Sendo desta forma a de entre todas a que apresenta uma maior AUROC a regra T no eixo ortogonal.

Fazendo a comparação entre o eixo ortogonal e o eixo FONH verifica-se que a regra ISNT foi a que de entre todas, teve a maior sensibilidade e também a menor especificidade em diferenciar olhos normais de olhos glaucomatosos. A discrepância entre a sensibilidade e a especificidade foi muito grande (sensibilidade de 97.5% e especificidade de 19.7% no eixo ortogonal e sensibilidade de 97.5% e especificidade de 18.9% no eixo FONH).

Comparando os valores, vê-se que em ambos os eixos o valor da sensibilidade da regra ISNT manteve-se igual, mas existiu um decréscimo do valor da especificidade do eixo ortogonal para o eixo FONH (de 19.7% para 18.9% respetivamente). Na regra IST, existiu uma diminuição da sensibilidade do eixo ortogonal para o eixo FONH (de 70% para 62.5%, respetivamente), e o contrário aconteceu na especificidade, pois houve um aumento do valor da especificidade do eixo ortogonal para o FONH (de 41.4% para 46.9% respetivamente).

Relativamente á regra IS, existiu um decréscimo da sensibilidade entre ambos os eixos, sendo o eixo ortogonal aquele que apresenta a maior sensibilidade (47.5%) e o eixo FONH a menor sensibilidade (40%), o oposto aconteceu na especificidade, pois a especificidade aumentou do eixo ortogonal para o FONH (de 43.6% para 50.6% respetivamente). A regra IS no eixo ortogonal apresentava uma sensibilidade maior que a especificidade, enquanto no eixo FONH apresentava uma sensibilidade menor que a especificidade, foi a única em que tal se verificou. Analisando a regra T entre ambos os eixos, ocorreu uma diminuição da sensibilidade da regra T do eixo ortogonal para o eixo FONH (de 50% para 45%), na especificidade existiu um ligeiro aumento do valor da especificidade do eixo ortogonal para o FONH (de 83.6 % para 83.1% respetivamente).

Os resultados obtidos foram consistentes quando comparados com a bibliografia publicada anteriormente, uma vez que foi possível demonstrar que a sensibilidade da regra ISNT em diferenciar olhos normais de glaucomatosos era alta, mas a especificidade era baixa em ambos os eixos. Relativamente á regra IS, os resultados apenas foram semelhantes aos da literatura existente, quando foi considerado o eixo FONH, pois apresenta uma sensibilidade menor que a especificidade. De uma perspectiva clínica, a regra ISNT têm-se mostrado imprecisa para realizar a avaliação do glaucoma. (14,43)

Em alguns estudos, esta regra apresentou especificidade baixa na detecção de olhos glaucomatosos, devido aos efeitos de confusão do tamanho do disco ótico, variabilidade do grau de inclinação do disco ótico e localização do tronco vascular dentro do disco ótico. Desta forma, muitos autores assumem que a regra ISNT não é uma métrica clínica suficiente para o diagnóstico do glaucoma. (33,35)

De acordo com o nosso conhecimento, vários foram os estudos já realizados acerca da regra ISNT e do CDR, mas todos eles consideram apenas o eixo ortogonal e nenhum desses estudos considera o eixo FONH, fazendo com exista pouca informação acerca desse assunto para comparar com o nosso estudo. Relativamente ao rácio RDR, os estudos acerca desta métrica ainda são bastante escassos, não existindo desta forma informações suficientes para comparar.

Capítulo 6 - Conclusão

O estudo apresentado em forma de dissertação, tinha como principal objetivo aplicar as várias métricas clínicas numa população de sujeitos normais e glaucomatosos, e avaliar o desempenho de cada uma delas na deteção do glaucoma.

Para um maior aprofundamento do nosso conhecimento, foram considerados dois eixos distintos, o eixo ortogonal e o eixo FONH, de forma a verificar o impacto que cada um deles tem na diferenciação de olhos normais de glaucomatosos.

De acordo com os resultados obtidos na análise estatística, o rácio CDR_v considerando o eixo FONH, é de entre todas as métricas clínicas avaliadas, aquela que apresenta o melhor desempenho e a maior exatidão de diagnóstico do glaucoma. Não é possível fazer uma comparação com a literatura existente, uma vez que na mesma não é considerado o eixo FONH.

Relativamente aos resultados obtidos para os dois eixos considerados, é possível verificar que em todas as métricas clínicas avaliadas, que não existe uma diferença muito significativa nos resultados quando os dois eixos são comparados, ambos os eixos apresentam resultados muito semelhantes quando comparados nas várias métricas clínicas. No entanto o eixo FONH tem um melhor desempenho, devendo sempre que possível ser considerado nas avaliações clínicas.

Desta forma, e com base nos resultados obtidos, podemos concluir que de entre todas as métricas clínicas avaliadas, aquela que apresenta a menor capacidade de discriminar olhos normais de olhos glaucomatosos e também a menor exatidão de diagnóstico é a regra ISNT e as suas variantes, independentemente de considerar o eixo ortogonal ou o eixo FONH. Os nossos resultados confirmaram sugestões de estudos anteriores, que indicam que a regra ISNT utilizada sozinha não é boa para um diagnóstico correto de glaucoma.

6.1. Sugestões de trabalhos futuros

De forma a conseguir melhorar algumas falhas, propõem-se realizar alguns trabalhos futuros, tais como incluir outras bases de dados públicas no estudo, combinar métricas para melhorar a capacidade de deteção de glaucoma e combinar métricas com outros sinais clínicos, como por exemplo hemorragias no disco, PIO, perdas de RNFL, ângulo iridocorneano e defeitos no CV.

Bibliografia

1. Nakashima Y. Exame de fundo de olho: (sunken eye exam). *Revista De Medicina*. 1980;62(1):2–3.
2. Maia NC de F. Fundamentos básicos da oftalmologia e suas aplicações. Palmas: Eduft; 2018. 122 p.
3. Remington LA. *Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System*. 3rd ed. St. Louis: Elsevier/Butterworth-Heinemann; 2012. 302 p..
4. Hildebrand GD, Fielder AR. Anatomy and Physiology of the Retina. In: Reynolds J, Olitsky S, editors. *Pediatric Retina*. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011. p. 39–65.
5. Hurairah H, Bremner F. The Optic Nerve Head; a review of the normal variants, disc anomalies and optic nerve disorders that may be encountered during retinal screening clinics. *DEJ*. 2015;(5):22–36.
6. Sampaolesi R, Sampaolesi JR, Zárate J. *The Glaucomas: Volume II open angle glaucoma and angle closure glaucoma*. 1st ed. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2014. 962 p.
7. Silva AG, Fouto MS, Arthur R, Faria JML de. Processamento morfológico automático da zona avascular foveal em imagens de fundo de olho. 2015.
8. Hayreh S. Ischemic optic neuropathies. 1st ed. *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011. 456 p.
9. Reis AS, Toren A, Nicolela MT. Clinical Optic Disc Evaluation in Glaucoma. *Eur Ophthalmic Rev*. 2012;6(2):92–7.
10. Bhartiya S, Gadia R, Sethi HS, Panda A. Clinical Evaluation of Optic Nerve Head in Glaucoma. *J Curr Glaucoma Pr*. 2010;4(3):115–32.

11. Yadav SK, Kadas EM, Motamedi S, Polthier K, Haußer F, Gawlik K, et al. Optic nerve head three-dimensional shape analysis. *J Biomed Opt.* 2018;23(10):1–13.
12. Poon LYC, Solá-Del Valle D, Turalba A V., 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.
13. Jonas JB, Budde WM, Lang P. Neuroretinal rim width ratios in morphological glaucoma diagnosis. *Br J Ophthalmol.* 1998;82(12):1366–71.
14. Kumar JRH, Seelamantula CS, Kamath YS, Jampala R. Rim-to-Disc Ratio Outperforms Cup-to-Disc Ratio for Glaucoma Prescreening. *Sci Rep.* 2019;9(1):7099.
15. Lundmark PO, Skjöld GB, Nævdal PA, Volden OK, Belgum M. Use of the ISNT rule for optic disc evaluation in 40 to 79 year old patients seen in optometric practice. *SJOVS.* 2010;3(1):16–22.
16. Bian X, Huang Y, Li X, Niu X, Wu J, Xie Y. Automatic Optic Disc / Cup Segmentation and Glaucoma Classification and Fovea Localization. In *Refuge reports*; p. 1–13.
17. 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.
18. MacCormick IJC, Williams BM, Zheng Y, Li K, Al-Bander B, Czanner S, et al. Accurate, fast, data efficient and interpretable glaucoma diagnosis with automated spatial analysis of the whole cup to disc profile. *PLoS One.* 2019;14(1):1–20.
19. Mardin CY, Horn FK, Jonas JB, Budde WM. Preperimetric glaucoma diagnosis by confocal scanning laser tomography of the optic disc. *Br J Ophthalmol.* 1999;83(3):299–304.

20. Lu Y, Brommer B, Tian X, Krishnan A, Meer M, Wang C, et al. Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision. *Nature*. 2020;588(7836):124–9.
21. Orlando JI, Fu H, Breda JB, Keer K van, Bathula DR, Diaz-Pinto A, et al. REFUGE Challenge: A unified framework for evaluating automated methods for glaucoma assessment from fundus photographs. Elsevier. 2020;59:1–21.
22. McMonnies CW. Glaucoma history and risk factors. *J Optom*. 2017;10(2):71–8.
23. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: A review. *JAMA*. 2014;311(18):1901–11.
24. Karunaratne VKK. Quantitative Traits Related to Primary Open Angle Glaucoma In The Scottish Population Isolate Of Orkney [Doctoral thesis]. [Edinburgh]: University of Edinburgh; 2011. 350 p.
25. Ghassibi MP, Chien JL, Patthanathamrongkasem T, Abumasmah RK, Rosman MS, Skaat A, et al. Glaucoma Diagnostic Capability of Circumpapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Circle Scans with Different Diameters. *J Glaucoma*. 2017;26(4):335–42.
26. Sawada Y, Araie M, Shibata H, Ishikawa M, Iwata T, Yoshitomi T. Optic Disc Margin Anatomic Features in Myopic Eyes with Glaucoma with Spectral-Domain OCT. *Ophthalmology*. 2018;125(12):1886–97.
27. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic Evaluation of the Optic Nerve Head. *Surv Ophthalmol*. 1999;43(4):293–320.
28. Broadway DC, Nicolela MT, Drance SM. Optic disk appearances in primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1999;43(Suppl 1):S223–S243.
29. Reis ASC, O’Leary N, Yang H, Sharpe GP, Nicolela 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.

30. 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):218–27f
31. Yang H, Williams G, Crawford Downs J, Sigal IA, Roberts MD, Thompson H, et al. Posterior (Outward) Migration of the Lamina Cribrosa and Early Cupping in Monkey Experimental Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(10):7109–21.
32. Qiu K, Wang G, Lu X, Zhang R, Sun L, Zhang M. Application of the ISNT rules on retinal nerve fibre layer thickness and neuroretinal rim area in healthy myopic eyes. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(2):161–7.
33. 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.
34. Pradhan ZS, Braganza A, Abraham LM. Does the ISNT rule apply to the retinal nerve fiber layer? *J Glaucoma*. 2016;25(1):e1–4.
35. 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.
36. Pogrebniak AE, Wehrung B, Pogrebniak KL, Shetty RK, Crawford P. Violation of the ISNT rule in nonglaucomatous pediatric optic disc cupping. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(2):890–5.
37. 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.
38. Arthur SN, Aldridge AJ, León-Ortega J De, McGwin G, Xie A, Girkin CA. Agreement in Assessing Cup-to-Disc Ratio Measurement Among Stereoscopic Optic Nerve Head Photographs, HRT II, and Stratus OCT. *J Glaucoma*. 2006;15(3):183–9.

39. Jonas JB, Budde WM. Diagnosis and pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy: morphological aspects. *Prog Retin Eye Res.* 2000;19(1):1–40.
40. Arnalich-Montiel F, Muñoz-Negrete FJ, Rebolleda G, Sales-Sanz M, Cabarga C. Cup-to-disc ratio: Agreement between slit-lamp indirect ophthalmoscopic estimation and stratus optical coherence tomography measurement. *Eye.* 2007;21(8):1041–9.
41. Danesh-Meyer H V., Gaskin BJ, Jayusundera T, Donaldson M, Gamble GD. Comparison of disc damage likelihood scale, cup to disc ratio, and Heidelberg retina tomograph in the diagnosis of glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(4):437–41.
42. Borges LSR. Medidas de exatidão diagnóstica na pesquisa cardiovascular. *Int J Cardiovasc Sci.* 2016;29(3):218–22f
43. 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.