

Analizador de fibras nervosas: um estudo sobre os resultados falso-positivos

Nerve fiber analyzer: a study on the false-positive results

Jair Giampani Junior⁽¹⁾
Bruno Campelo Leal⁽²⁾
Remo Susanna Junior⁽³⁾

RESUMO

Objetivos: Determinar a especificidade do analisador de fibras nervosas-GDx em um grupo de pacientes normais, assim como os índices que mais comumente mostram-se alterados em pacientes deste grupo. **Métodos:** Foram submetidos a exame oftalmológico completo 50 pacientes normais (não-glaucosatos) e na seqüência obtida a análise da camada de fibras nervosas destes pacientes, utilizando-se o software GDx (LDT). Foram excluídos os olhos que não perfaziam os critérios de inclusão e utilizado apenas um olho de cada paciente após randomização, perfazendo um total de 34 olhos. **Resultados e Conclusões:** Obtivemos 20 exames normais e 14 exames alterados. O índice com maior freqüência de alteração foi a simetria (85,71%), e os com menor freqüência "inferior ratio" e "superior ratio" (0% cada). A especificidade obtida foi de 58,8%, elevando-se para 70,5% após correção e análise dos dados. Devemos levantar a hipótese de um exame-falso positivo quando um paciente com exame ocular normal mostrar a simetria como único índice alterado ao GDx, e lembrar do diagnóstico de glaucoma quando um paciente suspeito apresentar alteração de "inferior ratio".

Descritores: Fibras nervosas; Especificidade; Técnicas de diagnóstico oftalmológico; Lasers/uso diagnóstico.

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A obtenção da imagem da camada de fibras nervosas (CFN) é conseguida no analisador de fibras nervosas GDx através da birrefringência que os axônios das células ganglionares apresentam a luz polarizada¹. Esta birrefringência se deve à disposição paralela dos microtúbulos nos axônios daquelas células. A luz polarizada passa através da CFN retiniana, sofrendo um retardo que é proporcional à espessura da CFN.

Esta correlação foi demonstrada através de estudos anatomopatológicos em macacos que tiveram suas córneas e cristalinos removidos², e em olhos humanos intactos^{1,3}.

Estas estruturas podem porém, in vivo, polarizar a luz, afetando os resultados.

Com o objetivo de minimizar estes efeitos, foi incorporada ao aparelho a luz com espectro infravermelho (780nm), e um dispositivo que compensa a polarização causada por aquelas estruturas birrefringentes.

Vários estudos mostram ser a análise da CFN pela polarimetria a laser um método promissor e com aplicabilidade clínica⁴⁻⁶.

Neste estudo, objetivamos determinar a especificidade do analisador de fibras nervosas em um grupo de pacientes não glaucosatos (denominados normais), assim como os índices que mais freqüentemente são causa

Setor de Glaucoma da Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo HC-FMUSP..

⁽¹⁾ Médico preceptor e chefe dos residentes da Clínica Oftalmológica do HC-FMUSP.

⁽²⁾ Médico residente da Clínica Oftalmológica do HC-FMUSP.

⁽³⁾ Livre-Docente e chefe do setor de Glaucoma da Clínica Oftalmológica HC-FMUSP.

Endereço para correspondência: Jair Giampani Junior - R. Lessing, 623 - São Paulo (SP) CEP 03276-000

de exames alterados (denominados falsos-positivos) em pacientes pertencentes a este grupo.

MÉTODOS

Foram selecionados 94 olhos de 50 pacientes não glaucomatosos de diferentes faixas etárias, com idade variando de 18 a 71 anos, de ambos os sexos.

Os critérios de inclusão deste estudo foram pressão intraocular menor que 21 mm Hg, idade acima de 18 anos, ausência de história familiar de glaucoma, biomicroscopia sem sinais de pseudoesfoliação, dispersão pigmentar, câmara anterior rasa ou uveíte, AV corrigida igual ou melhor que 20/40 em ambos os olhos, erro refracional $\pm 5,0$ DE e uma escavação menor ou igual a 0,4 x 0,4, com assimetria menor que 0,2 entre os dois olhos. Quando um dos olhos de um mesmo paciente tinha sua escavação considerada como suspeita de glaucoma, automaticamente o olho contra-lateral também era excluído do estudo.

Todos os pacientes foram avaliados pelo mesmo examinador, que na seqüência submetia cada olho do paciente à análise da camada de fibras nervosas utilizando o analisador de fibras nervosas GDx (Laser Diagnostic Technology). Não foi realizado exame de perimetria computadorizada dada a baixa freqüência de defeitos de campo visual em pacientes portadores dos critérios de inclusão acima citados.

Eram obtidas 3 imagens de cada olho aceitas pelos critérios de aquisição do aparelho, e somente considerada para estudo a imagem média destas. Apenas as imagens médias com desvio-padrão menor que 8 micras eram aceitas para estudo.

Somente um dos olhos de cada paciente foi escolhido aleatoriamente para a análise dos dados, e a imagem média deste analisada utilizando-se os índices fornecidos pelo GDx, assim como os gráficos numérico e de cores.

As causas de exclusão foram impossibilidade em se obter três imagens de qualidade do olho em questão (qualidade esta avaliada pelo software do aparelho), um desvio-padrão maior que 8 μ m após a obtenção da imagem média, e imagens des-

centradas, que poderiam dificultar a realização das medidas pelo aparelho.

De um total de 94 olhos (50 pacientes) foram excluídos 60 pelos critérios adotados acima, restando 34 olhos, que se constituíram na amostra deste estudo.

Definimos como normal aquele exame em que todos os índices já normalizados (o *number* não é normalizado) mostravam-se dentro de 90% da faixa de normalidade (incluindo-se os limítrofes ou “borderline”), e exame alterado aquele no qual pelo menos um dos 11 índices (não se considerando o *number*) se mostrava fora dos padrões de normalidade.

RESULTADOS

Obtivemos 20 exames normais e 14 exames alterados (denominados falsos-positivos), o que nos dá uma freqüência de falsos-positivos de 41,17%, e uma especificidade de 58,82% (tabelas 1 e 2). A faixa etária dos pacientes com exames falsos-positivos variou de 21 a 71 anos, com média de 41,73 anos, enquanto a dos pacientes com exame normal variou de 18 a 64 anos, com média de 34,72 anos.

Dentre os exames considerados falsos-positivos, o índice que se mostrou alterado com maior freqüência foi a simetria (85,71 % dos exames alterados), seguida pelo *number*>30 (50%), *superior average* (42,85%), *superior integral* (35,71%), *superior/nasal* (35,71%), *ellipse average* (14,28%) e *average thickness* (7,14%). Os índices *inferior ratio* e *superior ratio* não apresentaram alteração em nenhum dos casos, e o *inferior average* e *max. modulation* em apenas um dos casos (7,14%) (tabela 3).

O *number* variou, entre os exames alterados de 10 a 55 (média de 31,85), e, entre os exames normais de 07 a 37 (média de 16,15) (tabelas 1 e 2).

Dos 14 exames alterados, 05 mostraram redução significativa da camada de fibras nervosas ($p < 10\%$) apenas superiormente, enquanto 01 apresentou redução superior e nasal e 01 superior e temporal.

Tabela 1. Exames Alterados

Caso	Simetria	Sup.r.	Inf.r.	Sup/n	Max.m	EM	Number	AT	EA	SA	IA	SI
02OE	ALT.	NL	NL	NL	NL	NL	10	NL	NL	BORD	NL	ALT.
07OE	ALT.	NL	NL	ALT.	NL	NL	50	BORD	ALT	ALT	ALT	ALT.
08OE	ALT.	NL	NL	NL	NL	NL	11	BORD	NL	ALT	NL	ALT.
09OE	ALT.	NL	NL	NL	NL	NL	11	NL	NL	BORD	NL	BORD
19OD	ALT.	BORD	NL	ALT.	NL	NL	55	BORD	BORD	ALT	NL	BORD
21OE	ALT.	NL	NL	ALT.	NL	NL	53	ALT.	ALT	ALT	BORD	ALT.
22OD	BORD	NL	NL	NL	NL	NL	38	BORD	BORD	ALT	NL	ALT.
29OE	ALT.	NL	NL	BORD	NL	NL	15	NL	NL	NL	NL	NL
40OD	ALT.	NL	NL	NL	NL	NL	26	NL	NL	ALT	NL	BORD
44OE	ALT.	NL	NL	BORD	NL	NL	19	NL	NL	BORD	NL	BORD
45OE	ALT.	BORD	NL	NL	BORD	NL	55	NL	NL	BORD	NL	NL
47OE	ALT.	BORD	NL	NL	NL	NL	20	NL	NL	NL	NL	NL
48OD	ALT.	NL	NL	ALT.	NL	NL	48	NL	NL	NL	NL	NL
49OD	BORD	BORD	NL	ALT.	ALT.	ALT	35	NL	NL	NL	NL	NL

Alterados/total = 14/34 = 41,17%; Especificidade total = 20/34 = 58,82%; Especificidade corrigida = 24/34 = 70,58%; N° alterados (Excetuando-se os casos sem redução de fibras): 10 olhos; N° alterados total: 14 olhos.

Legendas: Sup.r.- superior ratio ; Inf.r.- inferior ratio; Sup/n- superior/nasal; Max.m-max. modulation; EM- ellipse modulation; AT- average thickness; EA- ellipse average; SA-superior average; IA- inferior average; SI- superior integral; NL - Normal; BORD- Borderline; ALT- alterado.

Tabela 2. Exames Normais

Caso	Simetria	Sup.r	Inf.r	Sup/n	Max.m	EM	Number	AT	EA	SA	IA	SI
06OD	BORD	NL	NL	BORD	NL	NL	13	NL	NL	NL	NL	NL
05OD	NL	NL	NL	BORD	BORD	BORD	21	NL	NL	NL	NL	NL
17OE	NL	NL	NL	NL	NL	NL	09	NL	NL	NL	NL	NL
18OD	NL	NL	NL	NL	NL	NL	11	NL	NL	NL	NL	BORD
20OD	BORD	NL	NL	NL	NL	NL	19	NL	NL	NL	NL	NL
23OD	NL	NL	NL	NL	NL	NL	14	NL	NL	NL	NL	NL
25OD	NL	NL	NL	NL	NL	NL	09	NL	NL	NL	NL	NL
27OE	BORD	NL	NL	NL	NL	NL	14	BORD	NL	NL	NL	BORD
30OD	NL	NL	NL	NL	NL	NL	24	NL	NL	NL	NL	BORD
31OE	BORD	NL	NL	NL	NL	NL	37	NL	NL	NL	NL	NL
32OE	NL	NL	NL	NL	NL	NL	13	NL	NL	NL	NL	NL
34OD	BORD	NL	NL	NL	NL	NL	13	NL	NL	NL	NL	NL
35OD	BORD	NL	NL	NL	NL	NL	15	NL	NL	NL	NL	NL
37OD	NL	NL	NL	NL	NL	NL	32	NL	NL	NL	NL	NL
38OE	NL	BORD	NL	NL	BORD	NL	21	NL	NL	NL	NL	NL
39OE	BORD	NL	NL	NL	NL	NL	11	NL	NL	NL	NL	NL
41OD	NL	NL	NL	NL	NL	NL	07	NL	NL	NL	NL	NL
42OE	NL	NL	NL	NL	NL	NL	15	NL	NL	NL	NL	NL
43OD	NL	NL	NL	NL	NL	NL	18	NL	NL	NL	NL	NL
46OE	NL	NL	NL	NL	NL	NL	07	NL	NL	NL	NL	NL

Legendas: Sup.r.- superior ratio ; Inf.r.- inferior ratio; Sup/n- superior/nasal; Max.m-max. modulation; EM- elipse modulation; AT- average thickness; EA- elipse average; SA-superior average; IA- inferior average; SI- superior integral; NL – Normal; BORD- Borderline.

Tabela 3. Frequência de alteração dos índices dentre os exames falsos-positivos (N=14 olhos)

Índice	Número de Alterados	Frequência
Simetry	12	85,71 %
Number>30	07	50,00 %
Superior Average	06	42,85 %
Superior Integral	05	35,71%
Superior/Nasal	05	35,71 %
Elipse Average	02	14,28 %
Average Thickness	01	07,14 %
Max. Modulation	01	07,14 %
Inferior Average	01	07,14 %
Elipse Modulation	01	07,14 %
Superior Ratio	00	00,00%
Inferior Ratio	00	00,00 %

DISCUSSÃO

O analisador de fibras nervosas tem mostrado uma boa reprodutibilidade intra e inter-examinadores^{1,7}.

Porém, como toda nova tecnologia incorporada ao nosso arsenal diagnóstico, requer a realização de estudos que venham determinar a confiabilidade e a importância dos seus resultados.

Em nosso estudo, a especificidade do analisador de fibras nervosas para os pacientes normais (não-glaucosomatosos) foi de aproximadamente 58,82%, enquanto Weinreb⁸ determinou uma especificidade de 57%.

Neste mesmo estudo, Weinreb mostra ainda que a simetria é o índice que menos nos permite separar um grupo de pacientes normais de outro com defeitos iniciais ou moderados de glaucoma. Este dado é corroborado pelo nosso achado de que dentre os exames falsamente positivos, a simetria foi o índice

que se mostrou alterado com maior frequência (85,71%). Portanto, frente a um paciente com pressões intra-oculares normais e um nervo óptico sem sinais característicos de glaucoma, mas com um GDx onde apenas a simetria se mostra alterada, devemos levantar a possibilidade de um resultado falsamente positivo.

Dentre os 5 casos que tiveram como único índice alterado a simetria, 3 não mostraram perda localizada de fibras na análise do diagrama de probabilidades (p<10%), mas sim grande diferença entre a espessura das fibras das regiões superior e inferior. Esta diferença, nestes casos, deveu-se a um excesso localizado de fibras inferiormente.

Em outro olho do nosso estudo, o excesso difuso de fibras detectado no diagrama de probabilidades e no perfil da camada de fibras nervosas foi suficiente para que os índices simetria e superior/nasal (caso 48 OD) mostrassem valores com p<5%. Este caso ilustra a importância de se fazer uma análise conjunta dos índices e diagramas fornecidos, sem a qual poderíamos inferir num falso diagnóstico.

Se no cálculo da especificidade (razão do número de exames normais pelo número total de exames) considerarmos como normais os 4 exames falsos-positivos que assim se apresentaram devido ao excesso de fibras nervosas (3 deles apenas inferiormente e 1 deles difusamente), teríamos um aumento da especificidade (agora chamada corrigida) de 58,82% (20/34) para 70,58% (24/34).

Em outro estudo (comunicação pessoal Remo Susanna Jr, M.D., 1999), onde foram submetidos à análise da CFN 40 pacientes com diagnóstico confirmado de glaucoma primário de ângulo aberto (através de campo visual automatizado e estereofotos), a simetria mostrou-se alterada em apenas 10% dos olhos.

Os índices que mostraram menor frequência de alteração foram o *inferior ratio* (0%), *superior ratio* (0%), *ellipse modulation* (7,14%), *inferior average* (7,14%), *max. modulation* (7,14%), *average thickness* (7,14%) e *ellipse average* (14,28%). Estudos mostram que o melhor índice isolado para se suspeitar de um caso inicial de glaucoma é o *inferior ratio*, apesar dele somente fazer esta suspeita em 25 % dos casos⁷. Na prática, devemos lembrar da hipótese de glaucoma sempre que um indivíduo suspeito tenha uma alteração do *inferior ratio*, já que este mostrou uma boa especificidade na classificação de um paciente como normal em nosso estudo.

Em um trabalho realizado em 1998⁹ encontraram o *number* como sendo o melhor índice para o diagnóstico de glaucoma.

Por fim, parece ser a menor espessura da camada de fibras nervosas da retina na área superior a maior responsável pelos casos de exames alterados entre os pacientes normais.

CONCLUSÕES

Os autores concluem que neste estudo, a especificidade do analisador de fibras nervosas para pacientes não-glaucomatosos foi de aproximadamente 59%.

A simetria foi o índice que apresentou maior frequência de alteração nos pacientes normais, sendo responsável por boa parte dos resultados falsos-positivos. Assim é que, frente a um paciente sem sinais oftalmoscópicos ou campimétricos de glaucoma, e com uma alteração da simetria isoladamente à análise da camada de fibras nervosas, devemos levantar a hipótese de um exame falso-positivo. Por sua vez, o *inferior ratio* raramente se mostra alterado em pacientes normais, e sua alteração associada a um disco óptico suspeito de glaucoma, é um fator a ser valorizado.

Finalmente, concluímos que o analisador de fibras nervosas GDx carece de outros estudos com maior amostragem que mostrem sua real importância em meio ao nosso arsenal no diagnóstico de glaucoma.

ABSTRACT

Purpose: To determine the fiber layer analyzer GDx's specificity in a group of normal subjects, and the most

altered parameters for this group. **Methods:** Normal patients were examined (complete ophthalmologic examination) and then we performed the fiber layer analysis with NFA- GDx (LDT). Total: 34 randomly selected eyes. **Results and Conclusion:** The specificity was 58.8%, and the corrected specificity 70.5%. The most altered parameter was symmetry (85.71%), and the less altered, the inferior and superior ratio (0%). When we have an isolated altered symmetry in a patient with normal IOP and normal optic disc, the false-positive diagnosis must be remembered; when a suspected glaucoma patient has an altered inferior ratio, glaucoma diagnosis must be remembered.

Keywords: Nerve fibers; Sensitivity and specificity; Diagnostic techniques ophthalmological; Laser/diagnostic use.

REFERÊNCIAS

1. Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 1995;119:627-36.
2. Weinreb RN, Dreher AW, Coleman A, Quigley H, Shaw B, Reiter K. Histopathologic validation of Fourier-ellipsometry measurements of retinal nerve fiber layer thickness. *Arch Ophthalmol* 1990;108:557-60.
3. Dreher AW, Reiter K. Scanning laser polarimetry of the retina nerve fiber layer. *SPIE Proc* 1992;1746:34-8.
4. Weinreb RN, Shakiba S, Sample PA, Shahrokni S, van Horn S, Garden VS et al. Association between quantitative nerve fiber layer measurement and visual field loss in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1995;120:732-8.
5. Chi Q, Tomita G, Inazumi K, Hayakawa T, Tadayoshi I, Kitazawa Y. Evaluation of the effect of aging on the retinal nerve fiber layer thickness using scanning laser polarimetry. *J Glaucoma* 1995;4:406-13.
6. Tjon-Fo-Sang MJ, de Vries J, Lemij HG. Measurement by nerve fiber analyser of retinal nerve fiber layer thickness in normal subjects and patients with ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 1996;122:220-7.
7. Duarte FB, Paranhos AJR, Galhardo RA, Abdanur LRA, Prata JA, Mello PAA. Reprodutibilidade do exame de medida da camada de fibras nervosas da retina por meio da polarimetria de varredura a laser. *Arq Bras Oftalmol* 1999; 62:555-60.
8. Weinreb RN, Zangwill L, Berry CC, Bathija R, Sample PA. Detection of glaucoma with scanning laser polarimetry. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1583-9.
9. Susanna Jr R, Takahashi WY, Nakamura NKF. Sensibilidade e especificidade da avaliação da camada de fibras nervosas examinadas através da polarimetria a laser. *Rev Bras Oftalmol* 1998;57:17-22.

Encontro da ARVO Association for Research in Vision and Ophthalmology

29 de Abril a 4 de Maio de 2.001

Fort Lauderdale - Flórida - EUA

INFORMAÇÕES: home page : www.arvo.org/arvo