

Análise da camada de fibras nervosas da retina com GDx™ : validade diagnóstica em glaucoma primário de ângulo aberto e suspeitos de glaucoma

Retinal nerve fiber layer analysis with GDx™ : diagnostic value in primary open angle glaucoma and glaucoma suspects

João Antonio Prata Junior¹
Christiane Rolim Moura²
Maria Helena Mandelo³
Marcio Boaventura Maia⁴
Roberta A. Galhardo⁵
Paulo Augusto de Arruda Mello⁶

RESUMO

Objetivo: Analisar a validade diagnóstica do GDx™ Scanning Laser System em portadores de glaucoma primário de ângulo aberto, bem como, avaliar o seus resultados em pacientes suspeitos de glaucoma. **Métodos:** Foram submetidos ao exame com o GDx™ Scanning Laser System, 77 glaucomatosos (142 olhos) portadores de defeito característico do campo visual, 40 indivíduos normais (80 olhos) e 36 suspeitos de glaucoma com pressão intra-ocular (Po) acima de 20 e abaixo de 25 mmHg com campo visual normal. Analisou-se a sensibilidade, especificidade, razão de probabilidade e as probabilidades pré e pós-teste. **Resultados:** Considerando como exame anormal a presença de pelo menos um índice alterado, entre glaucomatosos e normais, observou-se uma especificidade de 82,5% e sensibilidade de 90,1%. A razão de probabilidade encontrada foi de 5,1 e as probabilidades pré e pós-teste de 63,9% e 90% respectivamente. Entre suspeitos e normais, observou-se uma especificidade de 82,5% e sensibilidade de 33,3%. A razão de probabilidade encontrada foi de 1,9 e as probabilidades pré e pós-teste de 8,5% e 15% respectivamente. **Conclusão:** O GDx™ Scanning Laser System apresenta validade diagnóstica significativa em diferenciar olhos glaucomatosos de normais. Em suspeitos de glaucoma o exame mostrou pouca capacidade na diferenciação dos normais.

Descritores: Fibras nervosas; Retina; Glaucoma/diagnóstico; Glaucoma, ângulo aberto/diagnóstico; Sensibilidade e especificidade; Técnicas de diagnóstico oftalmológico

INTRODUÇÃO

O exame da camada de fibras nervosas da retina (CFN) com o uso da polarimetria de varredura a laser, foi recentemente introduzido na propedêutica do glaucoma, com o objetivo de proporcionar o diagnóstico precoce da doença através da medida da espessura da CFN⁽¹⁻³⁾. Vários autores salientam que os defeitos na CFN precedem, em até anos, os observados no campo visual⁽⁴⁻⁵⁾.

O único equipamento disponível para esse fim tem custo elevado e fornece a medida de doze parâmetros e um gráfico onde é analisada a diferença entre os valores obtidos e os esperados em cada quadrante. A última versão do aparelho (GDx™ Scanning Laser System) conta com um pacote estatístico que fornece uma avaliação sobre cada parâmetro obtido, fornecendo a informação se o valor observado encontra-se dentro da normalidade, anormal ou em níveis marginais.

Setor de Glaucoma do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

¹ Mestre, doutor e Chefe do Setor de Glaucoma do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina. Professor orientador do Curso de Pós-graduação em Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

² Mestre, colaboradora do Setor de Glaucoma do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

³ Estagiária do Setor de Glaucoma do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

⁴ Pós-graduando do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

⁵ Tecnóloga do Setor de Glaucoma do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

⁶ Doutor, Professor-adjunto do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina. Professor regente da Faculdade de Ciências Médicas de Santos.

Estudo com auxílio da Fundação de Amparo a Pesquisa de São Paulo (FAPESP).

Endereço para correspondência: João Antonio Prata Jr
- Av. Bem-te-vi, 55/52 - São Paulo (SP) CEP 04524-030.
E-mail: jprata@oftalmo.epm.br

O exame apresenta boa reprodutibilidade e alguns estudos apresentam dados comparativos desta última versão^(2-3,6-7). Suzanna, Takahashi e Nakamura referem índices de especificidade de 91,1% e sensibilidade de 87,3%, considerando um ou mais parâmetros anormais como ponto de corte entre normais e glaucomatosos⁽³⁾. Moura refere que, com exceção do índice simetria, os valores obtidos em glaucomatosos diferiram estatisticamente em comparação aos normais, achado esse concordante com o descrito por outros autores^(2,6,8).

A maioria dos estudos, porém, apresenta informações sobre a sensibilidade e especificidade do exame^(2-3,9). A fim de proporcionar dados mais substanciais sobre a validade diagnóstica de um teste, atualmente, recomenda-se que além dos valores de especificidade e sensibilidade, sejam calculados a razão de probabilidade (likelihood ratio) e as probabilidades pré e pós-teste. A razão de probabilidade indica o número de vezes que o exame é positivo entre portadores da doença em questão, em relação a falso positivos. A probabilidade pré-teste estima a chance do exame ser positivo levando-se em conta a prevalência. Já a probabilidade pós-teste indica a chance do teste estar correto. Esses números permitem um melhor entendimento da validade diagnóstica do teste em questão. Por exemplo de posse da razão de probabilidade tem-se uma noção exata de quanto mais freqüente aquele teste tende a ocorrer em portadores. Com a probabilidade pré-teste pode-se ter uma noção mais acurada do que pode ser esperado do teste. Uma probabilidade pós-teste alta (maior que a pré-teste) valida em muito o teste em estudo. Estes conceitos são muito difundidos nos princípios de medicina baseada em evidências⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

O objetivo deste estudo é analisar a validade diagnóstica do GDx™ Scanning Laser System em portadores de glaucoma primário de ângulo aberto, bem como, avaliar o seus resultados em pacientes suspeitos de glaucoma.

MÉTODOS

Foram selecionados três grupos de pacientes a fim de serem submetidos a exame oftalmológico completo incluindo o exame do campo visual e análise da camada de fibras nervosas. O protocolo do exame foi previamente submetido a análise da Comissão de Ética da Universidade Federal de São Paulo, tendo obtido sua aprovação.

Três grupos foram constituídos (normais, glaucomatosos, suspeitos de glaucoma). O grupo normal foi formado por indivíduos que apresentavam em ambos os olhos acuidade visual acima de 20/40, pressão intra-ocular (Po) abaixo de 21mmHg em mais de uma medida e exame de campo visual dentro da normalidade. Foram excluídos todos os que apresentavam achados que pudessem ter interferência sobre a Po ou que levassem a uma suspeita de glaucoma (p.ex. escavação do disco óptico acima de 0,5) e os casos com campos visuais com baixos índices de confiabilidade. Assim sendo, o grupo nor-

mais foi formado por 40 pacientes (80 olhos), 29 femininos e 11 masculinos, sendo 32 da cor branca, 7 da preta e 1 da amarela com idade média de 65,1±14,2 anos.

O grupo glaucomatosos foi constituído por portadores de glaucoma primário de ângulo aberto. O diagnóstico de glaucoma foi firmado com base em níveis elevados de Po (acima de 21mmHg), alteração de disco óptico glaucomatosa e defeito característico no exame de campo visual, ou seja, presença de no mínimo de grau nasal ou escotoma para-central com pelo menos 10 graus de extensão e dois índices globais com significância abaixo de 5%. Foram excluídos os casos com cirurgia prévia e os com campos visuais com valores limítrofes e os com baixos índices de confiabilidade (abaixo de 30%). Assim sendo, o grupo glaucomatosos foi constituído por 77 indivíduos (142 olhos), 42 femininos e 35 masculinos, sendo 46 da cor branca, 28 da preta e 3 da amarela com idade média de 63,1±11,7 anos.

O grupo suspeitos de glaucoma foi constituído por indivíduos que apresentavam Po>20mmHg e menor que 25mmHg com disco óptico com escavação maior que 0,5. Foram excluídos os que apresentavam algum defeito de campo visual. Assim sendo, o grupo suspeitos foi constituído por 36 indivíduos (72 olhos) sendo 29 da cor branca, 5 da preta e 3 da amarela, com idade média de 50,5±13,1 anos.

O exame de campo visual foi realizado com o perímetro Humphrey Field Analyser pela estratégia 24-2 ou 30-2. O exame da camada de fibras nervosas foi realizado com o equipamento GDx™ Scanning Laser System. As medidas foram sempre feitas com as pupilas não dilatadas, em sala com iluminação padronizada. Foram realizadas de preferência três imagens consideradas de boa qualidade com o GDx™ Scanning Laser System, segundo os critérios de centralização. Utilizando essas imagens foi procedida a sua média (parte do programa do aparelho), sobre a qual foi posicionada a elipse ao redor da disco óptico, tomando como limite o anel escleral. As razões e valores selecionados neste estudo para a análise estatística foram aqueles fornecidos pelo GDx™ Scanning Laser System, quando se utilizou o programa completo de comparação, obtidos na impressão. Tais razões e valores foram: Simetria, Razão Superior, Razão Inferior, Superior/Nasal, Modulação Máxima, Modulação da Elipse, Média da Espessura, Média da Elipse, Média Superior, Média Inferior e Superior Integral.

Os resultados foram tabelados e analisados quanto a freqüência de exames anormais e dos respectivos índices alterados. Considerou-se exame anormal a presença de um ou mais índices considerados fora da normalidade pelo pacote estatístico do equipamento GDx.

As freqüências foram comparadas pelo teste exato de Fisher e as variáveis quantitativas pelo teste de Mann-Whitney. Entre glaucomatosos e normais calculou-se os valores de especificidade, sensibilidade, razão de probabilidade, probabilidades pré e pós-teste, o mesmo acontecendo para a comparação entre suspeitos e normais.

RESULTADOS

Comparação entre glaucomatosos e normais

Não foram observadas diferenças estatísticas para os dados demográficos. No grupo glaucomatosos dos 142 exames, em 128 (90,1%) o GDx™ mostrou-se alterado e em 14 (9,9%) o exame foi normal. Nos normais, 66 olhos (82,5%) apresentaram GDx™ normal e 14 (17,5%) alterados. A comparação da frequência de exames alterados entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) (Tabela 1).

O número de ocorrências de cada parâmetro entre os glaucomatosos está expresso na tabela 2. Os parâmetros mais frequentemente alterados foram modulação (67 ocorrências), quadrante alterado no gráfico desvio do normal (64), relação superior nasal (57), relação inferior (56), relação superior (47), simetria (38), média inferior (37), modulação da elipse (36) e média superior (32). Os parâmetros simetria e relação superior nasal foram os mais frequentes entre os exames com apenas um parâmetro alterado e os relação superior, relação inferior e modulação máxima, os de maior ocorrência entre os com quatro ou mais alterados. As médias de espessura somente mostraram-se mais frequentes entre os com cinco ou mais parâmetros alterados (Tabela 2).

Entre os normais, cinco olhos apresentaram um parâmetro alterado (três simetria, um superior nasal e um relação inferior); seis, dois (dois superior nasal e modulação máxima, dois superior nasal e relação inferior, um relação superior e relação inferior e um simetria e superior nasal); dois três (superior nasal - modulação - modulação da elipse; simetria - relação

inferior - desvio da normalidade); um quatro (relação superior - superior nasal - modulação máxima - integral superior).

Considerando como exame anormal a presença de pelo menos um índice alterado, observou-se uma especificidade de 82,5% e sensibilidade de 90,1%. A razão de probabilidade encontrada foi de 5,1 e as probabilidades pré e pós-teste de 63,9% e 90% respectivamente. Considerando-se dois índices como ponto de corte obtém-se especificidade de 88,7% e sensibilidade de 73,9%, razão de probabilidade de 6,5 e probabilidade pós-teste de 92%. Já para o ponto de corte de três índices, observa-se especificidade de 96,2% e sensibilidade de 52,1%, razão de probabilidade de 13,7 e probabilidade pós-teste de 96%. Para o de quatro parâmetros, observa-se especificidade de 98,7% e sensibilidade de 38,7%, razão de probabilidade de 29,8 e probabilidade pós-teste de 98,1%. Adotando-se o critério de cinco ou mais índices, observa-se especificidade de 100% e sensibilidade de 47,8%, razão de probabilidade de 84,64 e probabilidade pós-teste de 98,8% (Tabela 3).

Comparação entre suspeitos e normais

A comparação de sexo e cor não indicou significância estatística. Observou-se diferença estatisticamente significativa quanto a idade entre normais e suspeitos. No grupo suspeitos, 24 pacientes mostraram pelo menos um parâmetro alterado, sendo 11 com um parâmetro, 7 com dois, 2 com três e 4 com três ou mais. O parâmetro mais frequentemente alterado foi o superior nasal (13 exames), seguido do modulação máxima (8 casos), simetria (7) e relação superior e inferior (6 cada), desvio da normalidade (3), média superior (2) e média da elipse, modulação da elipse e integral superior com um cada. As diferenças em frequências de exames alterados ou não entre suspeitos e normais foi estatisticamente significativa ao nível de 4%.

Considerando como exame anormal a presença de pelo menos um parâmetro alterado, observou-se uma especificidade de 82,5% e sensibilidade de 33,3%. A razão de probabilidade encontrada foi de 1,9 e as probabilidades pré e pós-teste de 8,5% e 15% respectivamente.

Tabela 1. Frequência de exames alterados

Teste	Glaucomatosos (n=142)	Normais (n=80)
Teste +	128 (90,1%)	14 (17,5%)
Teste -	14 (9,9%)	66 (82,5%)
P<0,0001 (teste exato de Fisher)		

Tabela 2. Ocorrências de cada parâmetro entre glaucomatosos conforme o total de índices alterados em cada exame

	1(n=23)	2(n=31)	3(n=20)	4(n=10)	5(n=11)	6(n=33)	Total
Simetria	6	10	7	3	4	8	38
R. sup	4	7	3	6	5	22	47
R. inf.	2	12	7	7	4	24	56
Sup/n.	5	10	9	4	7	22	57
M.Max	3	9	11	9	6	29	67
El.mod	0	3	4	3	6	20	36
M.Total	0	0	0	0	0	8	8
M.sup.	0	1	2	2	3	24	32
M.inf.	0	0	6	1	4	26	37
Int.sup.	0	1	1	1	1	18	22
M.elipse	0	1	0	0	1	15	17
DFN	3	8	10	4	10	29	64

DISCUSSÃO

A sensibilidade e especificidade observada nesta série para o diagnóstico de glaucoma (82,5 e 91,1% respectivamente)

Tabela 3. Sensibilidade (sens), especificidade (espec.), razão de probabilidade (razão), probabilidade pré e pós-teste (prob pré e prob.pós) conforme o ponto de corte para diagnóstico

Critério	Sens.	Espec.	Razão	Prob. Pré	Prob. Pós
1 ou mais	90,1%	82,5%	5,1	63,9%	90%
2 ou mais	73,9%	88,7%	6,5	63,9%	92%
3 ou mais	52,1%	96,2%	13,7	63,9%	96%
4 ou mais	38,7%	98,7%	29,8	63,9%	98,1%
5 ou mais	47,8%	100%	84,6	63,9%	98,8%

te) são comparáveis às outras anteriormente publicadas, considerando como critério de anormalidade a presença de um ou mais parâmetros alterados, sugerindo sua validade como método diagnóstico^(2-3,9). Entretanto, esta validade é melhor expressada pela razão de probabilidade e probabilidade pós-teste. Mesmo considerando-se um parâmetro como ponto de corte observou-se razão de 5,1 que indica que a chance de encontrar o exame positivo entre doentes é 5,1 vezes maior que obter o mesmo achado entre pacientes não glaucomatosos. Ainda a probabilidade pós-teste detectada foi de 92%, o que pode ser considerada bastante satisfatória e significativamente acima da probabilidade pré-teste (63,9%). Isto indica a chance do teste estar “correto”.

A medida que foi elevado o ponto de corte, observou-se um aumento de especificidade e diminuição de sensibilidade, conforme o esperado. Porém, cabe salientar que a razão de probabilidade e a probabilidade pós-teste elevaram-se. Analisando os resultados, observa-se claramente que a chance de um indivíduo que mostre três parâmetros alterados ser glaucomatoso é significativamente alta.

Pela análise das frequências dos índices entre os glaucomatosos fica evidente que as alterações nos parâmetros de média de espessura somente apareceram nos casos onde vários índices mostravam-se alterados. Pode-se observar também que índices como simetria e superior nasal parecem ser os primeiros a alterarem-se. Já os modulação máxima e quadrante alterado no gráfico desvio da normalidade e as relações superior e inferior sugerem mais claramente um exame alterado.

Apesar dos resultados demonstrarem a validade diagnóstica do exame, deve ser lembrado que os casos analisados constituíam-se de glaucomas diagnosticados com evidentes alterações de campo visual. Portanto, caso o GDx™ fosse empregado como único método nestes casos, 14 olhos glaucomatosos não seriam diagnosticados. Isto sugere que o equipamento corrobora o diagnóstico, não substituindo outros exames, ou seja, constitui-se em mais uma peça propedêutica a ser considerada.

A análise dos casos suspeitos de glaucoma, não indica validade diagnóstica nesta situação. Considerando que, teoricamente, o defeito na camada de fibras nervosas precede os defeitos de campo, seria de se esperar uma maior potência do teste. Por outro lado, existe a possibilidade de que vários dos indivíduos incluídos, apesar de mostrarem dados de exame que levaram a suspeita de glaucoma, sejam realmente normais. Apenas o acompanhamento longitudinal destes pacientes pode responder a esta dúvida.

Pela análise dos resultados, pode-se concluir que o GDx™ Scanning Laser System apresenta validade diagnóstica significativa em diferenciar olhos glaucomatosos de normais. Em suspeitos de glaucoma o exame mostrou pouca capacidade na diferenciação dos normais.

ABSTRACT

Purpose: to analyze the diagnostic power of the GDx™ Scanning Laser System in primary open angle glaucoma (POAG) and glaucoma suspects. **Methods:** 77 POAG patients (142 eyes) with characteristic visual field loss, 40 normal subjects and 36 glaucoma suspects (72 eyes) with intraocular pressure (IOP) above 20 and below 25 mmHg with normal visual fields were submitted to GDx™ Scanning Laser System examinations. Sensitivity, specificity, likelihood ratio and pre- and post-test probabilities were calculated. **Results:** Considering abnormal the presence of at least one parameter out of normal limits, 82.5% specificity and 90.1% of sensitivity between glaucomatous and normals were found. Likelihood ratio was 5.1 and pre-test and post-test probabilities were 63.9% and 90% respectively. Between suspects and normals specificity was 82.5% and sensitivity 33.3%. Likelihood ratio was 1.9 and pretest and post-test probabilities were 8.5% and 15% respectively. **Conclusion:** The GDx™ Scanning Laser System presented significant diagnostic power to differentiate glaucomatous from normal eyes. The examination showed low performance to differentiate glaucoma suspects from normals.

Keywords: Nerve fibers; Retina; Glaucoma/diagnosis; Glaucoma, open angle/diagnosis; Sensibility and specificity; Diagnostic techniques, ophthalmological

REFERÊNCIAS

1. Prata Jr JA. Análise da camada de fibras nervosas. *Arq Bras Oftalmol* 1995;58:387-8.
2. Weinreb RN, Zangwill L, Berry CC, Bathija R, Sample PA. Detection of glaucoma with scanning laser polarimetry. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1583-9.
3. Susanna Jr R, Takahashi WY, Nakamura NFK. Sensibilidade e especificidade da avaliação da camada de fibras nervosas examinadas através da polarimetria de varredura a laser. *Rev Bras Oftalmol* 1998;57:17-22.
4. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, Gilbert D, Sommer A. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology* 1992;99:19-28.
5. Sommer A, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Robin AL, Richter RC, Witt KA. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991;109:77-83.
6. Moura CR. Avaliação dos resultados da polarimetria de varredura a laser da camada de fibras nervosas da retina em portadores de glaucoma primário de ângulo aberto e em indivíduos não glaucomatosos [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1998.
7. Duarte FB, Paranhos Jr A, Galhardo RA, Abdanur LRA, Prata Jr. 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. Choplin NT, Lundy DC, Dreher AW. Differentiating patients with glaucoma from glaucoma suspects and normal subjects by nerve fiber layer assessment with scanning laser polarimetry. *Ophthalmology* 1998;105:2068-76.
9. Tjon-Fo-Sang MJ, Lemij H. The sensitivity and specificity of nerve fiber layer measurements in glaucoma as determined with scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol* 1997;123:62-9.
10. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence based medicine. 5rd ed. New York:Churchill Livingstone; 1997.
11. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. 3ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1996.