LUCIANA PEREIRA MALTA DE ALENCAR

**Valor preditivo da topografia de disco óptico para o
desenvolvimento de glaucoma**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Oftalmologia

Orientador: Prof. Dr. Felipe Andrade Medeiros

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Alencar, Luciana Pereira Malta de

Valor preditivo da topografia de disco óptico para o desenvolvimento de glaucoma / Luciana Pereira Malta de Alencar. -- São Paulo, 2011.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Oftalmologia.

Orientador: Felipe Andrade Medeiros.

Descritores: 1.Glaucoma /diagnóstico 2.Prognóstico 3.Progressão da doença
4.Diagnóstico por imagem 5.Laser/uso diagnóstico 6.Disco óptico 7.Fibras nervosas

USP/FM/DBD-153/11

DEDICATÓRIA

A minha mãe pela garra,
A minha irmã pela paixão,
A meu pai pela sabedoria,
A meu irmão pelo equilíbrio,
A todos pela força que me transmitem,
Dedico a vocês os frutos deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Felipe Andrade Medeiros, por despertar em mim o interesse pelas questões não respondidas e a paixão pela estatística e pelo rigor científico. Pelos ensinamentos, pela amizade, pela orientação e apoio à execução deste trabalho.

Ao Prof. Roberto Freire Santiago Malta, pela inspiração, pela sincera amizade e pelos conhecimentos, de oftalmologia e de vida, compartilhados.

Ao Prof. Remo Susanna Jr., pelos ensinamentos, incansáveis incentivos e exemplo de liderança.

A meus pais, Fátima e Rodolfo, pelo incentivo, apoio incondicional e por não medirem esforços para minha educação. A meus irmãos Patrícia e Leonardo, pela paciência, confiança e carinho em todos os momentos desta importante etapa da minha vida profissional. À minha família, que sempre se manteve tão próxima, apesar da distância, dando-me força durante os estudos e a execução desse projeto.

À Regina Almeida, pela amizade e por ser minha guia neste longo caminho.

Ao Prof. Robert Weinreb, por me receber no Hamilton Glaucoma Center e possibilitar a execução deste e muitos outros trabalhos científicos. À Pam, Linda e Chris, por sua atenção e apoio em todo meu período na UCSD.

A meus amigos e colegas, da faculdade e da residência, por me encherem de energia e alegria, garantindo que eu mantivesse a sanidade e a perseverança nessa jornada.

Aos colegas do departamento de glaucoma da FMUSP, atual e de outros tempos, Suzuki, Hatanaka, Murad, Sakata, Wilma, pelo companheirismo, exemplo de conduta e constante incentivo.

Ao Prof. Mário Luiz Monteiro, por exigir sempre o mais alto nível acadêmico de todos ao seu redor e assim revigorar nossa pós-graduação.

Ao colega Isaac, pela revisão minuciosa e pelas valiosas sugestões.

A todos que, de alguma maneira, contribuíram para que eu conseguisse chegar até aqui, seja com um incentivo, um sorriso ou paciência; agradeço a todos com muito carinho.

SUMÁRIO

Dedicatória	iii
Agradecimentos.....	v
Lista de abreviaturas	x
Lista de Figuras	xi
Lista de Tabelas.....	xiii
Resumo	xv
Summary	xvii
I. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Glaucoma – alterações estruturais e funcionais.....	2
1.2 O paciente com suspeita de glaucoma.....	4
1.3 Avanços na avaliação estrutural	6
1.4 Objetivos do estudo	7
II. REVISÃO DA LITERATURA	8
2.1 Oftalmoscopia confocal por varredura a laser.....	9
2.1.1 A linha de contorno.....	11
2.1.2 O plano de referência	12
2.1.3 Parâmetros morfométricos	13
2.1.4 Análise de regressão de Moorfields (ARM)	16
2.1.5 Índice de probabilidade de glaucoma (GPS).....	18
2.1.6 Reprodutibilidade.....	21
2.1.7 Banco de dados normativo	23
2.1.8 Tamanho do disco	23
2.2 O valor do HRT na prática clínica.....	26
2.2.1 Acurácia diagnóstica	26
2.2.2 Valor preditivo	29
2.2.3 HRT vs. estereofotografias de disco óptico	30

III. MÉTODOS	33
3.1 Participantes	34
3.2 Perimetria computadorizada	35
3.2.1 Inclusão de pacientes.....	35
3.2.2 Determinação de progressão	36
3.3 Estereofotografia de disco óptico	36
3.3.1 Inclusão de pacientes.....	36
3.3.2 Determinação de progressão	37
3.4 Oftalmoscopia confocal por varredura a laser.....	37
3.4.1 Parâmetros morfométricos	38
3.4.2 Análise de regressão de Moorfields (ARM)	38
3.4.3 Índice de probabilidade de glaucoma (GPS).....	39
3.5 Covariáveis	39
3.6 Definição do desfecho de interesse	40
3.7 Duração do acompanhamento e fim do estudo	41
3.8 Análise estatística	41
3.8.1 Regressão proporcional de Cox	41
3.8.2 Variáveis tempo-dependentes	45
3.8.3 Variável tamanho do disco.....	45
3.8.4 Cálculo do tamanho da amostra	46
IV. RESULTADOS.....	47
4.1 Descrição da população do estudo	48
4.2 Análise de sobrevida	50
4.3 Resultados da avaliação com o HRT.....	51
4.4 Análise dos modelos preditivos.....	56
4.4.1 Valor preditivo dos fatores de risco conhecidos	56

4.4.2	Valor preditivo das estereofotografias	57
4.4.3	Valor preditivo do GPS	59
4.4.4	Valor preditivo da análise de regressão de Moorfields (ARM)	65
4.4.5	Valor preditivo dos parâmetros morfométricos	67
4.5	Comparação das variáveis de interesse	70
4.5.1	Comparação do GPS com as estereofotografias	70
4.5.2	Comparação do GPS com os outros parâmetros do HRT	70
V.	DISCUSSÃO.....	72
VI.	CONCLUSÕES.....	86
VII.	ANEXOS	88
VIII.	REFERÊNCIAS	92
IX.	APÊNDICE	

LISTA DE ABREVIATURAS

ARM	Análise de regressão de Moorfields
CFN	Camada de fibras nervosas
CSLO	Oftalmoscopia confocal de varredura a laser, do inglês <i>confocal scanning laser ophthalmoscopy</i>
ECC	Espessura central corneana
EGPS	Estudo europeu de prevenção do glaucoma, do inglês <i>European Glaucoma Prevention Study</i>
et al.	E outros
GPS	Índice de probabilidade de glaucoma, do inglês <i>glaucoma probability score</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
HRT	Tomógrafo retiniano de Heidelberg, do inglês <i>Heidelberg Retina Tomograph</i>
IC	Intervalo de confiança
i.e.	<i>Id est</i>
OHTS	Estudo do tratamento da hipertensão ocular, do inglês <i>Ocular Hypertension Treatment Study</i>
PIO	Pressão intraocular
PSD	Índice <i>pattern standard deviation</i> do perímetro Humphrey

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Diagrama esquemático do sistema de varredura confocal a laser usado no HRT II, modificado do livro <i>The Essential HRT Primer</i>	10
Figura 2.	Representação da linha de contorno que deve ser demarcada pelo examinador na borda interna do anel escleral (imagem visível na tela do instrumento).	11
Figura 3.	Posição do plano de referência, escavação e rima neuroretiniana.	12
Figura 4.	Exemplo de um impresso do HRT com os valores morfométricos e a análise de regressão de Moorfields.	15
Figura 5.	Exemplo de um impresso do HRT com a análise de regressão de Moorfields detalhada para cada setor e para a avaliação global.	17
Figura 6.	Componentes do modelo tridimensional usado para o cálculo do índice de probabilidade de glaucoma (GPS).	18
Figura 7.	Ilustração dos modelos tridimensionais representando o disco óptico de um indivíduo normal e outro com glaucoma.	19
Figura 8.	Exemplo de um impresso do HRT com o resultado da análise do índice de probabilidade de glaucoma (GPS).	20
Figura 9.	Exemplo de um impresso do HRT com o software 3.0 mostrando os parâmetros morfométricos ajustados para idade e para o tamanho de disco, além da análise de regressão de Moorfields.	25
Figura 10.	Exemplo do efeito da unidade de medida de idade na avaliação do <i>hazard ratio</i> de uma variável contínua.	43
Figura 11.	Diagrama de Venn demonstrando o método pelo qual foi detectada a progressão do glaucoma.	49

Figura 12. Probabilidade cumulativa (curva Kaplan-Meier) para o desenvolvimento de defeitos no campo visual ou deterioração do disco óptico durante o estudo.	51
Figura 13. Curva Kaplan-Meier para a avaliação subjetiva da aparência do disco óptico nas estereofotografias.	58
Figura 14. <i>Hazard ratios</i> representando o aumento do risco de progressão com o aumento do GPS, já ajustados para os fatores prognósticos conhecidos (idade, espessura corneana, pressão intraocular e PSD).	61
Figura 15. <i>Hazard ratios</i> representando o aumento do risco de progredir associado à classificação anormal do GPS, já ajustados para outros fatores prognósticos conhecidos (idade, espessura corneana, pressão intraocular e PSD).	63
Figura 16. Risco estimado de progressão em cinco anos, estratificado pelo resultado da classificação final do GPS.	64
Figura 17. <i>Hazard ratios</i> representando o aumento do risco de progredir associado à classificação anormal da ARM, já ajustados para outros fatores prognósticos conhecidos.	66
Figura 18. Curvas Kaplan-Meier para as três classificações da ARM final.	67
Figura 19. Curvas Kaplan-Meier para os principais parâmetros morfométricos separados entre aqueles com resultado abaixo do 25º percentil e aqueles com resultado acima do 75º percentil.	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros morfométricos calculados pelo HRT e avaliados nesse estudo.	14
Tabela 2. Características clínicas e demográficas dos participantes ao entrar no estudo. Os resultados são detalhados separadamente para os pacientes que progrediram e os que não progrediram.	50
Tabela 3. Escores de probabilidade de glaucoma (GPS) ao entrar no estudo. Os resultados são detalhados para o grupo todo e separadamente para progressores e não progressores.	52
Tabela 4. Classificação anormal pelo índice de probabilidade de glaucoma (GPS) no início do acompanhamento. Os resultados são detalhados para o grupo todo e separadamente para progressores e não progressores.	53
Tabela 5. Classificação anormal pela análise de regressão de Moorfields (ARM). Os resultados são detalhados para o grupo todo e separadamente para progressores e não progressores.	54
Tabela 6. Valores dos parâmetros morfométricos ao entrar no estudo. Os resultados são detalhados para o grupo todo e separadamente para progressores e não progressores.	55
Tabela 7. <i>Hazard ratios</i> (HR) e intervalos de confiança (IC 95%) obtidos com o modelo univariado para o valor preditivo das variáveis de risco conhecidas para progressão.	56
Tabela 8. <i>Hazard ratios</i> (HR) e intervalos de confiança (IC 95%) obtidos com os modelos univariado e multivariado para o valor preditivo das estereofotografias para progressão em pacientes com suspeita de glaucoma.	57

Tabela 9. <i>Hazard ratios</i> (HR) e intervalos de confiança (IC 95%) obtidos com os modelos univariado e multivariado para o valor preditivo do GPS para progressão em pacientes com suspeita de glaucoma.....	60
Tabela 10. <i>Hazard ratios</i> (HR) e intervalos de confiança (IC 95%) dos modelos univariado e multivariado para o valor preditivo da classificação do GPS baseada nos limiares do aparelho.....	62
Tabela 11. <i>Hazard ratios</i> (HR) dos modelos univariado e multivariado para o valor preditivo da análise de regressão de Moorfields.....	65
Tabela 12. <i>Hazard ratios</i> (HR) para o valor preditivo dos parâmetros morfométricos.	68
Tabela 13. Resultados da classificação final para o GPS e para a ARM no início do acompanhamento.....	71

RESUMO

Alencar LM. *Valor Preditivo da Topografia de Disco Óptico para o Desenvolvimento de Glaucoma* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 103p.

Objetivos: Analisar o potencial da oftalmoscopia confocal de varredura a laser, através do *Heidelberg Retina Tomograph* (HRT), para prever o risco de progressão em pacientes com suspeita de glaucoma. Comparar os resultados obtidos com o índice de probabilidade de glaucoma (GPS) do HRT aos resultados da análise de regressão de Moorfields (ARM), dos parâmetros morfométricos e da avaliação das fotografias estereoscópicas. **Métodos:** Uma coorte foi selecionada com 223 pacientes com suspeita de glaucoma, que foram seguidos por um período médio de $64,9 \pm 37,3$ meses. A suspeita de glaucoma baseou-se na aparência do disco óptico e/ou na pressão intraocular elevada (> 21 mmHg). Todos os participantes apresentavam dois exames de campo visual normais ao entrar no estudo. Conceituou-se “progressão” como o desenvolvimento de um defeito confirmado de campo visual ou deterioração do disco óptico na avaliação seriada das estereofotografias. A associação entre os resultados do HRT na época do início do acompanhamento e a progressão para glaucoma foi investigada através de modelos de regressão do tipo Cox. Usou-se o *C-index* para a comparação entre os modelos com os diversos parâmetros do HRT, isolados ou ajustados para os outros já conhecidos fatores de risco para progressão (idade, espessura corneana, pressão intraocular e *pattern standard deviation* – PSD). **Resultados:** No período do estudo, 46 pacientes (21%) apresentaram progressão. Na análise multivariada, o GPS, a ARM e diversos parâmetros morfométricos foram preditivos para progressão, assim como a avaliação subjetiva das estereofotografias. Cada GPS 0,1 maior foi associado com um aumento de 23% no risco de progressão (*C-index* de 0,69). Os resultados anormais nas classificações finais do GPS e da ARM foram associados a aumentos de 3 e 2 vezes no risco de progressão, respectivamente (*C-indexes* de 0,70 e 0,68, respectivamente). O parâmetro com o melhor *C-index* foi a área seccional transversa da camada de fibras nervosas (0,72). Uma área $0,3 \text{ mm}^2$ menor foi associada a um risco 62% maior de progressão. A comparação do valor preditivo entre os modelos com o GPS e com a avaliação subjetiva das estereofotografias foi similar (*C-indexes* de 0,69 e 0,68, respectivamente). **Conclusão:** Nesse estudo observamos que as análises objetivas do disco óptico e da região peripapilar obtidas com o HRT contribuíram na avaliação do risco de progressão em pacientes com suspeita de glaucoma. O GPS mostrou-se tão eficaz quanto os parâmetros morfométricos e a análise de regressão de Moorfields, e a comparação do desempenho dos modelos contendo a avaliação subjetiva das estereofotografias e aqueles contendo a avaliação objetiva pelo GPS não mostrou diferenças significativas.

Descritores: 1.Glaucoma/diagnóstico 2.Prognóstico 3.Progressão da doença 4.Diagnóstico por imagem 5.Laser/uso diagnóstico 6.Disco óptico 7.Fibras nervosas

SUMMARY

Alencar LM. *Predictive value of optic disc topography for the development of glaucoma* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2010. 103p.

Purpose: To evaluate the ability of baseline confocal scanning laser ophthalmoscopy, using the *Heidelberg Retina Tomograph* (HRT), in predicting the development of progression in patients suspected of having glaucoma. In addition, the study also aimed to compare the predictive abilities of the glaucoma probability score (GPS) with those of the Moorfields regression analysis (MRA) and stereometric parameters, and to compare the performance of the HRT with that of subjective evaluation of optic disc stereophotographs. **Methods:** This longitudinal study included a cohort of 223 eyes suspected of having glaucoma, which were followed for an average of 64.9 ± 37.3 months. Included suspects had a suspicious appearance of the optic disc and/or elevated intraocular pressure, but normal visual fields. Progression was defined as the development of either repeatable abnormal visual fields or glaucomatous structural deterioration in the appearance of the optic disc during the study period. The association between baseline HRT parameters and progression was investigated by Cox regression models. The comparison between models with HRT parameters, individually or combined with other known risk factors (age, central corneal thickness, pattern standard deviation and intraocular pressure), performed by comparing their *C-indexes*. **Results:** Forty-six (21%) eyes converted during the study period. In multivariable models, the GPS, the MRA, and the stereometric parameters were all predictive of progression. A GPS 0.1 larger was associated with an increase of 23% in the risk of progression (*C-index* of 0.69). Abnormal final classifications for the GPS or the MRA were associated with a three-fold and two-fold increase in the risk of progression, respectively (with *C-indexes* of 0.70 and 0.68, respectively). The parameter with the best *C-index* was the nerve fiber layer cross-sectional area (0.72). An area 0.3 mm² smaller was associated with a 62% higher risk of an individual progress. The comparison between models with the HRT parameters and those with the subjective stereophotograph evaluation had similar results (*C-indexes* of 0.69 and 0.68, respectively). **Conclusion:** In this study, we were able to show that the objective structural assessment of the optic disc and peripapillary area obtained with the HRT was significantly predictive for progression in suspected individuals. The GPS was as predictive as the other HRT parameters, and no significant differences were observed between models with the GPS and those with the subjective assessment of the stereophotographs.

Descriptors: 1.Glaucoma/diagnostic 2.Prognóstico 3.Disease progression
4.Imaging diagnosis 5.Laser/diagnostic use 6.Optic disc 7.Nerve fibers

I. INTRODUÇÃO

1.1 GLAUCOMA – ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS

O glaucoma é uma doença que pode levar à cegueira irreversível em decorrência da morte de células ganglionares da retina.¹⁻⁷ Apesar do avanço que observamos nos últimos anos para o exame *in vivo* dessas células^{2, 3, 8}, essa tecnologia ainda não está disponível nas práticas clínicas. Mesmo assim, podemos avaliar alterações macroscópicas e funcionais associadas à redução do número dessas células.

A camada de fibras nervosas (CFN) da retina, por exemplo, é composta pelos axônios das células ganglionares, e torna-se afilada com a morte progressiva dessas células. Podemos observar, durante o exame na lâmpada de fenda, tanto uma redução difusa como localizada de sua espessura. A visualização dessa camada, no entanto, não é possível nos pacientes de fundo muito claro, nos com pouca midríase e naqueles com opacidades de meios. Mesmo as opacidades leves, como as decorrentes de uma catarata incipiente, dificultam o exame da camada de fibras nervosas. Além do mais, o exame tem se mostrado difícil aos não especialistas em glaucoma e, conseqüentemente, tem sido pouco utilizado.^{9, 10}

Os feixes de fibras nervosas confluem e saem do globo através da lâmina cribiforme, dando origem ao nervo óptico. Sabe-se hoje que alterações podem ser detectadas em toda a extensão do nervo óptico e até no núcleo geniculado lateral.¹¹⁻¹⁴ A perda dos axônios que integram a rima neural pode ser observada na porção do

nervo óptico visível durante a fundoscopia, denominada disco óptico ou papila óptica. Tipicamente observamos redução difusa ou focal da rima neuroretiniana e consequente aumento da escavação. Podemos ainda observar hemorragias de disco, atrofia peripapilar, vasos em passarela, fossetas e diversos outros sinais decorrentes da remodelação das estruturas do disco óptico e da lâmina cribiforme.¹⁵

Durante muito tempo o único método usado para documentação das alterações na estrutura do disco óptico e na camada de fibras nervosas foram desenhos ou anotações no prontuário. As alterações observadas no disco óptico e na retina peripapilar são complexas e anotações como essas possuem uma quantidade limitada de detalhes, além de serem muito variáveis e imprecisas. O método falha principalmente para a detecção de mudanças durante o acompanhamento. Nas fases que antecedem o desenvolvimento de defeitos de campo visual, a detecção de progressão por alterações estruturais confirma o diagnóstico.^{16, 17} Em pacientes tratados, ela evidencia o controle inadequado e a necessidade de ajustes no tratamento.

O uso de fotografias para a documentação, em substituição aos desenhos, permite uma comparação mais precisa e aumenta a sensibilidade para a detecção de progressão. No entanto, sua avaliação é subjetiva e as fotografias estereoscópicas não são obtidas facilmente no dia a dia. De fato, diversos estudos mostraram uma baixa adesão geral às recomendações para exame e documentação das alterações de disco óptico e da camada de fibras nervosas.^{9, 10, 18} Em uma revisão retrospectiva de 395 prontuários, Fremont et al.⁹ observaram que quase a metade dos pacientes com glaucoma não possuía nenhum desenho esquemático ou fotografia em sua primeira avaliação.

É preciso lembrar que, além do exame das alterações estruturais causadas pelo glaucoma, também é possível avaliar se a função das células ganglionares da retina está preservada. Em decorrência do arranjo característico dos feixes de fibras ao passar pela lâmina cribiforme, a lesão glaucomatosa vai apresentar um padrão espacialmente característico de perda de sensibilidade. Essas alterações comumente iniciam-se na periferia e somente acometem a visão central nas fases mais avançadas, seguindo o padrão de distribuição das fibras nervosas.

A perimetria acromática automatizada é o padrão ouro para o diagnóstico e para o acompanhamento da lesão glaucomatosa. No entanto, com o progresso dos métodos de avaliação estrutural, observou-se que em muitos casos essas alterações são detectadas antes da perda funcional.^{19, 20} As avaliações funcionais e estruturais são vistas, nesse momento, de forma complementar e ambas as áreas de estudo seguem com novas pesquisas e desenvolvimentos.

1.2 O PACIENTE COM SUSPEITA DE GLAUCOMA

Os pacientes acompanhados com suspeita de glaucoma constituem um grupo bastante heterogêneo. Os dois principais subgrupos são representados por aqueles com elevação da pressão intraocular, principal risco para o desenvolvimento e progressão da doença, e aqueles com uma aparência suspeita do nervo óptico, possivelmente sinalizando a fase inicial da doença. Apesar de a pressão intraocular

ser um fator determinante na doença, o limiar individual para desencadear as alterações glaucomatosas é muito variável, e por isso existem hipertensos oculares e aqueles com glaucoma de pressão normal.²¹ De forma semelhante, a grande variabilidade observada no aspecto do nervo óptico em diferentes indivíduos, mesmo normais, faz com que uma avaliação isolada, transversal, seja insuficiente para o diagnóstico do glaucoma em suas fases iniciais.

Estudos longitudinais que acompanharam pacientes suspeitos sem tratamento mostram que nem todos desenvolvem a doença.²²⁻²⁴ No entanto, a taxa de progressão é claramente reduzida quando esses suspeitos são tratados.²⁵ Tratar todos é certamente inviável, mas uma avaliação mais detalhada mostra que existem fatores que podem auxiliar no reconhecimento dos indivíduos com maior risco de progressão.²⁴ Dentre estes fatores temos a idade, a espessura corneana, o tamanho da escavação, o nível da pressão intraocular e a avaliação do campo visual.^{22, 24} Exceto pela avaliação do tamanho da escavação, todos esses fatores são obtidos de forma objetiva.

Calculadoras de risco foram desenvolvidas, permitindo ao oftalmologista o cálculo do risco individual de cada paciente. No entanto, o valor dessa análise de risco depende da capacidade dos oftalmologistas avaliarem subjetivamente o nervo óptico de forma semelhante à usada nos estudos em que esses cálculos se baseiam. É conhecida, entretanto, a limitação e a variabilidade da avaliação subjetiva do disco óptico.²⁶⁻²⁹ O uso de métodos automatizados no lugar da avaliação subjetiva do disco óptico pode aumentar a precisão e a acurácia da análise de risco em pacientes com suspeita de glaucoma.

1.3 AVANÇOS NA AVALIAÇÃO ESTRUTURAL

Em decorrência da necessidade de avaliar e documentar a estrutura do disco óptico e da CFN de forma mais detalhada, objetiva e reprodutível, observamos nos últimos anos um grande avanço tecnológico com o desenvolvimento de instrumentos e softwares destinados a esse fim. Um desses instrumentos, o Tomógrafo Retiniano de Heidelberg (HRT¹, do inglês *Heidelberg Retina Tomograph*), baseado na tecnologia de oftalmoscopia confocal de varredura a laser, tem se mostrado útil na avaliação quantitativa da topografia do disco óptico e da zona peripapilar. O aparelho é capaz de diferenciar olhos glaucomatosos de olhos normais e de prever quais pacientes têm maior risco de progressão.³⁰⁻⁴¹ Como parte do *Ocular Hypertension Treatment Study* (OHTS), Zangwill et al.³⁰ mostraram que as medidas obtidas com o instrumento possuíam um valor preditivo estatisticamente significativo para a discriminação entre pacientes com hipertensão ocular que progrediram para glaucoma e aqueles que não progrediram.

A principal limitação do HRT, no entanto, é a necessidade do examinador delimitar as margens do disco óptico para que os parâmetros morfométricos sejam calculados. Essa prática adiciona uma subjetividade indesejada ao exame, que pode resultar em avaliações com diferenças significativas quando realizadas por diferentes examinadores.⁴² Ademais, a maneira mais confiável de se delimitar de forma correta a margem do disco requer a visualização simultânea de estereofotografias,⁴² o que

¹ A sigla HRT, apesar de representar a abreviatura de um termo em inglês, tem sido usada frequentemente entre oftalmologistas de língua portuguesa e, por isso, foi mantida na sua forma original.

reduz as potenciais vantagens do uso do HRT como um método de documentação em substituição às estereofotografias. Com o objetivo de superar essa limitação, a última versão do software inclui o índice de probabilidade de glaucoma (GPS², do inglês *glaucoma probability score*), um índice independente da linha de contorno traçada pelo examinador.

1.4 OBJETIVOS DO ESTUDO

- a. O primeiro objetivo deste estudo foi avaliar a habilidade do GPS em prever o risco de progressão em uma coorte de pacientes com suspeita de glaucoma, isoladamente e adicionados a modelos pré-estabelecidos de análise de risco.
- b. O segundo objetivo foi comparar o desempenho do GPS com os parâmetros morfométricos e a análise de regressão de Moorfields (ARM).
- c. O terceiro e principal, foi comparar o desempenho dos modelos de análise de risco utilizando para a avaliação estrutural o GPS com os modelos anteriores que usam a avaliação subjetiva das estereofotografias.

² A sigla GPS, abreviatura de um termo em inglês, é encontrada nos impressos do exame e, por isso, foi mantida na sua forma original.

II. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 OFTALMOSCOPIA CONFOCAL POR VARREDURA A LASER

A oftalmoscopia confocal por varredura a laser (CSLO, do inglês *confocal scanning laser ophthalmoscopy*) surgiu em um período de busca pela avaliação objetiva das estruturas do fundo do olho. Os primeiros equipamentos usando essa tecnologia começaram a ser comercializados no final da década de 80.^{43, 44} A principal vantagem da avaliação automatizada é a possibilidade de obter uma análise quantitativa da morfologia dessas estruturas. O fato dos resultados serem obtidos e analisados por computadores permite também a comparação imediata com bancos de dados normativos previamente instalados. Nos anos subsequentes, o tamanho das máquinas foi reduzido, a reprodutibilidade aumentou, o exame se tornou mais rápido e desenvolveram-se algoritmos para a análise desses dados.

A CSLO é a tecnologia através da qual o HRT (Tomógrafo Retiniano de Heidelberg, do inglês *Heidelberg Retina Tomograph*; Heidelberg Engineering GmbH, Alemanha) obtém medidas da topografia do disco óptico e da região peripapilar. O primeiro modelo do HRT (HRT I ou Clássico), foi desenvolvido como um topógrafo para exame oftalmológico geral. Já o HRT II foi aperfeiçoado especificamente para o exame do disco óptico. Duas décadas depois, o HRT II e o software 3,0 representam as versões mais atualizadas para captação e análise desses dados.

O HRT utiliza um laser de diodo com comprimento de onda de 670 nm e dois espelhos que redirecionam o feixe nos sentidos horizontal e vertical, em diversos planos ao longo do eixo óptico (**Figura 1**). A imagem resultante representa o reflexo

luminoso detectado em cada ponto (ou *pixel*) da imagem. Um orifício na frente do feixe luminoso permite que apenas um ponto por vez seja iluminado diretamente. A luz refletida por cada ponto retorna e atravessa outro orifício, para então ser analisada pelo detector. Isso permite uma boa precisão no plano de foco, cuja profundidade é ajustada pela posição do orifício confocal e que gera, no HRT II, 384 x 384 *pixels* espalhados em uma área de 15° x 15°. Dessa forma, é possível analisar o tecido em camadas (ou secções), que podem variar de 16 a 64, dependendo da profundidade da estrutura tridimensional final. Considerando o eixo axial através dos planos conjugados na imagem tridimensional, o pico na intensidade de reflexão representa a localização da membrana limitante interna e, assim, a altura da retina naquela localização específica. É desse modo que o HRT determina o relevo da área que inclui o disco óptico e a região peripapilar, para gerar o mapa topográfico final.

Figura 1. Diagrama esquemático do sistema de varredura confocal a laser usado no HRT II, modificado do livro *The Essential HRT Primer*⁴⁵

2.1.1 A linha de contorno

O HRT não é capaz de reconhecer diferentes tecidos, e para o cálculo dos parâmetros morfométricos é necessário que o examinador delimite a borda do disco óptico na própria imagem topográfica (**Figura 2**). Essa margem deve ser posicionada na borda interna do anel escleral de Elschnig. A dependência na linha de contorno tem sido, desde a introdução do HRT, seu principal fator limitante.

Figura 2. Representação da linha de contorno que deve ser demarcada pelo examinador na borda interna do anel escleral (imagem visível na tela do instrumento)

2.1.2 O plano de referência

Depois que a linha de contorno é desenhada ao redor da margem do disco óptico, o software automaticamente calcula a posição do plano de referência. Esse é posicionado paralelamente à superfície da retina, 50 μm abaixo desta, na área do feixe papilomacular, entre 350° e 356°. ⁴⁶ O plano de referência é a localização aproximada da extensão inferior da camada de fibras nervosas. A opção pelo feixe papilomacular se dá por essa ser a última área a apresentar alterações relacionadas ao glaucoma. O plano de referência é essencial para os cálculos da espessura e da área de secção transversa da camada de fibras nervosas. Os parâmetros de área e volume da rima neuroretiniana e da escavação também dependem da posição do plano de referência (**Figura 3**). Esse foi preferido ao plano de referência fixo 320 μm abaixo da altura média da retina, mas depende da delimitação precisa da borda do disco pela linha de contorno. ⁴⁶ A área delimitada pela linha de contorno e abaixo do plano de referência constitui a escavação; e a área delimitada pela linha de contorno e acima do plano de referência constitui a rima neuroretiniana.

Figura 3. Posição do plano de referência, escavação e rima neuroretiniana

2.1.3 Parâmetros morfométricos

Os parâmetros morfométricos representam medidas objetivas das estruturas do disco óptico. Além da quantificação dessas estruturas (área, volume, espessura, etc.), esses valores podem ser combinados em algoritmos e comparados com bancos de dados normativos. A **Tabela 1** esclarece a definição dos principais parâmetros do HRT e que foram usados neste estudo. A **Figura 4** mostra um impresso do HRT com os parâmetros morfométricos e os respectivos limites da normalidade baseados no banco de dados normativo do aparelho. Além das medidas morfométricas, o HRT II traz a função linear discriminante de Mikelberg, que representa uma combinação de diferentes parâmetros com o objetivo de aumentar a capacidade de diferenciação entre indivíduos normais e indivíduos glaucomatosos.

Tabela 1. Parâmetros morfométricos calculados pelo HRT e avaliados nesse estudo

Parâmetro	Definição
Área do disco (mm ²)	Área total circunscrita pela linha de contorno.
Área da escavação (mm ²)	Área dentro da linha de contorno e abaixo do plano de referência.
Área da rima (mm ²)	Área dentro da linha de contorno e acima do plano de referência.
Relação de área escavação/disco	Razão entre área da escavação e área do disco.
Volume da escavação (mm ³)	Volume delimitado pela linha de contorno e localizado abaixo do plano de referência.
Volume da rima (mm ³)	Volume delimitado pela linha de contorno e localizado acima do plano de referência.
Profundidade média da escavação (mm)	Valor médio da profundidade da escavação.
Altura média da linha de contorno (mm)	Altura média da linha de contorno.
Variação de altura do contorno (mm)	Diferença entre o ponto mais alto da linha de contorno menos o ponto mais baixo.
Altura do plano de referência (mm)	Localização do plano de referência em relação à altura média da superfície retiniana peripapilar.
Forma da escavação	Medida referente à forma tridimensional da escavação do disco óptico.
Espessura média da CFN (mm)	Espessura média da CFN medida na linha de contorno em relação ao plano de referência.
Área seccional transversa da CFN (mm ²)	Área da CFN delimitada pela linha de contorno (calculada em relação ao plano de referência).
Relação escavação/disco horizontal	Razão do diâmetro horizontal da escavação pelo diâmetro horizontal do disco óptico.
Relação escavação/disco vertical	Razão do diâmetro vertical da escavação pelo diâmetro vertical do disco óptico.
Relação escavação/disco linear	Média da razão diâmetro da escavação/diâmetro do disco (raiz quadrada da relação área da escavação/área do disco).
Função discriminante de Mikelberg (FSM)	Análise discriminante multivariada de acordo com Mikelberg et al. ¹⁹ (normal se positivo e anormal se negativo).

Figura 4. Exemplo de um impresso do HRT com os valores morfométricos e a análise de regressão de Moorfields

2.1.4 Análise de regressão de Moorfields (ARM)

Sabe-se que, mesmo em pacientes normais, a área da rima neuroretiniana varia com o tamanho do disco óptico.⁴⁷⁻⁵³ A análise de regressão de Moorfields é um método de comparação dos valores de área da rima neuroretiniana ajustados para o tamanho do disco e para a idade.^{34, 35} Essa análise baseia-se nos intervalos de confiança da normalidade resultantes da regressão linear do logaritmo da área da rima neuroretiniana pelo tamanho do disco óptico.¹⁵ Os resultados entre os limites inferiores de 99,0 e 99,9% do previsto são marcados como limítrofes e identificados com uma exclamação em amarelo. Espera-se que apenas 1% de olhos normais tenham área da rima abaixo desta linha. Os resultados abaixo da linha de 99,9% são marcados como anormais e identificados com um X em vermelho. Espera-se que apenas 0,1% dos olhos normais tenham valores de área da rima abaixo desta linha. A ARM é aplicada ao disco óptico tanto de forma global como setorial (**Figura 5**). Além disso, uma classificação final é relatada no impresso do exame e representa a classificação do setor mais afetado. Assim, se qualquer setor foi classificado como anormal, a classificação final será anormal.

2.1.5 Índice de probabilidade de glaucoma (GPS)

O GPS é obtido utilizando-se uma nova análise automatizada e independente da linha de contorno e do plano de referência.^{54, 55} O software analisa a topografia do disco óptico e da retina peripapilar e constrói um modelo tridimensional utilizando cinco medidas baseadas na forma dessas estruturas: tamanho da escavação, profundidade da escavação e inclinação da rima (referentes ao disco óptico) e curvatura vertical (superior – inferior) e horizontal (nasal – temporal) da camada de fibras nervosas peripapilar (**Figura 6**). Os valores desses parâmetros são então inseridos em uma análise de classificadores de aprendizado de máquina, do tipo vetores de relevância, a qual vai comparar os resultados do exame com modelos previamente definidos como saudável ou glaucomatoso.⁵⁴

Figura 6. Componentes do modelo tridimensional usado para o cálculo do índice de probabilidade de glaucoma (GPS)

Olhos com glaucoma costumam apresentar curvaturas da CFN menos acentuadas, tamanho e profundidade da escavação aumentados e aumento da inclinação da borda da rima (**Figura 7**). O resultado final do GPS indica a probabilidade do modelo representar um padrão glaucomatoso. O índice vai de 0% a 100% e quanto mais alto o GPS mais parecido o nervo em questão com o modelo glaucomatoso.

Figura 7. Ilustração dos modelos tridimensionais representando o disco óptico de um indivíduo normal e outro com glaucoma

Além do valor exato da probabilidade de progressão, o software também fornece o resultado baseado em limiares predeterminados. De acordo com esses limiares, valores de GPS entre 0 e 0,27 são classificados como dentro da normalidade; valores entre 0,28 e 0,64 são classificados como limítrofes; e valores entre 0,65 e 1,0 são classificados como anormais (**Figura 8**). O índice foi inicialmente desenvolvido somente de forma global. Posteriormente foi modificado para incluir também uma análise por setores. No entanto, somente a inclinação da rima e o tamanho da escavação são medidos de forma setorial. Além disso, uma classificação final é relatada no impresso do exame e representa a classificação do

setor mais afetado. Assim, se qualquer setor for classificado como anormal, a classificação final será anormal.

Figura 8. Exemplo de um impresso do HRT com o resultado da análise do índice de probabilidade de glaucoma (GPS)

2.1.6 Reprodutibilidade

A reprodutibilidade da altura retiniana em cada ponto da imagem topográfica é de aproximadamente 20 μm , tanto para indivíduos normais como glaucomatosos.^{56, 57} Entre os parâmetros calculados pelo software do HRT, no entanto, a reprodutibilidade é variável e depende também da variabilidade relacionada à linha de contorno e ao plano de referência. Estudos mostram ainda que a variabilidade é maior entre pacientes glaucomatosos, em comparação com indivíduos normais.⁵⁸

De forma geral, os principais fatores que influenciam a reprodutibilidade do HRT são a qualidade da imagem e a variação da altura do plano de referência.⁵⁸⁻⁶² Para alguns parâmetros, como volume da rima, a variabilidade na altura do plano de referência chega a explicar 75% da variabilidade do parâmetro.⁶² Idade, baixa acuidade visual, catarata e astigmatismo alto não interferem diretamente na variabilidade das medidas do HRT, mas estão associados a má qualidade da imagem; o que pode indiretamente aumentar a variabilidade dessas medidas.^{59, 61, 63} Os coeficientes de variação (calculados como desvio padrão/média) entre os diferentes parâmetros do HRT variam na faixa de 5%.^{64, 65}

Os parâmetros que apresentam maior reprodutibilidade são: forma da escavação, profundidade média e máxima da escavação, média e variação da altura do contorno, área da escavação, área da rima e as razões área da escavação/área do disco, escavação vertical/diâmetro vertical do disco, área da rima/área do disco.^{42, 61, 63, 66, 67} As medidas de volume e da camada de fibras são mais vulneráveis à variação da linha de contorno e ao plano de referência e apresentam maior variabilidade.^{42, 62, 68} Para os parâmetros que dependem da linha de contorno, a variabilidade pode ser reduzida se a linha de contorno é delimitada enquanto o examinador observa as estereofotografias de

disco óptico.⁴² Embora essa prática aumente a acurácia do instrumento, ela reduz a utilidade do HRT como método substituto das estereofotografias.

A reprodutibilidade do GPS foi estudada por Strouthidis et al.⁶⁹, que obtiveram resultados mostrando uma alta reprodutibilidade, principalmente com imagens obtidas com o HRT II e nos extremos de sua escala ($< 0,30$ ou $> 0,78$). A variabilidade média do GPS no HRT II foi de 0,01 em toda a escala; e no HRT I variou de 0,01 nos extremos a 0,07 na faixa entre 0,30 e 0,78. Outro estudo recente mostrou que o GPS possui excelente reprodutibilidade, com níveis altos do coeficiente de correlação intraclasse (ICC, do inglês *intraclass correlation coefficient*).⁵⁸ O ICC representa a proporção da variabilidade total que é explicada pela variação entre os indivíduos, ao invés de variação entre exames feitos no mesmo indivíduo. Em termos gerais, considera-se como boa reprodutibilidade valores de ICC acima de 0,75.⁷⁰ No estudo acima, os pacientes foram examinados 10 vezes no mesmo dia. Os altos valores globais de ICC (IC 95% de 0,86 a 0,96) indicam que existe pouca variação nos resultados de exames repetidos em um curto intervalo de tempo. É importante notar, no entanto, que na análise por grupos os pacientes com glaucoma apresentaram uma variabilidade um pouco maior (IC 95% de 0,71 a 0,92) do que os pacientes normais (IC 95% de 0,90 a 0,98).

Embora esses resultados sejam promissores, pacientes com glaucoma ou suspeitos de glaucoma são usualmente examinados em intervalos de vários meses. Sabe-se que a variabilidade a longo prazo geralmente é maior do que a variabilidade a curto prazo. Em um estudo com pacientes suspeitos de glaucoma seguidos sem tratamento durante uma média de 3,5 anos, sem apresentar quaisquer sinais sugestivos de progressão, observou-se médias de ICC que variaram de 0,84 a 0,90, dependendo do setor avaliado.⁷¹ Embora esses resultados reforcem a boa reprodutibilidade do

método, é importante notar que variações de até 0,2 no valor do GPS durante o acompanhamento podem representar apenas variabilidade atribuída ao método.

2.1.7 Banco de dados normativo

Os resultados obtidos no exame de um determinado indivíduo podem ser comparados com um banco de dados normativo. No entanto, a validade dessa comparação é dependente das características dos pacientes incluídos neste banco de dados. É sabido que existem diferenças raciais entre os limites da normalidade encontrados na população sadia. Uma das críticas às primeiras versões do software do HRT estava relacionada à restrita representação étnica no seu banco de dados normativo. Para o software 3,0 este banco de dados foi aumentado e inclui 733 olhos de 452 indivíduos normais de origem caucasiana, 215 olhos de 111 indivíduos de origem africana e 104 olhos de 64 indivíduos de origem indiana; e ainda 146 olhos de 134 indivíduos glaucomatosos de origem caucasiana e 52 olhos de 39 indivíduos glaucomatosos de origem africana. Estas características devem ser lembradas no uso clínico do instrumento. Os olhos incluídos no banco de dados possuem áreas de disco óptico entre 0,9 e 4,1 mm², com limites variados entre as diferentes etnias. Exames de indivíduos com tamanhos de disco fora dos limites do banco de dados normativo devem ser analisados com cautela.

2.1.8 Tamanho do disco

Sabe-se que há uma variação na disposição das estruturas do disco óptico e nas medidas de vários parâmetros morfométricos com o tamanho do disco óptico.⁴⁷⁻⁵³

Estudos com o HRT observaram que a especificidade do aparelho é mais baixa em discos grandes e que a sensibilidade é mais baixa em discos pequenos.⁷²⁻⁷⁵ Algoritmos como a ARM foram desenvolvidos ajustando para este fator. Além disso, o impresso padrão do HRT obtido com o software 3,0 também fornece os resultados ajustados para os efeitos da idade e do tamanho do disco (**Figura 9**). Neste impresso o tamanho do disco é classificado em pequeno ($< 1,6 \text{ mm}^2$), médio ($1,6 \text{ mm}^2$ a $2,5 \text{ mm}^2$) ou grande ($> 2,5 \text{ mm}^2$). Os resultados são organizados em três blocos representando os parâmetros da escavação, da rima e da camada de fibras nervosas. A comparação com o banco de dados é feita automaticamente e os resultados são marcados como limítrofe (exclamação amarela), se o parâmetro encontra-se desviado da normalidade com $P < 0,05$ mas acima de 0,001; ou como anormal (letra “X” em vermelho) se desviado da normalidade com $P < 0,001$. Ademais, a diferença entre os valores obtidos nos dois olhos do mesmo paciente é calculada e analisada. Neste impresso vemos também a classificação da análise de regressão de Moorfields.

Estudos com a ARM e o GPS mostram que ambos são afetados pelo tamanho do disco óptico, tanto em indivíduos normais como glaucomatosos, com aumento da sensibilidade e redução da especificidade conforme aumenta o tamanho do disco.^{55, 76} O tamanho do disco afeta de forma mais importante a análise do GPS e menos a análise da ARM.^{55, 77, 78} Cada aumento de $0,1 \text{ mm}^2$ no tamanho do disco óptico aumenta em 21% as chances do GPS gerar um resultado anormal e em 15% as chances da ARM gerar um resultado anormal.⁵⁵ Estes resultados foram confirmados em diferentes populações por diferentes investigadores.^{72, 73, 79, 80} Um estudo observou que em discos pequenos a acurácia diagnóstica era melhor com a análise do setor nasal inferior, enquanto nos discos maiores a acurácia diagnóstica era melhor com a análise do setor temporal inferior.⁷⁷

2.2 O VALOR DO HRT NA PRÁTICA CLÍNICA

O HRT fornece de maneira automatizada e objetiva valores quantitativos da topografia do disco óptico. A comparação destes valores com o esperado dentro da normalidade é um método auxiliar na detecção de glaucoma ou identificação de nervos de aspecto suspeito. O resultado anormal não representa um diagnóstico de glaucoma definitivo, apenas representa valores estatisticamente desviados dos limites de normalidade calculados entre os pacientes que compõem o banco de dados normativo. Diversos estudos avaliaram a acurácia diagnóstica dos parâmetros individuais, da combinação de parâmetros na forma de funções discriminantes lineares, da análise de regressão de Moorfields e de métodos de aprendizado de máquina como o GPS.

2.2.1 Acurácia diagnóstica

Na maioria dos estudos diagnósticos, considerando o resultado limítrofe como normal, a sensibilidade do GPS variou de 61% a 80% e a da ARM foi de 21% a 77%; já a especificidade variou de 57% a 90% para o GPS e de 67% a 100% para a ARM.^{73, 77, 78, 81-83} Em alguns desses estudos houve uma diferença importante entre os dois métodos, com o GPS sendo mais sensível e a análise de Moorfields sendo mais específica. Harizman et al.⁸¹ obtiveram em uma população de glaucoma com MD médio de -7 dB valores de sensibilidade de 77% e de especificidade de 90% para a classificação anormal do GPS; e de 71% e 92%, respectivamente, para a ARM. No

entanto, na análise do subgrupo com glaucoma inicial (MD < -5 dB) a sensibilidade do GPS foi superior à da ARM (72% e 60%, respectivamente). Este resultado foi confirmado em outros estudos, que mostraram que em pacientes com glaucoma inicial o GPS tem uma maior sensibilidade e menor especificidade que a ARM, enquanto em pacientes com glaucoma avançado a ARM tem um desempenho melhor do que o GPS.^{77, 80, 83} Em uma outra população de glaucoma inicial (MD médio de -3,6 dB), entretanto, Coops et al.⁵⁵ não observaram diferenças no desempenho diagnóstico do GPS e da ARM.

Os guias de medicina baseada em evidências sugerem que as razões de probabilidade (LR, do inglês *likelihood ratios*) são as melhores ferramentas para julgar quanto um teste pode ajudar a prática clínica.^{19, 20} A LR para um determinado teste indica quanto este resultado vai aumentar ou diminuir a probabilidade de uma certa condição, o que no presente estudo refere-se à presença de progressão glaucomatosa. O LR representa a magnitude de mudança do estágio de suspeita clínica (probabilidade pré-teste) para a chance de a condição estar presente após o teste (probabilidade pós-teste). Um LR igual a 1 significa que este teste não agrega informação adicional sobre a probabilidade de doença. Resultados acima e abaixo de 1 indicam aumento e redução na probabilidade de doença, respectivamente. LR maiores que 10 ou menores que 0,1 estão associados a grandes efeitos na probabilidade pós-teste; LR de 5 a 10 ou de 0,1 a 0,2 estão associados a efeitos moderados; LR de 2 a 5 ou de 0,2 a 0,5 estão associados a efeitos pequenos e LR próximos de 1 estão associados a efeitos insignificantes. Zangwill et al.⁷³ observaram que o resultado anormal na ARM tem um efeito de moderado a grande na probabilidade pós-teste do indivíduo ter glaucoma (LR positivas variando de 6 ao

infinito conforme os diferentes setores ou a análise global), enquanto o resultado anormal no GPS tem um efeito moderado (LR positivas variando de 4 a 10). Já entre pacientes normais, o GPS apresentou resultados de efeito moderado (LR negativas variando de 0,14 a 0,18) enquanto a ARM apresentou resultados de fraco a moderado (LR negativas variando de 0,20 a 0,59).⁷³ Estes números sugerem que um resultado anormal na ARM tem maior impacto para confirmar que um disco é glaucomatoso, enquanto um resultado normal no GPS tem maior impacto para confirmar que um disco é normal.

A gravidade da doença também influencia no desempenho desses instrumentos, com aumento da sua acurácia quanto mais avançada a doença, fenômeno observado frequentemente com outros métodos diagnósticos.^{72, 73, 80, 84} Testes diagnósticos devem ser avaliados em populações semelhantes àquelas em que o teste será aplicado no dia a dia. Exames de imagem como o HRT não são necessários para diagnóstico em pacientes com doença evidente e defeito de campo visual avançado. Medeiros et al.⁸⁴ observaram que a acurácia diagnóstica do GPS apresenta uma área sob a curva ROC de 0,89 para a discriminação entre pacientes glaucomatosos com defeito de campo visual evidente e pacientes normais. No entanto, no mesmo estudo mostraram que a área sob a curva ROC é reduzida para 0,65 quando o teste é usado para a discriminação entre indivíduos suspeitos (com campo visual normal e acompanhado sem tratamento), mas que apresentaram deterioração glaucomatosa do disco óptico, e indivíduos suspeitos que não apresentaram progressão.

O GPS foi desenvolvido para reconhecer características do nervo óptico que estão associadas ao glaucoma, i.e. reconhece nervos com glaucoma e nervos com

uma aparência sugestiva de glaucoma. Os resultados acima mostram uma boa acurácia para a diferenciação entre aqueles com glaucoma bem definido e aqueles com discos ópticos normais. No entanto, a capacidade discriminativa do GPS é bastante reduzida quando discos ópticos de aspecto semelhantes são comparados, e assim a acurácia diagnóstica para diferenciar o nervo suspeito que possui glaucoma do nervo suspeito que não tem glaucoma é reduzida. A convicção de que um nervo é suspeito, entretanto, é subjetiva e variável. Sua importância vem da probabilidade de que essas características representem a doença na sua fase inicial, e assim esses indivíduos apresentam um risco maior de progredir com deterioração adicional do nervo e perda funcional associada. A avaliação da capacidade do GPS em avaliar o risco de piora e como essa habilidade se compara à avaliação subjetiva do disco óptico não havia sido estudada até o momento.

2.2.2 Valor preditivo

Estudos preditivos são clinicamente úteis, pois dão base à estimativa de risco individual de cada paciente, necessária muitas vezes para avaliar a indicação de se iniciar tratamento. Estudos longitudinais randomizados, como o OHTS, reconheceram diversos fatores de risco para progressão em pacientes com hipertensão ocular: a idade, a espessura corneana, os níveis da pressão intraocular, o índice *pattern standard deviation* (PSD³) da perimetria acromática e o tamanho da escavação.^{22, 24} Estudos preditivos com as primeiras versões do HRT já mostravam

³ A sigla PSD, abreviatura de um termo em inglês (*pattern standard deviation*), é encontrada nos impressos dos exames de campo visual e, por isso, foi mantida na sua forma original.

que vários parâmetros também eram capazes de prever progressão.³¹ Como parte do OHTS, Zangwill et al.¹³ observaram que diversos parâmetros do HRT eram preditivos para o desenvolvimento de defeitos de campo ou de deterioração do nervo óptico em indivíduos suspeitos de glaucoma. Por exemplo, uma redução de 0,2 mm² na área da rima medida pelo HRT foi associada a um aumento de 42% no risco de progressão. Nesse estudo, a classificação anormal na ARM global foi associada a um aumento de 2,4 vezes no risco de progressão.³⁰ O GPS ainda não estava disponível na época da publicação desse estudo.

2.2.3 HRT vs. estereofotografias de disco óptico

O maior problema do uso das estereofotografias é o fato de sua avaliação ser subjetiva. Em decorrência desta subjetividade, diferentes examinadores, com treinamento e experiência diversos, ou o mesmo examinador em diferentes épocas, podem gerar resultados consideravelmente diferentes. Estudos mostraram, por exemplo, que estimativas do tamanho da escavação pelas estereofotografias são consideravelmente variáveis.⁸⁵⁻⁸⁷ Além disso, enquanto defeitos localizados são facilmente reconhecidos, alterações difusas ou mais sutis podem passar despercebidas. A proporcionalidade da distribuição da rima neuroretiniana dependendo do tamanho do disco é uma das razões mais frequentes para dúvidas no exame clínico. Sabemos que discos maiores possuem escavações maiores e rimas menores. No entanto, a dificuldade resta em avaliar se o tamanho aumentado do disco justifica o tamanho aumentado da escavação. De forma similar, existe uma

maior dificuldade no diagnóstico precoce de pacientes com discos pequenos e escavações de tamanho pouco aumentado.

O HRT é um método de avaliação estrutural para o disco óptico e zona peripapilar, assim como a avaliação subjetiva das fotografias estereoscópicas. As vantagens da visualização do disco óptico nas estereofotografias são, dentre outras, a possibilidade de reconhecimento de hemorragias de disco, drusas, palidez, atrofia peripapilar e uma série de outros sinais não discerníveis pelo HRT. Por outro lado, as vantagens do HRT são a automatização, a objetividade e a avaliação quantitativa. Diversos estudos têm comparado a habilidade desse instrumento com o exame clínico e com as fotografias.

Embora as medidas da razão escavação/disco obtidas pelo HRT e aquelas obtidas pelo examinador ao avaliar as estereofotografias sejam diferentes, estudos recentes mostram uma concordância de moderada a substancial entre os dois métodos.⁸⁸⁻⁹⁶ Zangwill et al.⁹¹, usando a primeira versão do HRT, observaram uma concordância de moderada a substancial entre o HRT e a avaliação pelas fotografias para a escavação vertical (kappa de 0,57 a 0,72) e fraca a moderada para a escavação horizontal (kappa de 0,21 a 0,55). Em outro estudo, Medeiros et al.⁸⁹ observaram um coeficiente de correlação de 0,78 entre os dois métodos. Em um estudo que incluiu discos com aparência normal os valores de escavação estimados pelo HRT foram significativamente menores do que os estimados por examinadores nas fotografias estereoscópicas.⁹⁶ Uma possível explicação baseia-se no fato de que os diâmetros usados pelo HRT para calcular a escavação são centralizados no disco óptico, não na escavação. Além disso, o HRT considera a área do tronco vascular como parte da rima. No entanto, é importante lembrar que alguns destes estudos tiveram como

prática delimitar a borda do disco enquanto olhavam as fotografias estereoscópicas, o que pode ter aumentado a correlação entre os dois métodos.

Um estudo recente de Medeiros et al.⁸⁹ avaliou a possibilidade de substituir as medidas de escavação obtidas com a avaliação das estereofotografias por estimativas obtidas com o HRT nos modelos preditivos de risco de progressão em hipertensos oculares. Neste estudo, os modelos preditivos foram construídos com os já conhecidos fatores de risco – pressão intraocular, espessura corneana, idade e PSD – além da medida da relação diâmetro da escavação/diâmetro do disco, estimada pelas estereofotografias ou pelo HRT, uma por vez. Os autores observaram que não havia diferença estatística entre o risco estimado pelos dois modelos. Estes resultados sugerem que para calcular a estimativa de risco de um paciente suspeito progredir pode-se usar a medida da escavação fornecida pelo HRT ao invés da estimada nas estereofotografias. Este resultado pode ter um impacto maior em situações em que a avaliação da escavação não é feita de forma padronizada e mascarada como na situação de um protocolo científico.

III. MÉTODOS

3.1 PARTICIPANTES

Este estudo, do tipo coorte, incluiu pacientes selecionados entre os participantes de outro estudo, prospectivo e longitudinal, desenhado para avaliar a estrutura do nervo óptico e a função visual em glaucoma (DIGS, do inglês *Diagnostic Innovations in Glaucoma Study*). O DIGS é conduzido no Hamilton Glaucoma Center, Universidade da Califórnia, San Diego (UCSD), EUA. Todos os pacientes do DIGS que preencheram os critérios de inclusão descritos abaixo participaram do estudo. Foi obtido consentimento informado de todos os participantes. O comitê de pesquisa em humanos da UCSD e o comitê de ética da Universidade de São Paulo (USP) aprovaram o protocolo do estudo e os métodos aderiram aos princípios da Declaração de Helsinki.

Os participantes foram considerados suspeitos de glaucoma de acordo com a avaliação clínica de dois especialistas da UCSD e certificados pelo estudo DIGS. Os casos incluídos apresentavam aparência suspeita do disco óptico (determinada por avaliação subjetiva) e/ou elevação da pressão intraocular (acima de 21 mmHg) e exame de perimetria automatizada acromática confiável e dentro da normalidade. No início do acompanhamento, todos os pacientes possuíam registros do campo visual e estereofotografia de disco óptico obtidos na mesma época da topografia com o HRT. A data do HRT na primeira oportunidade em que esses três exames estavam disponíveis para cada paciente foi usada como a data de início para o acompanhamento.

Somente indivíduos com ângulos abertos na gonioscopia foram incluídos. Indivíduos que apresentassem melhor visão corrigida pior que 20/40, refração esférica além de $\pm 5,0$ dioptrias e/ou cilindro acima de 3,0 dioptrias, ou qualquer outra alteração ocular ou sistêmica que pudesse afetar a aparência do disco óptico, camada de fibras nervosas ou campo visual, foram excluídos. Um olho apenas por paciente foi selecionado aleatoriamente para a análise.

3.2 PERIMETRIA COMPUTADORIZADA

3.2.1 Inclusão de pacientes

Todos os testes foram obtidos utilizando-se as estratégias 24-2 Full Threshold ou Swedish Interactive Thresholding Algorithm – SITA (campímetro Humphrey Field Analyzer, Carl-Zeiss Meditec, Dublin, Califórnia, EUA). Os exames foram considerados confiáveis ao apresentarem índices de perda de fixação, falso positivo e falso negativo iguais ou menores a 33%. Somente pacientes com dois exames de campo visual confiáveis e dentro da normalidade no início do acompanhamento foram incluídos. Exames anormais foram definidos como aqueles com *pattern standard deviation* (PSD) com $P < 0,05$ e/ou com *glaucoma hemifield test* (GHT) fora dos limites da normalidade.

3.2.2 Determinação de progressão

A perimetria computadorizada foi um dos métodos utilizados para determinar a conversão e baseou-se no desenvolvimento de três exames consecutivos anormais. Esse critério foi baseado nos resultados do OHTS, que mostraram que anormalidades detectadas em exames de campo visual não se confirmavam nos exames subsequentes em 86% dos casos, estabelecendo-se, assim, que o ideal seria obter testes confirmatórios para evitar um grande número de falsos positivos. Dois especialistas em glaucoma avaliaram de forma mascarada todos os exames que apresentaram progressão para descartar possíveis artefatos e confirmar que os defeitos eram consistentes com glaucoma.

3.3 ESTEREOFOTOGRAFIA DE DISCO ÓPTICO

3.3.1 Inclusão de pacientes

As fotografias estereoscópicas do disco óptico foram obtidas com o TRC-SS (Topcon Instrument Corp. America, Paramus, Nova Jersey, EUA) e avaliadas utilizando-se um visor estereoscópico (Asahi Pentax Stereo Viewer II; Asahi Optical Co., Tóquio, Japão). As estereofotografias do início do acompanhamento foram avaliadas por dois examinadores certificados e mascarados quanto à identificação do paciente. Os examinadores foram orientados a classificar o aspecto do disco óptico e da área peripapilar em glaucomatosa ou normal. Considerou-se para uma aparência

glaucomatosa a presença de afilamento da rima neuroretiniana, aumento da escavação, *notching* ou defeitos característicos de camada de fibras nervosas da retina. A medida vertical da relação escavação/disco foi anotada e a média dos dois examinadores foi calculada e usada como covariável para a análise.

3.3.2 Determinação de progressão

A progressão determinada através das estereofotografias foi avaliada comparando-se a fotografia mais recente de cada paciente com a do início do acompanhamento. Os examinadores compararam as fotografias mascaradas quanto à ordem cronológica das mesmas. A progressão foi definida pela presença de afilamento difuso ou focal da rima neuroretiniana, pelo aumento da escavação e pelo surgimento ou aumento de defeitos na camada de fibras nervosas. Quaisquer diferenças na avaliação entre os dois examinadores foram resolvidas pela avaliação de um terceiro examinador. Somente fotografias com boa qualidade foram incluídas.

3.4 OFTALMOSCOPIA CONFOCAL POR VARREDURA A LASER

As imagens de oftalmoscopia confocal por varredura a laser foram obtidas com o Heidelberg Retina Tomograph – HRT Clássico ou HRT II e analisadas com o software HRT v. 3.0. O exame não requer dilatação, exceto nos casos de pupila

muito pequena ou catarata dificultando a aquisição de um exame com boa qualidade. Somente imagens de 15 graus foram usadas. Para cada paciente, três imagens topográficas foram obtidas, combinadas e alinhadas automaticamente para criar uma única imagem representando a topografia média, que foi usada na análise. Imagens com qualidade adequada foram avaliadas quanto ao foco, ao desvio padrão menor ou igual a 50 μm e à centralização da análise do GPS. A delimitação da linha de contorno foi feita por examinadores treinados e com o auxílio da visualização da imagem do disco óptico nas fotografias estereoscópicas.

3.4.1 Parâmetros morfométricos

Os parâmetros morfométricos calculados e relatados no impresso padrão do HRT e avaliados nesse estudo foram a área do disco, a área e o volume da escavação, a área e o volume da rima, a relação área da escavação/área do disco, o volume da rima, a profundidade média da escavação, a profundidade máxima da escavação, a altura média da retina, a variação na altura da retina, a medida do formato da escavação, a espessura média da CFN, a área de seção transversa da CFN, a razão linear escavação/disco, a altura do plano de referência e a função discriminante linear de Mikelberg.

3.4.2 Análise de regressão de Moorfields (ARM)

Obtivemos resultados de ARM para a análise global e também para a análise setorial. Os seis setores predefinidos pelo HRT (com 0° considerado temporal) são:

temporal superior (45° a 90°), nasal superior (91° a 135°), nasal (136° a 225°), nasal inferior (226° a 270°), temporal inferior (271° a 315°) e temporal (316° a 44°).

3.4.3 Índice de probabilidade de glaucoma (GPS)

Tanto os valores exatos do GPS como a classificação baseada nos limiares do aparelho foram analisados de forma global e para cada setor individualmente. Os mesmos seis setores descritos para a ARM foram usados para o GPS. Além disso analisamos os cinco parâmetros que compõem o GPS: inclinação da rima (global), profundidade da escavação, área da escavação (global), curvatura vertical e curvatura horizontal.

3.5 COVARIÁVEIS

Para se avaliar de forma isolada o valor preditivo do HRT no desenvolvimento de progressão é preciso ajustar a análise para outros fatores já conhecidos. O OHTS foi sem dúvida um dos mais importantes estudos realizados para o acompanhamento de pacientes com suspeita de glaucoma.²² Com esse estudo, vários fatores se mostraram preditivos para progressão: idade avançada, pressão intraocular (PIO) elevada, espessura central corneana (ECC) reduzida, relação escavação/disco vertical aumentada e PSD aumentado. No nosso estudo, modelos

preditivos multivariados foram construídos com a adição de idade, PIO, espessura corneana e o PSD, além de um parâmetro de avaliação estrutural por vez (escavação, classificação subjetiva e os parâmetros do HRT).

Para cada olho, a espessura central corneana foi calculada como sendo a média de três medidas obtidas durante uma mesma visita. Para as medidas, foi usado o paquímetro de ultrassom Pachette GDH 500 (DGH Technology, Inc., EUA). A PIO e o PSD usados foram os obtidos na data mais próxima da data de início do estudo.

3.6 DEFINIÇÃO DO DESFECHO DE INTERESSE

Como não há um único teste que seja capaz de detectar todos os casos de progressão, tanto a perimetria acromática como a análise seriada das estereofotografias de disco óptico foram usadas para determinar os casos com progressão. No entanto, para a comparação entre os parâmetros do HRT e a avaliação das estereofotografias foi usado somente o critério de progressão baseado na perimetria acromática. Isso foi necessário para evitar um vício de seleção. Isto acontece quando o método estudado também é usado para a seleção dos participantes, o que pode levar a uma superestimação de seu desempenho. Nesse caso, apesar de serem avaliações obtidas independentemente, a análise do aspecto do disco óptico foi um dos critérios para determinar a inclusão dos pacientes no estudo e também um dos métodos para determinar o desfecho.

3.7 DURAÇÃO DO ACOMPANHAMENTO E FIM DO ESTUDO

O desfecho determinado para o estudo considerou a detecção de progressão ou pela análise dos campos visuais ou pela análise das fotografias estereoscópicas, o que viesse primeiro. Olhos que apresentassem um defeito de campo visual confirmado ou deterioração no aspecto do disco óptico foram chamados de “progressores”. Para o grupo de progressores, o tempo de acompanhamento foi determinado entre o início do acompanhamento (data do HRT inicial) e a data do primeiro campo visual anormal ou da primeira estereofotografia mostrando deterioração. Para os pacientes que não progrediram por nenhum método (não progressores), o tempo de acompanhamento foi definido como o período entre o início do acompanhamento (data do HRT inicial) e a data ou do último campo disponível ou da última foto disponível, o que viesse primeiro. Durante o período do estudo, cada paciente foi tratado conforme a decisão do oftalmologista responsável por seu atendimento.

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

3.8.1 Regressão proporcional de Cox

Modelos de análise de sobrevida foram utilizados para estimar o valor preditivo das diversas variáveis incluídas. *Hazard ratios* (HR) foram calculados

através de modelos de regressão proporcional Cox (*Cox proportional hazard models*) para estimar a associação individual entre as variáveis de interesse e o desenvolvimento de defeitos de campo visual ou deterioração do disco óptico (progressão). Assim, os diversos parâmetros do HRT, a avaliação subjetiva das fotografias estereoscópica e as variáveis de risco conhecidas foram colhidas no momento de entrada no estudo e os pacientes foram seguidos para determinação de progressão. Nesse tipo de estudo, a data de entrada, a data de saída e o tempo de seguimento no estudo são variáveis entre os pacientes.

Os modelos multivariados foram usados para ajustar o valor preditivo de cada variável para potenciais fatores de confusão. Nesses modelos, além da variável de interesse, foram incluídos a pressão intraocular, a espessura corneana, o PSD e a idade como covariáveis. Esses fatores já são conhecidos como significativamente relacionados com o risco de progressão em indivíduos suspeitos de glaucoma.^{22, 97, 98} Desta forma, cada modelo multivariado foi construído com a combinação de um parâmetro estrutural (objetivo ou subjetivo) e as outras variáveis de risco já conhecidas.

Os resultados de HR das principais variáveis são mostrados em conjunto nos gráficos de floresta. Nesses gráficos, os blocos representam o HR e as linhas representam o intervalo de confiança de 95%. Resultados de HR iguais a 1,0 representam variáveis cujo valor não implica um risco maior ou menor de progredir, i.e. não estão significativamente relacionadas com a progressão. De forma semelhante, variáveis cujos valores de HR para os quais o intervalo de confiança atravessa a linha de 1,0 representam relações que não apresentam na população do estudo uma associação estatisticamente significativa e robusta com o risco de progressão.

Para algumas variáveis, o efeito de uma unidade torna-se insignificante, por ser ou muito grande ou muito pequeno. Nesses casos, o cálculo do valor preditivo de cada uma dessas variáveis foi obtido utilizando-se como unidade o valor equivalente a 1 desvio padrão, baseado em estudos anteriores. Como exemplo, o acréscimo no risco de progressão foi calculado para incrementos de 0,2 dB no PSD, para reduções de 40 μ m na espessura corneana e para acréscimos de uma década na idade. De forma semelhante, o aumento do risco associado ao aumento do GPS – que é um índice variando de 0 a 1,0 – é mais bem representado por incrementos de 0,1. As unidades usadas para cada uma das variáveis contínuas encontram-se descritas individualmente na tabelas que relatam os *Hazard ratios* correspondentes.

Como a magnitude do HR de uma determinada variável depende da unidade usada para a medida, uma comparação direta dos HR seria uma forma inapropriada de se comparar as capacidades preditivas das diferentes variáveis estudadas. Na **Figura 10**, pode-se observar a diferença de resultados obtidos para a relação entre idade e progressão, utilizando-se a unidade em anos e em décadas.

Figura 10. Exemplo do efeito da unidade de medida de idade na avaliação do *hazard ratio* de uma variável contínua

Por essa razão, foi usado o *C-index*, como sugerido por Harrell.⁹⁹ O *C-index* tem um conceito similar ao da área sob a curva ROC (do inglês, *Receiver Operating Characteristic*) e é frequentemente usado para discriminar a capacidade preditiva de modelos de sobrevida. O *C-index* é calculado como a proporção de todos os pares de indivíduos em que a predição e o resultado estejam de acordo. Se o tempo previsto de sobrevida é maior para o indivíduo que de fato teve um tempo maior, então se considera o par como concordante. Para o cálculo do tempo até o desfecho, o *C-index* é calculado utilizando-se todos os possíveis pares de indivíduos em que pelo menos um atingiu o desfecho do estudo (i.e. progrediu). Não se pode ordenar o tempo de sobrevida de dois indivíduos que foram censurados. Também não se podem ordenar pares em que um indivíduo foi censurado e o tempo do outro é menor do que o tempo até ser censurado.¹⁰⁰ Um valor de *C-index* igual a 0,5 indica predição aleatória, de sorte, enquanto um *C-index* igual a 1,0 indica uma predição perfeita. Valores de *C-index* foram calculados para todos os modelos multivariados e o teste de significância usado para comparar as diferenças na capacidade discriminativa desses modelos foi a função *rcorrp.cens* do arquivo *Hmisc/Design* de Harrell da linguagem S-Plus.⁹⁹ Esse teste baseia-se na estatística U para avaliar se as predições de um modelo foram mais concordantes do que as predições de outro modelo.

As análises estatísticas foram obtidas com os seguintes softwares: STATA 10.0 (StataCorp, College Station, Texas, EUA), SPSS 15.0 (SPSS, Chicago, EUA) e S-PLUS v.6.0 (Insightful Corporation, Seattle, EUA). Para efeito de significância estatística, considerou-se um nível de probabilidade $P < 0,05$ e os intervalos de confiança foram de 95%.

3.8.2 Variáveis tempo-dependentes

Um problema frequente nos estudos em que o tratamento não é randomizado é o potencial efeito de o tratamento ser indicado mais comumente no grupo com maior risco, reduzindo o risco de progressão nesse grupo e afetando a análise dos valores preditivos. Para ajustar para os possíveis efeitos de confusão na análise estatística, a variável tratamento (sim ou não, para o uso de medicações ou procedimentos a laser) foi incluída como uma covariável tempo-dependente em uma análise paralela. Nesta situação, o efeito somente é considerado após o início da medicação. Os resultados obtidos com os modelos multivariados em que incluímos a variável tratamento mostraram *hazard ratios* muito similares aos obtidos com os modelos sem a variável tratamento. Além disso, em nenhum modelo esta variável foi significativa (em todas $p > 0,5$). Por isso, os modelos multivariados finais não incluem esta covariável.

3.8.3 Variável tamanho do disco

Para avaliar se o tamanho do disco interfere no valor preditivo do HRT, uma análise paralela foi feita incluindo a área do disco nos modelos multivariados dos principais parâmetros estudados.

3.8.4 Cálculo do tamanho da amostra

O tamanho da amostra necessária para o estudo foi calculado com o objetivo de obter poder suficiente para detectar um *hazard ratio* de 1.5 para um aumento (ou redução) em 1 desvio padrão na variável de interesse. A proporção de eventos foi estimada em 25%, baseada em uma média da proporção observada em estudos prévios com pacientes suspeitos de glaucoma.^{23, 24, 97, 101} Assumindo erro alfa de 0,05 e poder de 80% o tamanho da amostra necessária foi calculado em 191 indivíduos para a análise individual do GPS.

IV. RESULTADOS

4.1 DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram selecionados e incluídos no estudo 223 olhos de 223 pacientes com suspeita de glaucoma, sendo 131 (59%) do sexo feminino e 92 (41%) do sexo masculino. Dentre esses, 205 (91,9%) eram brancos, 8 (3,6%) eram latinos, 5 (2,2%) eram negros, 4 (1,8%) eram asiáticos e 1 (0,5%) indo-europeu. A determinação da suspeita foi baseada na avaliação independente dos níveis pressóricos e da classificação subjetiva do aspecto do disco óptico. A suspeita baseou-se apenas na elevação da pressão em 112 (50%), apenas na aparência suspeita do disco óptico em 33 (15%) e em ambos em 78 (35%). Todos os olhos apresentavam exames de campo visual confiáveis e normais no início do seguimento.

Durante o período do estudo, 46 (21%) indivíduos progrediram. Dentre esses, 24 (52%) foram detectados somente pela avaliação dos campos visuais (apresentando três exames consecutivos anormais), 11 (24%) tiveram a progressão observada somente nas fotografias estereoscópicas (apresentando deterioração do disco óptico na avaliação seriada das estereofotografias), e 11 (24%) foram diagnosticados por ambos os métodos. A **Figura 11** mostra o diagrama de Venn ilustrando o número de olhos com progressão detectada por cada um dos métodos.

Figura 11. Diagrama de Venn demonstrando o método pelo qual foi detectada a progressão do glaucoma

A **Tabela 2** expõe as características clínicas e demográficas dos indivíduos na visita mais próxima à data do HRT e início do acompanhamento. Após a identificação dos olhos que progrediram ao final do estudo, observamos que, no início do acompanhamento, os pacientes que progrediram eram mais velhos, apresentavam córneas mais finas, escavações maiores, campos visuais com PSD piores (apesar de ainda normais) e mais frequentemente avaliações glaucomatosas do aspecto do nervo óptico.

Tabela 2. Características clínicas e demográficas dos participantes ao entrar no estudo. Os resultados são detalhados separadamente para os pacientes que progrediram e os que não progrediram

	Progressores (n = 46)	Não progressores (n = 177)
Idade (anos)	62,4 ± 11,8	58,1 ± 12,8
PIO (mmHg)	21,9 ± 5,3	22,7 ± 5,8
ECC (μm)	550 ± 39	568 ± 36
PSD (dB)	2,20 (1,80/2,60)	1,68 (1,46/2,08)
Relação escavação/disco vertical	0,74 (0,57/0,80)	0,60 (0,45/0,73)
Papila de aspecto glaucomatoso (n/%)	34 (74)	78 (44)
Tempo de seguimento no estudo (meses)	50,3 (26,1/82,6)	60,6 (37,0/94,0)

Variáveis com distribuição normal são descritas com média ± desvio padrão, variáveis com distribuição assimétrica são descritas com mediana, 1º e 3º quartis, e variáveis nominais são descritas com o número absoluto e porcentagem.

PIO: pressão intraocular; ECC: espessura central corneana; PSD: pattern standard deviation

4.2 ANÁLISE DE SOBREVIDA

O tempo médio de acompanhamento até a progressão foi de 53 ± 31 meses, enquanto que para os que não apresentaram progressão, o tempo médio até o final do estudo foi de 67 ± 39 meses. A **Figura 12** mostra a probabilidade cumulativa de desenvolver um defeito de campo visual ou deterioração do disco óptico durante o estudo. Com cinco anos de acompanhamento, a probabilidade de progressão foi 18%.

Figura 12. Probabilidade cumulativa (curva Kaplan-Meier) para o desenvolvimento de defeitos no campo visual ou deterioração do disco óptico durante o estudo

4.3 RESULTADOS DA AVALIAÇÃO COM O HRT

Os valores basais do índice de probabilidade de glaucoma (GPS) dos pacientes incluídos no estudo, separados entre progressores e não progressores, são mostrados na **Tabela 3**. Podemos observar que os resultados globais e dos diferentes setores apresentam diferenças muito pequenas. Isso se deve ao fato de que apenas dois parâmetros do GPS são calculados individualmente para os setores: inclinação da rima e tamanho da escavação. Os outros três parâmetros – curvaturas horizontal e vertical da CFN e profundidade da escavação – são obtidos apenas de forma global.

Tabela 3. Escores de probabilidade de glaucoma (GPS) ao entrar no estudo. Os resultados são detalhados para o grupo todo e separadamente para progressores e não progressores

	Progressores (n = 46)	Não progressores (n = 177)	Todos (n = 223)
<u>Escore de probabilidade de glaucoma (GPS)</u>			
Global	0,43 ± 0,24	0,31 ± 0,21	0,34 ± 0,23
Temporal	0,44 ± 0,25	0,31 ± 0,21	0,34 ± 0,23
Temporal superior	0,41 ± 0,24	0,28 ± 0,21	0,31 ± 0,23
Temporal inferior	0,45 ± 0,24	0,31 ± 0,22	0,34 ± 0,23
Nasal	0,43 ± 0,25	0,30 ± 0,21	0,33 ± 0,23
Nasal superior	0,40 ± 0,24	0,28 ± 0,20	0,31 ± 0,22
Nasal inferior	0,42 ± 0,24	0,29 ± 0,21	0,32 ± 0,22
<u>Componentes do GPS</u>			
Inclinação da rima*	0,98 ± 0,79	0,85 ± 0,77	0,88 ± 0,77
Profundidade da escavação (mm)	0,69 ± 0,21	0,65 ± 0,19	0,66 ± 0,20
Área da escavação* (mm²)	0,69 ± 0,33	0,55 ± 0,27	0,58 ± 0,30
Curvatura vertical	-0,052 ± 0,05	-0,045 ± 0,04	-0,046 ± 0,05
Curvatura horizontal	-0,020 ± 0,03	-0,005 ± 0,03	-0,009 ± 0,03

Os valores representam a média ± o desvio padrão.

** Referente à medida global.*

A **Tabela 4** apresenta a porcentagem de olhos que receberam a classificação anormal pelo GPS ($\text{GPS} > 0,64$) no início do acompanhamento. Os resultados mostram uma distribuição relativamente uniforme entre os setores.

Tabela 4. Classificação anormal pelo índice de probabilidade de glaucoma (GPS) no início do acompanhamento. Os resultados são detalhados para o grupo todo e separadamente para progressores e não progressores

	Progressores (n = 46)	Não progressores (n = 177)	Todos (n = 223)
<u>Escore de probabilidade de glaucoma (GPS)</u>			
Final*	13 (28%)	28 (16%)	41 (18%)
Global	9 (20%)	19 (11%)	28 (13%)
Temporal	10 (22%)	20 (12%)	30 (14%)
Temporal superior	8 (17%)	18 (10%)	26 (12%)
Temporal inferior	10 (22%)	20 (11%)	30 (14%)
Nasal	9 (20%)	18 (10%)	27 (12%)
Nasal superior	8 (17%)	18 (10%)	26 (12%)
Nasal inferior	8 (17%)	17 (10%)	25 (11%)

* O resultado final representa o pior resultado, considerando-se todos os setores e a avaliação global.

A **Tabela 5** apresenta a porcentagem de olhos que receberam a classificação anormal na análise de regressão de Moorfields no início do acompanhamento. Observa-se nessa coorte, que ao início do estudo os setores temporal e temporal superior eram os menos afetados, enquanto os setores nasais eram os mais frequentemente afetados.

Tabela 5. Classificação anormal pela análise de regressão de Moorfields (ARM). Os resultados são detalhados para o grupo todo e separadamente para progressores e não progressores

	Progressores (n = 46)	Não progressores (n = 177)	Todos (n = 223)
<u>Análise de regressão de Moorfields (ARM)</u>			
Final*	18 (39%)	27 (15%)	45 (20%)
Global	6 (13%)	8 (5%)	14 (6%)
Temporal	1 (2%)	1 (1%)	2 (1%)
Temporal superior	4 (9%)	3 (2%)	7 (3%)
Temporal inferior	6 (13%)	5 (3%)	11 (5%)
Nasal	7 (15%)	18 (10%)	25 (11%)
Nasal superior	9 (20%)	13 (7%)	22 (10%)
Nasal inferior	12 (26%)	13 (7%)	25 (11%)
* O resultado final representa o pior resultado, considerando-se todos os setores e a avaliação global.			

A **Tabela 6** apresenta os valores médios basais dos parâmetros morfométricos e da função linear discriminante de Mikelberg no início do acompanhamento.

Tabela 6. Valores dos parâmetros morfométricos ao entrar no estudo. Os resultados são detalhados para o grupo todo e separadamente para progressores e não progressores

	Progressores (n = 46)	Não progressores (n = 177)	Todos (n = 223)
Área do disco (mm ²)	2,15 ± 0,56	2,03 ± 0,45	2,05 ± 0,48
Área da escavação (mm ²)	0,88 ± 0,59	0,66 ± 0,41	0,70 ± 0,46
Área da rima (mm ²)	1,27 ± 0,29	1,37 ± 0,28	1,35 ± 0,28
Relação de área escavação/disco	0,38 ± 0,17	0,31 ± 0,15	0,32 ± 0,16
Volume da escavação (mm ³)	0,27 ± 0,28	0,18 ± 0,18	0,20 ± 0,20
Volume da rima (mm ³)	0,28 ± 0,11	0,36 ± 0,12	0,34 ± 0,12
Profundidade média da escavação (mm)	0,29 ± 0,13	0,26 ± 0,11	0,27 ± 0,11
Altura média da linha de contorno (mm)	0,17 ± 0,08	0,12 ± 0,09	0,13 ± 0,09
Variação de altura do contorno (mm)	0,34 ± 0,10	0,36 ± 0,09	0,36 ± 0,10
Altura do plano de referência (mm)	0,36 ± 0,08	0,36 ± 0,11	0,36 ± 0,10
Forma da escavação	-0,11 ± 0,08	-0,14 ± 0,09	-0,13 ± 0,08
Espessura média da CFN (mm)	0,18 ± 0,07	0,24 ± 0,06	0,23 ± 0,07
Área seccional transversa da CFN (mm ²)	0,94 ± 0,32	1,18 ± 0,31	1,13 ± 0,33
Relação escavação/disco horizontal	0,61 ± 0,21	0,54 ± 0,19	0,55 ± 0,20
Relação escavação/disco vertical	0,53 ± 0,21	0,44 ± 0,21	0,46 ± 0,22
Relação escavação/disco linear	0,60 ± 0,15	0,53 ± 0,15	0,55 ± 0,15
FLD Mikelberg	-0,23 ± 1,78	0,66 ± 1,75	0,47 ± 1,79

Os valores representam a média ± o desvio padrão.

CFN: camada de fibras nervosas. FLD: função linear discriminante.

4.4 ANÁLISE DOS MODELOS PREDITIVOS

4.4.1 Valor preditivo dos fatores de risco conhecidos

A **Tabela 7** apresenta os HR (e IC 95%) resultantes da análise univariada para os fatores de risco de progressão já estabelecidos. Como esperado, idade, espessura corneana e PSD foram preditivos para progressão. Por exemplo, o risco de um indivíduo com suspeita de glaucoma apresentar progressão aumentou em 35% para cada 10 anos mais velho. De forma semelhante, consideremos dois pacientes exatamente iguais, exceto pela espessura corneana 40 μ m mais fina em um deles. O risco de apresentar progressão do paciente com a córnea 40 μ m mais fina foi 59% maior do que o risco de progressão do paciente com a córnea mais grossa. A redução da pressão intraocular nos pacientes que receberam tratamento hipotensor mascara a relação entre PIO e progressão, e não mostra uma associação significativa.

Tabela 7. Hazard ratios (HR) e intervalos de confiança (IC 95%) obtidos com o modelo univariado para o valor preditivo das variáveis de risco conhecidas para progressão

	<u>Univariado</u>		
	HR	IC 95%	<i>p</i>
Idade (por década)	1,35	1,04 a 1,76	0,026
Espessura corneana (para cada 40 μ m mais fina)	1,59	1,15 a 2,18	0,005
PSD (para cada 0,2 maior)	1,08	1,02 a 1,14	0,004
Pressão intraocular (para cada 1 mmHg maior)	0,98	0,93 a 1,04	0,553

4.4.2 Valor preditivo das estereofotografias

A avaliação do disco óptico na fotografia estereoscópica no início do acompanhamento também foi associada à progressão (**Tabela 8**). O risco de um indivíduo suspeito progredir aumentou 2,5 vezes se a avaliação do aspecto do disco óptico no início do acompanhamento foi glaucomatosa (no modelo multivariado). Para a avaliação da escavação vertical, consideremos dois indivíduos exatamente iguais, exceto pela diferença de 0,1 entre as medidas verticais de suas escavações. O risco do indivíduo suspeito com a escavação 0,1 maior foi 29% maior do que o risco do paciente com a escavação menor (no modelo multivariado).

Tabela 8. Hazard ratios (HR) e intervalos de confiança (IC 95%) obtidos com os modelos univariado e multivariado para o valor preditivo das estereofotografias para progressão em pacientes com suspeita de glaucoma

	Univariado			Multivariado [†]			
	HR	IC 95%	<i>p</i>	HR	IC 95%	<i>p</i>	<i>C-index</i>
Escavação vertical (para cada 0,1 maior)	1,38	1,15 a 1,65	< 0,001	1,29	1,06 a 1,56	0,011	0,660
Avaliação da fotografia (glaucomatosa)	3,26	1,68 a 6,30	< 0,001	2,50	1,23 a 5,09	0,011	0,675

[†] Modelos multivariados ajustados para idade, pressão intraocular basal, espessura corneana central e pattern standard deviation.

A **Figura 13** representa a curva Kaplan-Meier e a probabilidade cumulativa para o desenvolvimento de defeitos de campo visual ou de deterioração do disco óptico de acordo com a classificação na avaliação basal do disco óptico. Observamos

uma diferença estatisticamente significativa entre a curva de sobrevida daqueles que receberam uma classificação normal na avaliação subjetiva do início do acompanhamento e a curva daqueles que receberam uma classificação glaucomatosa (teste log-rank, $P < 0,001$).

Figura 13. Curva Kaplan-Meier para a avaliação subjetiva da aparência do disco óptico nas estereofotografias

4.4.3 Valor preditivo do GPS

Na **Tabela 9** podemos observar os HR resultantes da análise dos modelos univariado e multivariado para cada parâmetro do GPS. Na análise univariada, tanto o GPS global como os setoriais foram significativamente associados com progressão, com HR variando de 1,22 (temporal superior) a 1,25 (global, temporal e nasal inferior). Mesmo após ajustar para os fatores de risco já conhecidos (idade, espessura corneana, PSD e pressão intraocular) na análise multivariada, o GPS manteve-se significativamente associado com a progressão.

Para a avaliação do GPS, consideremos dois indivíduos exatamente iguais, exceto pela diferença de 0,10 entre os resultados do GPS. O risco do indivíduo suspeito com o GPS 0,1 maior foi 23% maior do que o risco do paciente com o GPS menor (no modelo multivariado). Na mesma tabela, podemos observar que a avaliação dos setores não apresentou resultados superiores ao da avaliação global. A avaliação dos componentes isolados do GPS também foi inferior à do índice.

Tabela 9. Hazard ratios (HR) e intervalos de confiança (IC 95%) obtidos com os modelos univariado e multivariado para o valor preditivo do GPS para progressão em pacientes com suspeita de glaucoma

	Univariado			Multivariado [†]			
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p	C-index
<u>Escore de probabilidade de glaucoma – GPS</u> (para cada 0,1 maior)							
Global	1,25	1,10 a 1,42	< 0,001	1,23	1,07 a 1,41	0,004	0,692
Temporal	1,25	1,10 a 1,42	0,001	1,23	1,07 a 1,41	0,003	0,691
Temporal superior	1,22	1,09 a 1,37	0,001	1,19	1,03 a 1,35	0,015	0,688
Temporal inferior	1,23	1,09 a 1,39	0,001	1,20	1,05 a 1,38	0,008	0,684
Nasal	1,23	1,09 a 1,39	0,001	1,22	1,06 a 1,39	0,005	0,686
Nasal superior	1,24	1,09 a 1,41	0,001	1,21	1,05 a 1,39	0,008	0,687
Nasal inferior	1,25	1,10 a 1,42	< 0,001	1,22	1,06 a 1,40	0,005	0,689
<u>Componentes do GPS</u>							
Inclinação da rima* (para cada redução de 0,8)	1,17	0,82 a 1,66	0,392	1,14	0,78 a 1,65	0,508	0,652
Profundidade da escavação (para cada 0,02 mm mais profunda)	1,01	0,99 a 1,05	0,351	1,01	0,97 a 1,04	0,775	0,646
Área da escavação* (para cada 0,1 mm ² maior)	1,08	0,99 a 1,18	0,078	1,04	0,93 a 1,16	0,476	0,648
Curvatura vertical (para cada 0,05 menor)	1,57	1,14 a 2,16	0,006	1,50	1,07 a 2,12	0,020	0,681
Curvatura horizontal (para cada 0,05 menor)	2,75	1,71 a 4,43	< 0,001	2,45	1,48 a 4,06	< 0,001	0,709

[†] Modelos multivariados ajustados para idade, pressão intraocular basal, espessura corneana central e pattern standard deviation.

* Referente à medida global.

A **Figura 14** representa o gráfico de floresta mostrando o aumento de risco de progressão associado ao aumento do GPS na sua forma contínua, tanto global como setorial (modelos multivariados).

Figura 14. *Hazard ratios* representando o aumento do risco de progressão com o aumento do GPS, já ajustados para os fatores prognósticos conhecidos (idade, espessura corneana, pressão intraocular e PSD)

A **Tabela 10** apresenta a análise do valor preditivo da classificação pelo GPS, baseada nos limiares do aparelho, tanto para a avaliação global como para cada setor individualmente, e para a classificação final. Para essa análise, o resultado normal foi usado como categoria de referência ao qual o resultado anormal foi comparado. Nos modelos multivariados, o *C-index* variou de 0,682 (nasal superior e nasal inferior) a 0,700 (global).

Tabela 10. Hazard ratios (HR) e intervalos de confiança (IC 95%) dos modelos univariado e multivariado para o valor preditivo da classificação do GPS baseada nos limiares do aparelho

	Univariado			Multivariado [‡]			
	HR	IC 95%	<i>p</i>	HR	IC 95%	<i>p</i>	<i>C-index</i>
GPS (anormal vs. normal)							
Final	3,59	1,63 a 7,91	0,002	3,06	1,33 a 7,04	0,008	0.697
Global	5,01	2,13 a 11,79	< 0,001	4,38	1,83 a 10,48	< 0,001	0.700
Temporal	3,92	1,76 a 8,74	0,001	3,64	1,60 a 8,26	0,002	0.695
Temporal superior	3,24	1,40 a 7,50	0,006	2,84	1,14 a 7,08	0,026	0.688
Temporal inferior	4,16	1,81 a 9,56	0,001	3,72	1,50 a 9,19	0,005	0.697
Nasal	3,56	1,56 a 8,13	0,003	3,22	1,38 a 7,50	0,007	0.692
Nasal superior	3,35	1,43 a 7,84	0,005	2,56	1,03 a 6,38	0,044	0.682
Nasal inferior	3,78	1,62 a 8,82	0,002	3,37	1,30 a 8,76	0,012	0.682

[†] Modelos multivariados ajustados para idade, pressão intraocular basal, espessura corneana central e pattern standard deviation.

A **Figura 15** representa o gráfico de floresta para os resultados das análises multivariadas da classificação do GPS. Podemos observar que uma classificação anormal no GPS foi associada a um risco maior de progressão.

Figura 15. *Hazard ratios* representando o aumento do risco de progredir associado à classificação anormal do GPS, já ajustados para outros fatores prognósticos conhecidos (idade, espessura corneana, pressão intraocular e PSD)

A **Figura 16** representa a curva Kaplan-Meier e a probabilidade cumulativa para o desenvolvimento de defeitos de campo visual ou de deterioração do disco óptico. Observamos uma diferença significativa entre as curvas de sobrevida geradas para cada classificação do GPS no início do acompanhamento ($P = 0,004$, teste log-rank). Em cinco anos, o risco de um indivíduo progredir foi de 9% se a classificação do GPS global foi normal, 19% se foi limítrofe e 27,5% se foi anormal.

Figura 16. Risco estimado de progressão em cinco anos, estratificado pelo resultado da classificação final do GPS

4.4.4 Valor preditivo da análise de regressão de Moorfields (ARM)

A análise de regressão de Moorfields também foi preditiva para a progressão em nossa coorte de suspeitos. Assim como feito para o GPS, para essa análise o resultado normal foi usado como categoria de referência ao qual foi comparado o resultado anormal (**Tabela 11**). Na análise univariada todos os setores, exceto o setor temporal, tiveram um valor preditivo estatisticamente significativo. No entanto, na análise multivariada apenas a classificação final, a classificação dos setores temporal superior e nasal inferior foram significantes. Nos modelos multivariados, o *C-index* variou de 0,648 (temporal inferior) a 0,718 (nasal).

Tabela 11. Hazard ratios (HR) dos modelos univariado e multivariado para o valor preditivo da análise de regressão de Moorfields

	Univariado			Multivariado [†]			
	HR	IC 95%	<i>p</i>	HR	IC 95%	<i>p</i>	<i>C-index</i>
ARM (anormal vs. normal)							
Final	3,23	1,68 a 6,21	< 0,001	2,36	1,14 a 4,89	0,021	0.684
Global	2,50	1,04 a 6,04	0,041	1,86	0,63 a 5,46	0,262	0.685
Temporal	3,70	1,50 a 27,24	0,198	2,38	0,32 a 17,85	0,400	0.661
Temporal superior	3,78	1,33 a 10,70	0,012	3,18	1,12 a 9,06	0,030	0.672
Temporal inferior	2,57	1,07 a 6,16	0,035	1,63	0,57 a 4,68	0,362	0.648
Nasal	2,30	0,99 a 5,34	0,052	2,04	0,77 a 5,45	0,154	0.718
Nasal superior	2,61	1,22 a 5,58	0,014	1,52	0,62 a 3,72	0,361	0.688
Nasal inferior	3,35	1,70 a 6,57	< 0,001	2,51	1,18 a 5,34	0,017	0.687

[†] Modelos multivariados ajustados para idade, pressão intraocular basal, espessura corneana central e pattern standard deviation.

A avaliação multivariada dos setores individualmente mostrou resultados com HR variando de 1,52 para o setor nasal superior até 2,51 para o setor nasal inferior. Um resultado anormal na ARM final aumentou em 2,3 vezes a chance de o indivíduo progredir. A **Figura 17** representa o gráfico de floresta para os resultados das análises multivariadas da classificação da ARM. Podemos observar que em alguns setores a classificação anormal no início do acompanhamento foi associada de forma significativa à progressão, enquanto em outros setores vemos apenas uma tendência ao aumento do risco, porém não significativa. O largo intervalo de confiança, ressaltando a imprecisão do resultado, é provavelmente resultado do pequeno número de casos anormais em cada um dos setores (**Tabela 5**).

Figura 17. *Hazard ratios* representando o aumento do risco de progredir associado à classificação anormal da ARM, já ajustados para outros fatores prognósticos conhecidos

A **Figura 18** representa a curva Kaplan-Meier e a probabilidade cumulativa para o desenvolvimento de defeitos de campo visual ou de deterioração do disco óptico durante o estudo. Observamos uma diferença significativa entre as curvas de sobrevida geradas para cada classificação da ARM no início do acompanhamento ($P = 0,001$, teste log-rank).

Figura 18. Curvas Kaplan-Meier para as três classificações da ARM final

4.4.5 Valor preditivo dos parâmetros morfométricos

A **Tabela 12** apresenta os resultados da análise univariada para os parâmetros morfométricos do HRT. Diversos parâmetros foram preditivos para progressão. Para exemplificar, consideremos dois indivíduos exatamente iguais, exceto pela diferença de 0,1 mm na medida da espessura média da CFN. O risco do indivíduo suspeito com a CFN 0,1 mm mais fina foi duas vezes maior do que o risco do paciente com a CFN mais espessa (no modelo multivariado).

Tabela 12. *Hazard ratios* (HR) para o valor preditivo dos parâmetros morfométricos

	Univariado			Multivariado†			
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p	C-index
Área do disco (para cada 0,4 mm ² maior)	1,08	0,87 a 1,34	0,484	0,90	0,69 a 1,19	0,477	0,641
Área da escavação (para cada 0,3 mm ² maior)	1,18	1,02 a 1,35	0,022	1,09	0,91 a 1,30	0,353	0,648
Área da rima (para cada 0,2 mm ² menor)	1,36	1,09 a 1,70	0,007	1,29	1,05 a 1,59	0,018	0,660
Relação área escavação/disco (para cada 0,1 maior)	1,29	1,08 a 1,55	0,005	1,19	0,97 a 1,47	0,095	0,656
Volume da escavação (para cada 0,1 mm ³ maior)	1,09	1,00 a 1,19	0,063	1,03	0,90 a 1,18	0,663	0,646
Volume da rima (para cada 0,1 mm ³ menor)	1,76	1,33 a 2,34	< 0,001	1,59	1,21 a 2,10	0,001	0,705
Profundidade média da escavação (para cada 0,1 mm maior)	1,14	0,91 a 1,43	0,253	1,01	0,75 a 1,35	0,972	0,645
Altura média da linha de contorno (para cada 0,1 mm maior)	1,97	1,36 a 2,87	< 0,001	1,78	1,19 a 2,66	0,005	0,683
Variação de altura do contorno (para cada 0,1 mm menor)	1,31	0,96 a 1,79	0,091	1,25	0,92 a 1,69	0,151	0,668
Altura do plano de referência (para cada 0,1 mm menor)	1,02	0,76 a 1,37	0,900	1,00	0,74 a 1,37	0,984	0,645
Forma da escavação (para cada 0,1 maior)	1,32	0,95 a 1,83	0,102	1,14	0,78 a 1,66	0,498	0,647
Espessura média da CFN (para cada 0,1 mm mais fina)	2,68	1,73 a 4,15	< 0,001	2,15	1,36 a 3,39	0,001	0,712
Área seccional transversa da CFN (para cada 0,3 mm ² menor)	1,81	1,39 a 2,37	< 0,001	1,62	1,24 a 2,11	< 0,001	0,723
Relação escavação/disco horizontal (para cada 0,1 maior)	1,20	1,02 a 1,40	0,025	1,15	0,97 a 1,36	0,121	0,648
Relação escavação/disco vertical (para cada 0,1 maior)	1,19	1,02 a 1,39	0,029	1,10	0,93 a 1,30	0,276	0,652
Relação escavação/disco linear (para cada 0,1 maior)	1,33	1,07 a 1,64	0,009	1,21	0,95 a 1,53	0,122	0,651
FDL Mikelberg (para cada 0,1 menor)	1,02	1,01 a 1,04	0,004	1,02	1,00 a 1,04	0,019	0,672

† Modelos multivariados ajustados para idade, pressão intraocular basal, espessura corneana central e pattern standard deviation. CFN, camada de fibras nervosas; FDL, função discriminante linear.

Para ilustrar a associação com o risco de progressão de alguns parâmetros morfométricos, comparamos as curvas de sobrevivência dos pacientes com resultados abaixo do 25º percentil com aqueles com resultados acima do 75º percentil (**Figura 19**).

Figura 19. Curvas Kaplan-Meier para os principais parâmetros morfométricos separados entre aqueles com resultado abaixo do 25º percentil e aqueles com resultado acima do 75º percentil

4.5 COMPARAÇÃO DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE

4.5.1 Comparação do GPS com as estereofotografias

O *C-index* foi usado para avaliar a capacidade preditiva de cada modelo multivariado. Os resultados para a avaliação das fotografias estereoscópicas apresentaram um *C-index* de 0,68 para a classificação subjetiva e 0,66 para a escavação vertical. Os modelos com os resultados do GPS apresentaram valores de *C-index* variando de 0,68 (setor temporal inferior) a 0,69 (global). Os modelos contendo as classificações do GPS tiveram valores de *C-index* variando de 0,68 (setores nasal superior e nasal inferior) a 0,70 (avaliação global). Não foram observadas diferenças significantes na habilidade preditiva dos modelos contendo os resultados do GPS, da escavação vertical e da avaliação subjetiva das fotografias estereoscópicas ($P > 0,05$ para todas as comparações).

4.5.2 Comparação do GPS com os outros parâmetros do HRT

Baseado nas classificações finais do GPS e da ARM, no início do acompanhamento 41 olhos apresentavam um exame de GPS alterado e 45 olhos apresentavam um ARM alterado. No entanto, somente 22 olhos obtiveram o resultado alterado tanto no GPS como na ARM. A **Tabela 13** apresenta a concordância entre os resultados finais para GPS e ARM. Os modelos contendo as classificações da ARM apresentaram valores de *C-index* variando de 0,648 (setor

temporal inferior) a 0,718 (setor nasal). Dentre os parâmetros morfométricos, observaram-se valores de *C-index* variando de 0,681 (área do disco) a 0,735 (espessura média da camada de fibras nervosas). Não foram observadas diferenças significantes na habilidade preditiva dos modelos contendo os melhores resultados do GPS e da ARM ($P > 0,05$). Também não foram observadas diferenças significantes na habilidade preditiva dos modelos contendo os melhores resultados do GPS e dos melhores parâmetros morfométricos ($P > 0,05$).

Tabela 13. Resultados da classificação final para o GPS e para a ARM no início do acompanhamento

	<u>ARM final</u>			Total
	Normal	Limítrofe	Anormal	
<u>GPS final</u>				
Normal	78	13	3	94
Limítrofe	41	27	20	88
Anormal	9	10	22	41
Total	128	50	45	223

V. DISCUSSÃO

Nesse estudo foi possível mostrar que a avaliação objetiva do disco óptico e da região peripapilar obtida com o HRT foi preditiva para o desenvolvimento de defeitos de campo visual e deterioração estrutural do disco óptico em pacientes com suspeita de glaucoma. Além disso, a comparação entre os modelos com a avaliação subjetiva das estereofotografias e aqueles com a avaliação objetiva do GPS não apresentaram diferenças significantes. Esse resultado sugere que o GPS pode ser usado como uma ferramenta na avaliação do risco individual de um paciente suspeito progredir.

O estudo longitudinal randomizado de maior impacto no acompanhamento de pacientes suspeitos de glaucoma foi o *Ocular Hypertension Treatment Study* (OHTS).^{22, 24, 101-103} Em grande parte, os resultados aqui encontrados refletem aqueles do OHTS. Os valores preditivos das variáveis de risco reconhecidas pelo OHTS também foram significantes em nossa população, exceto pela pressão intraocular. Porém, a falta de associação entre a pressão intraocular e o risco de progressão no presente estudo é artificial. Esse resultado é explicado pelo fato de que alguns pacientes estavam sendo tratados já no início do estudo, enquanto no OHTS todos os pacientes estavam sem tratamento.²² Possivelmente, os pacientes cujas pressões intraoculares foram reduzidas eram justamente aqueles com maior risco de progressão ou maiores níveis de pressão. Essa é uma limitação frequente em estudos que não randomizam o tratamento e deixam a decisão de tratar ou não tratar ao médico responsável por cada paciente. Portanto, o desenho do estudo atual não permitiu avaliar os efeitos da pressão intraocular no risco de progressão e o resultado

assim encontrado, apesar de discordar do OHTS, estava dentro do esperado para a população desse estudo.

Outra diferença importante entre as populações do OHTS e do nosso estudo diz respeito às anormalidades de disco óptico. O OHTS somente incluiu pacientes com discos ópticos de aspecto normal.²² A média do tamanho da escavação, por exemplo, foi de 0,36 no OHTS.¹⁰⁴ Apesar de representar um grupo importante de pacientes suspeitos de glaucoma, por definição os hipertensos oculares do OHTS possuíam discos ópticos de aspecto normal. No dia a dia do oftalmologista, o HRT não seria solicitado para a grande maioria desses pacientes. Assim, com o objetivo de englobar pacientes que representem corretamente a população para a qual os oftalmologistas gerais poderiam aplicar os resultados desse estudo, optamos pela inclusão de pacientes com suspeita tanto pelo aspecto do disco óptico como pela elevação da pressão intraocular. Excluímos apenas os indivíduos normais e aqueles nitidamente glaucomatosos.

No presente estudo, a média da escavação vertical foi 0,59 e o fato de que 50% dos participantes ao entrarem no nosso estudo apresentavam um disco avaliado como glaucomatoso representa melhor o paciente que gera dúvida diagnóstica (lembrando que todos possuíam campo visual normal). É possível, em consequência disso, que no início do estudo alguns pacientes já apresentassem glaucoma, na sua fase pré-perimétrica. Isso em parte explica a maior taxa de progressão do que a observada no estudo combinado OHTS e *European Glaucoma Prevention Study* (EGPS) (18% vs. 14% em cinco anos, respectivamente).²³ Entretanto, para uma comparação não viciada entre a avaliação subjetiva das estereofotografias e a objetiva do HRT, foi necessário o uso da perimetria como critério único para o diagnóstico do glaucoma, permitindo um referencial independente dos métodos avaliados.

Apesar das diferenças entre os indivíduos que participaram do OHTS e aqueles que participaram do nosso estudo, é importante observar que os valores de *C-index* foram muito similares para os fatores de risco já conhecidos (idade, espessura corneana, pressão intraocular, PSD e escavação vertical). O resultado da análise combinada do OHTS e do EGPS apresentou um *C-index* de 0,74 para a discriminação entre os indivíduos que progrediram e aqueles que não progrediram.²⁴ Em outro estudo preditivo, Medeiros et al.¹⁰¹ observaram valores de *C-index* entre 0,68 e 0,73 em um grupo de hipertensos oculares seguidos por uma média de 8 anos. Com um modelo semelhante, mas numa população diferente de suspeitos, obtivemos um *C-index* de 0,66. Esse valor indica que o modelo alocou uma probabilidade de progressão maior para aqueles que de fato progrediram em aproximadamente 66% das vezes.

A grande sobreposição de valores observada entre indivíduos saudáveis e glaucomatosos impede que sinais como o tamanho da escavação sejam determinantes para o diagnóstico nas fases iniciais da doença. É por essa razão que o aumento da escavação é estudado como “fator de risco” nos modelos preditivos, apesar de representar, nos pacientes glaucomatosos, um sinal direto da doença. A avaliação subjetiva da razão diâmetro vertical escavação/disco mostrou que uma diferença de 0,1 na escavação de dois indivíduos foi associada a um risco 34% maior para o paciente com a escavação maior. Este valor está de acordo com diversos estudos anteriores. Contudo, dependendo da população estudada, o aumento no risco associado com o aumento da escavação pode variar de 7% a 60%.^{22, 24, 30, 97, 101, 105-108} Nos modelos preditivos para progressão mencionados acima, a razão escavação/disco foi obtida pela estimativa subjetiva do examinador. No entanto, Medeiros et al.⁸⁹ comprovaram a viabilidade de usar a razão linear escavação/disco calculada pelo HRT em substituição

à avaliação subjetiva. Observou-se uma correlação forte entre os dois valores ($r = 0,95$), com 95% das medidas entre $\pm 0,2$ e limites de 95% de concordância (diferença média $\pm 1,96$ vezes o desvio padrão) entre $\pm 5\%$. No nosso estudo, o modelo multivariado incluindo a avaliação subjetiva da escavação vertical apresentou um *C-index* de 0,66. Os resultados foram similares para os parâmetros do HRT relação da área da escavação/área do disco, razão linear escavação/disco, relação diâmetro vertical da escavação/diâmetro do disco e relação diâmetro horizontal da escavação/diâmetro do disco (*C-index* de 0,66 para a área e 0,65 para os demais).

As alterações estruturais relacionadas ao glaucoma não se resumem apenas ao aumento da escavação, e diversos outros sinais podem ser observados durante o exame. Contudo, a avaliação clínica é subjetiva e dependente do treinamento, da experiência, da atenção e do conhecimento – muito variáveis – de cada examinador. A observação do disco óptico na fotografia estereoscópica no início desse estudo mostrou que uma classificação glaucomatosa dada pelo examinador no início do acompanhamento foi associada a um risco 2,5 vezes maior de progressão, após ajuste para os outros fatores de risco. O desempenho do modelo multivariado com a avaliação subjetiva do disco óptico nas estereofotografias (glaucomatoso/normal) obteve um valor de *C-index* de 0,68. Poucos estudos anteriores estimaram o valor preditivo da avaliação subjetiva do disco óptico e obtiveram HR de 1,90 a 8,32, com intervalos de confiança muito largos.^{31, 97, 106} Essa variação reflete a subjetividade da classificação e a grande dependência nas habilidades do examinador.

A avaliação automatizada e objetiva do HRT possui vantagens e desvantagens quando comparada à avaliação subjetiva, quer seja essa durante o exame clínico ou na avaliação das estereofotografias. A avaliação subjetiva do disco óptico é essencial para

a detecção de sinais como hemorragias de disco, drusas, atrofia peripapilar e presença de palidez, entre outros. O HRT não é capaz de substituir as fotografias nessa avaliação. A topografia obtida com o HRT, por exemplo, não diferencia os tecidos e, com isso, vasos e rima neurorretiniana são incorporados em uma só análise. No entanto, em discos ópticos suspeitos, a avaliação automatizada traz como vantagens a possibilidade de rapidamente comparar os resultados com um banco de dados normativo, avaliar a probabilidade destes resultados estarem fora do esperado na normalidade, ajustar para os efeitos da idade e do tamanho do disco, quantificar valores que são apenas estimados durante o exame clínico (tamanho do disco, área da rima, volume da escavação, etc.), avaliar a assimetria e ainda permitir que diversos parâmetros sejam combinados em algoritmos.

Bowd et al³¹ foram os primeiros a documentar o valor preditivo da avaliação estrutural obtida com o HRT. Posteriormente, o *CSLO Ancillary Study* do OHTS confirmou esses resultados em um subgrupo de pacientes do OHTS.³⁰ Em comparação com esses estudos, os resultados aqui encontrados confirmam e validam os mesmos para uma população mais ampla de suspeitos.^{30, 96} No entanto, em nenhum desses estudos houve uma comparação formal dos diferentes *hazard ratios*. Como mencionamos anteriormente, não é adequado comparar *hazard ratios* de diferentes variáveis, pois o resultado depende da unidade usada. O uso do *C-index* é uma alternativa para esse tipo de comparação. Medeiros et al.¹⁰¹ foram os primeiros a aplicar essa análise em oftalmologia. Nosso estudo foi o primeiro a comparar, com o uso do *C-index*, o valor preditivo dos modelos incluindo os parâmetros objetivos do HRT com os modelos incluindo a avaliação subjetiva.

Baseado nas curvas de sobrevida desse estudo, o risco de progressão em 5 anos, considerando-se apenas o GPS, foi de 27,5% para aqueles com um resultado anormal, 19% para aqueles com resultado limítrofe e 9% para aqueles com resultado normal. Após o ajuste para os outros potenciais fatores de risco, um resultado anormal estava associado a um risco aproximadamente três vezes maior do que um resultado normal. Além disso, cada GPS global 0,1 maior estava associado a um aumento de 23% no risco de progressão (com *C-index* 0,70). Na época da primeira publicação do *CSLO Ancillary Study* do OHTS, o GPS ainda não estava disponível comercialmente, mas um estudo adicional com o mesmo subgrupo de pacientes foi publicado recentemente.¹⁰⁹ Nesse estudo, os autores acrescentaram a análise do valor preditivo do GPS, a comparação entre os diferentes fatores usando o *C-index* e a comparação entre modelos com o HRT e com as estereofotografias, seguindo o exemplo e confirmando os resultados do nosso estudo.

Tanto no nosso estudo como nos relatos do OHTS, a análise de regressão de Moorfields também foi capaz de diferenciar pacientes que progrediram dos que não progrediram, com valores de *C-index* entre 0,65 e 0,72. Não houve diferença significativa entre a habilidade preditiva do GPS e da análise de Moorfields. Apesar desse resultado, são duas as principais vantagens do GPS sobre esta, para a avaliação de risco em pacientes com suspeita de glaucoma. A primeira é o fato do GPS não depender da linha de contorno e, assim, da capacidade técnica do operador e da disponibilidade de examinar o paciente ou suas fotografias estereoscópicas no momento de delimitar esse contorno. No contexto de um consultório isso tem um impacto importante. Na prática clínica diária, uma segunda vantagem para o GPS é o fato de fornecer tanto o resultado na forma contínua como em categorias

preestabelecidas. Embora o uso das classificações (normal, limítrofe e anormal) fornecidas pelo aparelho seja prático, nós mostramos que o risco de progressão associado ao GPS aumentou conforme o índice aumentou. Pacientes dentro de uma mesma categoria podem apresentar níveis de risco díspares. Por exemplo, um paciente com GPS de 95% tem obviamente um risco maior do que um paciente com GPS de 65%. Nesse exemplo, ambos se encontram na faixa classificatória para o resultado anormal, mas apresentam níveis de risco consideravelmente diferentes.

Vários parâmetros morfométricos também apresentaram um valor preditivo significativo para a detecção de progressão. Enquanto medidas estruturais como o tamanho do disco não estão relacionadas com o risco de progressão, as estimativas do volume da rima neuroretiniana e da espessura da camada de fibras apresentaram importante valor preditivo para progressão. Se considerarmos dois olhos exatamente iguais, exceto por uma diferença de $0,1 \text{ mm}^3$ no volume da rima, o risco de progressão é 59% maior no paciente com a rima menor (*C-index* de 0,71). Já uma redução de 0,1 mm na espessura da camada de fibras foi associada com um risco duas vezes maior de progressão (*C-index* de 0,71). É interessante observar que apesar do HRT possuir limitações no reconhecimento dos limites da camada de fibras nervosas, os resultados obtidos com os parâmetros que a avaliam estiveram entre os melhores. Esses resultados estão de acordo com uma série de estudos em que mostramos um desempenho melhor da avaliação da camada de fibras nervosas em oposição à avaliação da estrutura do disco óptico no acompanhamento de pacientes com glaucoma ou suspeitos de glaucoma.¹¹⁰⁻¹¹²

O estudo de Weinreb et al.¹⁰⁹, que incluiu um total de 865 olhos de 438 hipertensos oculares, permitiu ainda a avaliação do benefício de acrescentar os

resultados obtidos com o HRT a modelos multivariados que incluíam a avaliação subjetiva das estereofotografias. Essa análise não foi possível na primeira publicação do *CSLO Ancillary Study* do OHTS e no presente estudo devido a problemas de multicolinearidade. Quando duas variáveis que possuem uma forte correlação entre si são adicionadas a um mesmo modelo torna-se incerta a avaliação do valor de cada uma separadamente. No último relato do OHTS, no entanto, o elevado número de pacientes e o maior número de progressores permitiram essa análise. Os autores acima observaram que não há benefício em se acrescentar os resultados do HRT a modelos preditivos que já possuem os resultados da avaliação subjetiva.

Não obstante a forte correlação entre a avaliação subjetiva das estereofotografias e os resultados do HRT, alguns estudos prévios observaram um desempenho melhor para a avaliação subjetiva. Girkin et al.¹¹³ compararam a avaliação subjetiva com a análise de regressão de Moorfields e DeLeon-Ortega et al.¹¹⁴ compararam a razão da área da escavação/área do disco e relataram uma acurácia diagnóstica maior para a avaliação subjetiva das estereofotografias. Contudo, estes estudos são transversais e falham por não usar como padrão de referência um método independente. Embora os campos visuais tenham sido usados como padrão ouro nos dois estudos, a seleção inicial dos pacientes para participar do estudo usou a avaliação subjetiva do disco óptico, o que pode gerar um viés favorecendo o uso das estereofotografias. É importante lembrar também que os diâmetros horizontal e vertical para cálculo da escavação pelo HRT são centralizados no disco, não na escavação, e que o HRT incorpora o tronco vascular à análise da rima neuroretiniana.⁹¹ Isso explica em parte o desacordo entre os métodos. Além disso, exames como o HRT não são necessários na diferenciação de pacientes com

glaucoma avançado (e defeito de campo visual) e indivíduos claramente saudáveis. Embora esse tipo de desenho seja importante na avaliação inicial de novos métodos diagnósticos, não representa de forma adequada a situação em que será feito uso desse tipo de instrumento.⁸⁴ O desenho longitudinal do nosso estudo e os critérios de seleção dos participantes superam essas limitações na comparação dos instrumentos de imagem com as estereofotografias.

É importante enfatizar também que, apesar dos resultados anormais da classificação final do GPS estarem associados a um aumento do risco de progressão, a maioria dos indivíduos com resultados de GPS anormal não progrediu durante o período do estudo. Para a classificação final, 41 (18%) de todos os pacientes apresentavam um exame basal anormal. Desses, somente 13 (32%) progrediram. Estudos mais longos são necessários para responder a questão se os 24 indivíduos com resultados anormais que não progrediram representam falsos positivos ou se apresentarão progressão mais à frente. O mesmo foi observado para a análise de regressão de Moorfields. Ademais, embora as classificações do GPS e da ARM tenham obtido resultados semelhantes na análise preditiva, poucos foram os pacientes com classificação anormal pelos dois métodos.

Não houve benefício em se usar a avaliação do GPS obtida por setores. Esse resultado não foi uma surpresa pois o GPS possui apenas dois parâmetros que são calculados individualmente para cada setor. O GPS é incapaz de fornecer uma avaliação setorial para defeitos de camada de fibras ou alterações localizadas na profundidade da escavação. Os *C-index* obtidos para a análise do GPS na sua forma contínua foi similar em todos os setores e também na avaliação global. É importante lembrar que a avaliação por cada um desses métodos possui limitações particulares

que podem afetar os setores de forma heterogênea. O HRT, por exemplo, sofre a interferência do tronco vascular na análise do setor nasal, limitação essa que não é observada no setor correspondente do campo visual. Estudos longitudinais com maior número de casos com alterações em cada um dos seis setores são necessários.

Nosso estudo possui limitações, que devem ser lembradas ao avaliar os resultados do mesmo. Primeiramente, a decisão para tratar ou não tratar foi tomada pelo oftalmologista responsável por cada paciente e não randomizada como, por exemplo, no OHTS. Como todos os participantes apresentavam campos visuais normais, é provável que a decisão do oftalmologista responsável pelo paciente tenha se baseado no aspecto do disco óptico e na presença de fatores de risco. Sobretudo, é possível que pacientes com mais fatores de risco ou com uma aparência mais suspeita do disco óptico tenham sido justamente aqueles que receberam tratamento. Pode-se imaginar que estes pacientes, sendo assim tratados, teriam um menor risco de progressão. Essa situação poderia levar à subestimação do poder preditivo dos métodos estudados. No entanto, como tanto a avaliação subjetiva das estereofotografias como a objetiva do HRT são métodos de avaliação estrutural esse efeito provavelmente afetaria de forma semelhante suas capacidades preditivas. Ademais, quando o tratamento foi incluído como uma variável no estudo não observamos diferenças significantes nos resultados.

Um outro aspecto metodológico que deve ser observado é o rigor exigido na avaliação de pacientes que participam de estudos, o qual nem sempre é observado na prática clínica. O estudo *Diagnostic Interventions for Glaucoma Study* (DIGS) possui um centro de controle de qualidade e de padronização de todos os exames que participam dos projetos a ele associados. O exame do HRT é obtido por técnico

experiente no aparelho, as imagens são avaliadas por uma equipe treinada em reconhecer artefatos e que automaticamente exclui do banco de dados exames com má qualidade. As linhas de contorno são feitas de forma padronizada, por examinadores treinados e experientes, com o auxílio das fotografias estereoscópicas e mascarados quanto à identificação do paciente. É possível que os resultados aqui encontrados representem na verdade o potencial do aparelho, mas não se apliquem à realidade das clínicas privadas ou dos ambulatórios de especialidade. Teoricamente, em condições aquém do ideal espera-se que o índice de qualidade das imagens seja menor, a variabilidade entre os exames seja maior e os artefatos decorrentes do mau posicionamento da linha de contorno sejam mais frequentes. Apesar da constatação de que o valor do HRT para a estimativa de risco de progressão em suspeitos no dia a dia pode ser diferente do encontrado nesta investigação, como os resultados obtidos com o GPS são independentes da linha de contorno e do plano de referência, em teoria, esses devem manter-se semelhantes em cenários clínicos diferentes do representado nesse estudo.

Essa limitação, no entanto, também é verdadeira para a avaliação do disco óptico através das estereofotografias. A documentação e avaliação das fotografias estereoscópicas também seguem, no DIGS, rigoroso controle de qualidade. As fotografias são obtidas sob dilatação, por experiente fotógrafo, e são gerados slides duplos estereoscópicos (em que as duas imagens são posicionadas no mesmo slide), que são visualizados com visor estereoscópico específico frente a uma caixa de luz do tipo negatoscópio. A estereoscopia simultânea proporciona ao examinador a visão tridimensional do disco óptico e da região peripapilar, de forma muito semelhante ao exame de lâmpada de fenda. Tem como vantagem permitir a documentação e uma

avaliação sem pressa, com mais atenção e sem causar desconforto ao paciente. A análise seriada dessas fotografias é o padrão ouro para a detecção de deterioração estrutural no disco óptico e na região peripapilar. Nesse estudo, as fotografias foram catalogadas e numeradas de forma que no momento da avaliação, tanto para diagnóstico como para progressão, o examinador não observava o nome do paciente ou as datas das fotografias. Cada fotografia (para a classificação subjetiva e estimação da escavação vertical) e cada par de fotografias (para a determinação de progressão) foram avaliadas por dois examinadores. Nos casos em que não houve acordo, um terceiro era requisitado para deliberação. Todos os examinadores que participaram da graduação das estereofotografias haviam sido submetidos a treinamento específico, certificação e um número mínimo de fotos foram avaliadas antes de se tornarem graduadores seniores. A realidade da avaliação do disco óptico na grande maioria das clínicas e hospitais não segue padrão tão rigoroso e os resultados encontrados neste estudo podem, então, representar uma hiperestimação do valor real da avaliação subjetiva do disco óptico. Existem poucos estudos sobre a qualidade de documentação da aparência do disco óptico em pacientes com suspeita de glaucoma ou acompanhados por glaucoma. Estudos americanos mostraram que há uma baixa adesão às recomendações para exame e documentação do disco óptico e que até 50% dos pacientes glaucomatosos não possuem fotografias ou mesmo desenhos em seus prontuários à época do diagnóstico.^{9, 10, 18}

Uma outra limitação desse estudo diz respeito à exclusão dos exames com má qualidade. Os resultados de um determinado exame só devem ser considerados na certeza de que o exame foi feito dentro das condições mínimas de qualidade exigidas. Assim, para estudos como esse é preciso selecionar apenas aqueles exames que

preenchem os critérios necessários de qualidade. No entanto, na comparação de diferentes métodos é também importante avaliar a dificuldade em se obter um exame com a qualidade mínima. Essa avaliação não foi possível no presente estudo mas deve ser considerada para futuras investigações. Em especial para o GPS, além da avaliação da qualidade da imagem topográfica, é preciso checar se a análise está bem centrada.

Embora esse estudo tenha mostrado uma capacidade preditiva semelhante entre a avaliação subjetiva das estereofotografias e a avaliação objetiva do HRT, não sugerimos que o HRT deva substituir as estereofotografias em todas as instâncias da avaliação clínica. No entanto, nos acompanhamentos de pacientes suspeitos, quer seja por elevação isolada da pressão intraocular, quer seja por um aspecto suspeito do disco óptico, o HRT aparece como uma opção adicional na avaliação do risco de progressão. Nós mostramos que seu valor preditivo é ao menos tão bom quanto os outros parâmetros do HRT, com a vantagem de ser independente da linha de contorno e do plano de referência. Mostramos também que o uso do índice contínuo é vantajoso sobre o uso dos limites preestabelecidos pelo aparelho e que nenhum setor individual supera a análise global neste instrumento. Restam ainda dúvidas a serem esclarecidas a respeito das razões de desacordo entre os diferentes métodos. Estudos futuros devem ser planejados com desenhos apropriados para responder essas questões. Por fim, deve-se tomar cautela ao transportar os resultados encontrados nesse estudo para populações de características diferentes.

VI. CONCLUSÕES

Tendo em vista os resultados obtidos, apesar das limitações referidas, podemos concluir que:

- Diversos parâmetros do HRT foram preditivos para perda de campo visual e/ou deterioração do disco óptico em pacientes suspeitos de glaucoma.
- Indivíduos com valores mais altos no GPS ao entrar no estudo apresentaram uma chance maior de progredir durante o estudo.
- Cada GPS 0,1 maior implicou em um risco 23% maior de progredir.
- O valor preditivo da classificação do GPS não apresentou diferenças estatisticamente significantes do valor preditivo da ARM e dos melhores parâmetros morfométricos.
- A comparação através do *C-index* não mostrou diferenças estatisticamente significantes entre os modelos multivariados.
- A análise setorial não apresentou nenhum benefício em comparação com a análise global para o GPS.

VII. ANEXOS

Anexo A. Consentimento informado referente aos exames coletados durante o *Diagnostic Innovations in Glaucoma Study*, na Universidade da Califórnia, San Diego.

GL/GL sus

University of California, San Diego
Consent to Act as a Research Subject
Diagnostic Innovations in Glaucoma Study (DIGS)

Robert Weinreb, M.D., Pamela Sample, Ph.D., Linda Zangwill, Ph.D., Christopher Bowd, Ph.D., Felipe Medeiros, M.D., Ph.D., and Michael Goldbaum, M.D. are conducting a research study sponsored by the National Eye Institute designed to evaluate changes in visual function and optic nerve topography (the structure of the back of the eye) in patients with glaucoma (increased susceptibility to pressure inside the eye that can cause loss of vision) or those with an increased risk of developing the disease. You have been asked to participate in this study because you have glaucoma or are a glaucoma suspect. The purpose of this study is to determine the best methods for detecting the presence or progression (worsening over time) of glaucoma. If enrolled, you may be asked to return for two or more visits a year for several years. Our recruitment goal is 500 participants enrolled annually. This is a multi-center study with data collection also conducted at other academic sites.

If you agree to be in this study, some or all of the following will happen to you at each visit:

1. You will receive a complete ophthalmologic examination including checking the pressure in your eyes and the thickness of the surface of your eyes, and having an eye doctor look into your eyes with optical instruments.
2. Tests of your vision will be performed during which you will be asked to indicate what you see. These include: A color vision screening test which will require you to place a series of colored chips in order, reading an eye chart, testing your peripheral (side) vision, during which you will be asked to tell when you see a flash of white or colored light or a ring-shaped target, testing motion perception during which you will be asked to tell the direction of motion of a display of moving dots, and flicker perception during which you will be asked to say when you see a flicker in a set of black and white bars shown on a video screen.
3. Drops will be placed in your eyes to dilate your pupil(s) to better examine the back of your eye.
4. Standard photographs of the back of your eye will be taken using a camera and film.
5. The back of your eye will be examined using special diagnostic instruments that obtain images of the optic nerve using low-level light from a laser or other source. All light sources used are commercially available and FDA approved.
6. Your blood pressure will be measured.
7. Glaucoma eye drop medications will be provided at no cost, if needed, and as determined by the study ophthalmologist until you are no longer a participant in the study or until the study ends, whichever comes first. These medications are not part of the study design and will be prescribed, modified, or changed at the discretion of the ophthalmologist after consultation with you.

Each visit lasts approximately two to four hours. You will be reimbursed \$50 per visit for "research-only" visits, to offset transportation expenses. Research-only visits are defined as those in which you come to the Hamilton Glaucoma Center/Shiley Eye Center for the sole purpose of participating in research-related testing. Research participants who are also receiving treatment at the Shiley Eye Center will only receive reimbursement for research-only visits.

If you are receiving treatment at the Shiley Eye Center, results from some of the imaging and vision tests administered as requested by your physician, and billed to you or your insurance provider, may be used for research purposes. The tests you are billed for may change with changes in standard care for glaucoma detection and monitoring. If you do not receive these tests as part of your care and they are conducted solely for the purpose of research, no billing will be made. Neither you nor your insurance company will be billed for any testing that is not requested by your physician and not directly related to your vision care.

Clinical visits to the ophthalmologist for purposes of evaluating, modifying or changing your glaucoma medications are not considered part of the research and may be billed to you or your insurance.

Participation in this study does not involve any serious known risks, but may involve some discomforts, which are similar to those encountered in any complete eye examination. Dilation of your eye, using eye drops, may result in blurred near vision and sensitivity to bright light. You will be provided with sunglasses, if needed. If you are unusually sensitive to bright light, you may wish, or be requested to, arrange for alternative transportation from the clinic. These drops may cause some irritation to the eye and/or blurred vision. Also, there is a possibility of fatigue or anxiety resulting from testing, which can last up to four hours. You may ask for a break at any time or reschedule the testing if needed. Other side effects not known at this time may occur.

These procedures may involve risks that are currently unforeseeable. If any new risks become known in the future you will be informed of them.

There may or may not be any direct benefit to you from these procedures. However, assessment of your visual function and back of your eye may or may not allow a better understanding of the condition of your eye. Also, the investigators may learn more about glaucoma and may develop better methods for diagnosis and monitoring its progression.

Drs. Weinreb, Sample, Zangwill, Bowd, Medeiros, and Goldbaum will be responsible for deciding how information from all procedures will be used. The data obtained from you (with name and other identifying information removed) also may be used for additional research to be conducted by UCSD and other academic centers as well as by the developers of the instruments on which you are tested. Data may have significant therapeutic or commercial value. You consent to such use. Dr. Weinreb serves as a paid consultant for Carl Zeiss Meditec, one of the test instrument manufacturers.

The alternative to participation in this study is standard ophthalmologic examination that may not include many of the tests used in this study.

Participation in this research is entirely voluntary. You may refuse to participate or withdraw at any time without jeopardy to the medical care you will receive at this institution.

You may be withdrawn from the study by the investigators if Dr. Robert Weinreb believes that it is in your best medical interest or if you develop physical or mental limitations that would make it difficult for you to participate. You may also be withdrawn from the study if you do not follow the instructions given you by the study personnel.

Research records will be kept confidential to the extent provided by law. You may be contacted by telephone to update medical history and other information.

If you are injured as a direct result of this study, the University of California will provide any medical care you need to treat those injuries. The University will not provide any other form of compensation to you if you are injured. You may contact the UCSD Research Protection Office at 858-455-5050 for more information about this or to report research-related problems.

_____ has explained this study to you and answered your questions. If you have other questions or research-related problems, you may contact Dr. Sample at 858-534-6629 or Dr. Zangwill at 858-534-7686.

You have received a copy of this consent document and a copy of the Experimental Subject's Bill of Rights to keep.

You agree to participate.

Participant name

Participant Signature

Witness

Date

Anexo B. Aprovação da Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, da Universidade de São Paulo.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ao

Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 26.02.08, tomou ciência da execução do Protocolo de Pesquisa nº **0082/08**, intitulado: "**VALOR PREDITIVO DA TOPOGRAFIA DE DISCO ÓPTICO PARA O DESENVOLVIMENTO DE DEFEITOS DE CAMPO VISUAL EM PACIENTES COM SUSPEITA DE GLAUCOMA**"

No que tange sua parte empírica será desenvolvido na **UNIVERSITY OF CALIFORNIA, SAN DIEGO**, tendo o Comitê de Ética, aprovado o estudo em 21.06.07.

Pesquisador (a) Responsável: **PROF. DR. MÁRIO LUIZ RIBEIRO MONTEIRO**
Pesquisador (a) Executante: **DRA. LUCIANA PEREIRA MALTA DE ALENCAR**

CAPPesq, 26 de fevereiro de 2008.

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP
Fone: (11) 3061-1133 Fax: (11) 3061-1132 e-mail: comite-etica@hcfmusp.br / comite-etica-fmusp@hcfmusp.br

VIII. REFERÊNCIAS

1. Harwerth RS, Carter-Dawson L, Shen F, et al. Ganglion cell losses underlying visual field defects from experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(10):2242-50.
2. Leung CK, Lindsey JD, Crowston JG, et al. Longitudinal profile of retinal ganglion cell damage after optic nerve crush with blue-light confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(11):4898-902.
3. Leung CK, Lindsey JD, Chen L, et al. Longitudinal profile of retinal ganglion cell damage assessed with blue-light confocal scanning laser ophthalmoscopy after ischaemic reperfusion injury. *Br J Ophthalmol* 2009;93(7):964-8.
4. Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, et al. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(3):741-8.
5. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989;107(5):453-64.
6. Morgan JE, Uchida H, Caprioli J. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2000;84(3):303-10.
7. Harwerth RS, Quigley HA. Visual field defects and retinal ganglion cell losses in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2006;124(6):853-9.
8. Leung CK, Lindsey JD, Crowston JG, et al. In vivo imaging of murine retinal ganglion cells. *J Neurosci Methods* 2008;168(2):475-8.
9. Fremont AM, Lee PP, Mangione CM, et al. Patterns of care for open-angle glaucoma in managed care. *Arch Ophthalmol* 2003;121(6):777-83.
10. Hertzog LH, Albrecht KG, LaBree L, Lee PP. Glaucoma care and conformance with preferred practice patterns. Examination of the private, community-based ophthalmologist. *Ophthalmology* 1996;103(7):1009-13.
11. Weber AJ, Chen H, Hubbard WC, Kaufman PL. Experimental glaucoma and cell size, density, and number in the primate lateral geniculate nucleus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(6):1370-9.

12. Yucel YH, Zhang Q, Gupta N, et al. Loss of neurons in magnocellular and parvocellular layers of the lateral geniculate nucleus in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2000;118(3):378-84.
13. Yucel YH, Zhang Q, Weinreb RN, et al. Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2003;22(4):465-81.
14. Yucel YH, Zhang Q, Weinreb RN, et al. Atrophy of relay neurons in magno- and parvocellular layers in the lateral geniculate nucleus in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(13):3216-22.
15. Susanna R, Medeiros FA. *Nervo Óptico no Glaucoma*. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2003.
16. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. Use of progressive glaucomatous optic disk change as the reference standard for evaluation of diagnostic tests in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2005;139(6):1010-8.
17. Coleman A, Friedman DS, Gandolfi SA, et al. Levels of evidence of diagnostic studies. In: Weinreb RN, Greve EL, eds. *Glaucoma diagnosis: Structure and function*: Kugler, 2004.
18. Shingleton BJ, Crandall A, Johnstone M, et al. Medical treatment patterns of ASCRS members for primary open-angle glaucoma--1998 survey. *J Cataract Refract Surg* 1999;25(1):118-27.
19. Sommer A, Katz J, Quigley HA, et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991;109(1):77-83.
20. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, et al. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology* 1992;99(1):19-28.
21. Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, et al. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res* 2005;24(1):39-73.
22. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120(6):714-20; discussion 829-30.

23. The accuracy and clinical application of predictive models for primary open-angle glaucoma in ocular hypertensive individuals. *Ophthalmology* 2008;115(11):2030-6.
24. Gordon MO, Torri V, Miglior S, et al. Validated prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension. *Ophthalmology* 2007;114(1):10-9.
25. Higginbotham EJ, Gordon MO, Beiser JA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: topical medication delays or prevents primary open-angle glaucoma in African American individuals. *Arch Ophthalmol* 2004;122(6):813-20.
26. Azuara-Blanco A, Katz LJ, Spaeth GL, et al. Clinical agreement among glaucoma experts in the detection of glaucomatous changes of the optic disk using simultaneous stereoscopic photographs. *Am J Ophthalmol* 2003;136(5):949-50.
27. Harper R, Radi N, Reeves BC, et al. Agreement between ophthalmologists and optometrists in optic disc assessment: training implications for glaucoma co-management. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239(5):342-50.
28. Zeyen T, Miglior S, Pfeiffer N, et al. Reproducibility of evaluation of optic disc change for glaucoma with stereo optic disc photographs. *Ophthalmology* 2003;110(2):340-4.
29. Ervin JC, Lemij HG, Mills RP, et al. Clinician change detection viewing longitudinal stereophotographs compared to confocal scanning laser tomography in the LSU Experimental Glaucoma (LEG) Study. *Ophthalmology* 2002;109(3):467-81.
30. Zangwill LM, Weinreb RN, Beiser JA, et al. Baseline topographic optic disc measurements are associated with the development of primary open-angle glaucoma: the Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy Ancillary Study to the Ocular Hypertension Treatment Study. *Arch Ophthalmol* 2005;123(9):1188-97.
31. Bowd C, Zangwill LM, Medeiros FA, et al. Confocal scanning laser ophthalmoscopy classifiers and stereophotograph evaluation for prediction of visual field abnormalities in glaucoma-suspect eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(7):2255-62.

32. Vessani RM, Moritz R, Batis L, et al. Comparison of quantitative imaging devices and subjective optic nerve head assessment by general ophthalmologists to differentiate normal from glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 2009;18(3):253-61.
33. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Weinreb RN. Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser ophthalmoscope, and stratus OCT optical coherence tomograph for the detection of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2004;122(6):827-37.
34. Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology* 1998;105(8):1557-63.
35. Wollstein G, Garway-Heath DF, Fontana L, Hitchings RA. Identifying early glaucomatous changes. Comparison between expert clinical assessment of optic disc photographs and confocal scanning ophthalmoscopy. *Ophthalmology* 2000;107(12):2272-7.
36. Burgansky-Eliash Z, Wollstein G, Bilonick RA, et al. Glaucoma detection with the Heidelberg retina tomograph 3. *Ophthalmology* 2007;114(3):466-71.
37. Miglior S, Casula M, Guareschi M, et al. Clinical ability of Heidelberg retinal tomograph examination to detect glaucomatous visual field changes. *Ophthalmology* 2001;108(9):1621-7.
38. Miglior S, Guareschi M, Zanchi S, et al. Diagnostic value for glaucoma of a new HRT analysis correcting for disc size. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2002;236:44.
39. Miglior S, Guareschi M, Albe E, et al. Detection of glaucomatous visual field changes using the Moorfields regression analysis of the Heidelberg retina tomograph. *Am J Ophthalmol* 2003;136(1):26-33.
40. Moreno-Montanes J, Anton A, Garcia N, et al. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness values using Stratus Optical Coherence Tomography and Heidelberg Retina Tomograph-III. *J Glaucoma* 2009;18(7):528-34.
41. Barboza WL, Susanna Jr R. Detecção de defeitos localizados na camada de fibras nervosas retinianas pelo Heidelberg Retina Tomograph. *Rev. Bras. Oftalmol* 1998;57(3):195-200.

42. Iester M, Mikelberg FS, Courtright P, et al. Interobserver variability of optic disk variables measured by confocal scanning laser tomography. *Am J Ophthalmol* 2001;132(1):57-62.
43. Weinreb RN, Dreher AW, Bille JF. Quantitative assessment of the optic nerve head with the laser tomographic scanner. *Int Ophthalmol* 1989;13(1-2):25-9.
44. Gramer E, Siebert M. Optic nerve head measurements: the optic nerve head analyzer--its advantages and its limitations. *Int Ophthalmol* 1989;13(1-2):3-13.
45. Girkin C. Principles of Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy for the Clinician. In: Fingeret M, Flanagan J, Liebmann J, eds. *The Essential HRT Primer*. San Ramon: Heidelberg Engineering, 2005.
46. Burk RO, Vihanninjoki K, Bartke T, et al. Development of the standard reference plane for the Heidelberg retina tomograph. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238(5):375-84.
47. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29(7):1151-8.
48. Marsh BC, Cantor LB, WuDunn D, et al. Optic nerve head (ONH) topographic analysis by stratus OCT in normal subjects: correlation to disc size, age, and ethnicity. *J Glaucoma*;19(5):310-8.
49. Budde WM, Jonas JB, Martus P, Grundler AE. Influence of optic disc size on neuroretinal rim shape in healthy eyes. *J Glaucoma* 2000;9(5):357-62.
50. Kashiwagi K, Tamura M, Abe K, et al. The influence of age, gender, refractive error, and optic disc size on the optic disc configuration in Japanese normal eyes. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78(2):200-3.
51. Kee C, Koo H, Ji Y, Kim S. Effect of optic disc size or age on evaluation of optic disc variables. *Br J Ophthalmol* 1997;81(12):1046-9.
52. Hong YJ, Shin DH. Optic disc rim area is related to disc size in normal subjects. *Arch Ophthalmol* 1988;106(7):877-8.
53. Caprioli J, Miller JM. Optic disc rim area is related to disc size in normal subjects. *Arch Ophthalmol* 1987;105(12):1683-5.

54. Swindale NV, Stjepanovic G, Chin A, Mikelberg FS. Automated analysis of normal and glaucomatous optic nerve head topography images. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(7):1730-42.
55. Coops A, Henson DB, Kwartz AJ, Artes PH. Automated analysis of heidelberg retina tomograph optic disc images by glaucoma probability score. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(12):5348-55.
56. Bathija R, Zangwill L, Berry CC, et al. Detection of early glaucomatous structural damage with confocal scanning laser tomography. *J Glaucoma* 1998;7(2):121-7.
57. Caprioli J, Park HJ, Ugurlu S, Hoffman D. Slope of the peripapillary nerve fiber layer surface in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(12):2321-8.
58. Taibbi G, Fogagnolo P, Orzalesi N, Rossetti L. Reproducibility of the Heidelberg Retina Tomograph III Glaucoma Probability Score. *J Glaucoma* 2009;18(3):247-52.
59. Owen VM, Strouthidis NG, Garway-Heath DF, Crabb DP. Measurement variability in Heidelberg Retina Tomograph imaging of neuroretinal rim area. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(12):5322-30.
60. Strouthidis NG, White ET, Owen VM, et al. Improving the repeatability of Heidelberg retina tomograph and Heidelberg retina tomograph II rim area measurements. *Br J Ophthalmol* 2005;89(11):1433-7.
61. Strouthidis NG, White ET, Owen VM, et al. Factors affecting the test-retest variability of Heidelberg retina tomograph and Heidelberg retina tomograph II measurements. *Br J Ophthalmol* 2005;89(11):1427-32.
62. Breusegem C, Fieuws S, Stalmans I, Zeyen T. Variability of the standard reference height and its influence on the stereometric parameters of the heidelberg retina tomograph 3. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(11):4881-5.
63. Sihota R, Gulati V, Agarwal HC, et al. Variables affecting test-retest variability of Heidelberg Retina Tomograph II stereometric parameters. *J Glaucoma* 2002;11(4):321-8.
64. Mikelberg FS, Wijsman K, Schulzer M. Reproducibility of topographic parameters obtained with the heidelberg retina tomograph. *J Glaucoma* 1993;2(2):101-3.

65. Rohrschneider K, Burk RO, Kruse FE, Volcker HE. Reproducibility of the optic nerve head topography with a new laser tomographic scanning device. *Ophthalmology* 1994;101(6):1044-9.
66. Tan JC, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Variability across the optic nerve head in scanning laser tomography. *Br J Ophthalmol* 2003;87(5):557-9.
67. Prata TS, Meira-Freitas D, Lima VC, et al. Factors affecting the variability of the Heidelberg Retina Tomograph III measurements in newly diagnosed glaucoma patients. *Arq Bras Oftalmol* 2010;73(4):354-7.
68. Klemm M, Rumberger E, Walter A, Richard G. [Reproducibility of measuring retinal nerve fiber density. Comparison of optical coherence tomography with the nerve fiber analyzer and the Heidelberg retinal tomography device]. *Ophthalmologe* 2002;99(5):345-51.
69. Strouthidis NG, Demirel S, Asaoka R, et al. The Heidelberg retina tomograph Glaucoma Probability Score: reproducibility and measurement of progression. *Ophthalmology*;117(4):724-9.
70. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions, 2d ed. New York: Wiley, 1981; xviii, 321 p.
71. Mohammadi K, Medeiros FA, Alencar LM, et al. Long-Term Variability of Hrt 3 Glaucoma Probability Scores in Glaucoma Suspects. ARVO Annual Meeting. Fort Lauderdale: Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2007; v. 48.
72. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. Influence of disease severity and optic disc size on the diagnostic performance of imaging instruments in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(3):1008-15.
73. Zangwill LM, Jain S, Racette L, et al. The effect of disc size and severity of disease on the diagnostic accuracy of the Heidelberg Retina Tomograph Glaucoma Probability Score. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(6):2653-60.
74. Iester M, Mikelberg FS, Drance SM. The effect of optic disc size on diagnostic precision with the Heidelberg retina tomograph. *Ophthalmology* 1997;104(3):545-8.
75. Mardin CY, Horn FK. Influence of optic disc size on the sensitivity of the Heidelberg Retina Tomograph. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236(9):641-5.

76. Yip LW, Mikelberg FS. A comparison of the glaucoma probability score to earlier heidelberg retina tomograph data analysis tools in classifying normal and glaucoma patients. *J Glaucoma* 2008;17(7):513-6.
77. Oddone F, Centofanti M, Iester M, et al. Sector-based analysis with the Heidelberg Retinal Tomograph 3 across disc sizes and glaucoma stages: a multicenter study. *Ophthalmology* 2009;116(6):1106-11 e1-3.
78. Oddone F, Centofanti M, Rossetti L, et al. Exploring the Heidelberg Retinal Tomograph 3 diagnostic accuracy across disc sizes and glaucoma stages: a multicenter study. *Ophthalmology* 2008;115(8):1358-65, 65 e1-3.
79. De Leon-Ortega JE, Sakata LM, Monheit BE, et al. Comparison of diagnostic accuracy of Heidelberg Retina Tomograph II and Heidelberg Retina Tomograph 3 to discriminate glaucomatous and nonglaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 2007;144(4):525-32.
80. Ferreras A, Pablo LE, Pajarin AB, et al. Diagnostic ability of the Heidelberg Retina Tomograph 3 for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2008;145(2):354-9.
81. Harizman N, Zelefsky JR, Ilitchev E, et al. Detection of glaucoma using operator-dependent versus operator-independent classification in the Heidelberg retinal tomograph-III. *Br J Ophthalmol* 2006;90(11):1390-2.
82. Rao HL, Babu GJ, Sekhar GC. Comparison of the diagnostic capability of the Heidelberg Retina Tomographs 2 and 3 for glaucoma in the Indian population. *Ophthalmology* 2010;117(2):275-81.
83. Moreno-Montanes J, Anton A, Garcia N, et al. Glaucoma probability score vs Moorfields classification in normal, ocular hypertensive, and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 2008;145(2):360-8.
84. Medeiros FA, Ng D, Zangwill LM, et al. The effects of study design and spectrum bias on the evaluation of diagnostic accuracy of confocal scanning laser ophthalmoscopy in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(1):214-22.
85. Lichter PR. Variability of expert observers in evaluating the optic disc. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1976;74:532-72.
86. Varma R, Steinmann WC, Spaeth GL, Wilson RP. Variability in digital analysis of optic disc topography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988;226(5):435-42.

87. Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, et al. Intraobserver and interobserver agreement in measurement of optic disc characteristics. *Ophthalmology* 1988;95(3):350-6.
88. Arthur SN, Aldridge AJ, De Leon-Ortega J, et al. 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.
89. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. Agreement between stereophotographic and confocal scanning laser ophthalmoscopy measurements of cup/disc ratio: effect on a predictive model for glaucoma development. *J Glaucoma* 2007;16(2):209-14.
90. Jonas JB, Mardin CY, Grundler AE. Comparison of measurements of neuroretinal rim area between confocal laser scanning tomography and planimetry of photographs. *Br J Ophthalmol* 1998;82(4):362-6.
91. Zangwill L, Shakiba S, Caprioli J, Weinreb RN. Agreement between clinicians and a confocal scanning laser ophthalmoscope in estimating cup/disk ratios. *Am J Ophthalmol* 1995;119(4):415-21.
92. Dichtl A, Jonas JB, Mardin CY. Comparison between tomographic scanning evaluation and photographic measurement of the neuroretinal rim. *Am J Ophthalmol* 1996;121(5):494-501.
93. Ikram MK, Borger PH, Assink JJ, et al. Comparing ophthalmoscopy, slide viewing, and semiautomated systems in optic disc morphometry. *Ophthalmology* 2002;109(3):486-93.
94. Vihanninjoki K, Tuulonen A, Burk RO, Airaksinen PJ. Comparison of optic disc measurements by Heidelberg Retina Tomograph and manual planimetric techniques. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75(5):512-5.
95. Sung VC, Bhan A, Vernon SA. Agreement in assessing optic discs with a digital stereoscopic optic disc camera (Discam) and Heidelberg retina tomograph. *Br J Ophthalmol* 2002;86(2):196-202.
96. Zangwill LM, Weinreb RN, Berry CC, et al. The confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the ocular hypertension treatment study: study design and baseline factors. *Am J Ophthalmol* 2004;137(2):219-27.

97. Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM, et al. Corneal thickness as a risk factor for visual field loss in patients with preperimetric glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2003;136(5):805-13.
98. Miglior S, Pfeiffer N, Torri V, et al. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2007;114(1):3-9.
99. Harrell FE, Jr. *Regression Modelling Strategies with Applications to Linear Models, Logistic Regression and Survival Analysis*. New York: Springer, 2001.
100. D'Agostino RB, Nam BH. Evaluation of the performance of survival analysis models: discrimination and calibration measures. In: Balakrishnan N, Rao CR, eds. *Handbook of Statistics*, Vol. 23. Amsterdam: Elsevier, 2004; v. 23.
101. Medeiros FA, Weinreb RN, Sample PA, et al. Validation of a predictive model to estimate the risk of conversion from ocular hypertension to glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2005;123(10):1351-60.
102. Higginbotham EJ. Treating ocular hypertension to reduce glaucoma risk: when to treat? *Drugs* 2006;66(8):1033-9.
103. Iester M, Mete M, Figus M, Frezzotti P. Incorporating corneal pachymetry into the management of glaucoma. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(9):1623-8.
104. Gordon MO, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: design and baseline description of the participants. *Arch Ophthalmol* 1999;117(5):573-83.
105. Weinreb RN, Zangwill LM, Jain S, et al. Predicting the onset of glaucoma: the confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology* 2010;117(9):1674-83.
106. Medeiros FA, Alencar LM, Zangwill LM, et al. Prediction of functional loss in glaucoma from progressive optic disc damage. *Arch Ophthalmol* 2009;127(10):1250-6.
107. Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. Frequency doubling technology perimetry abnormalities as predictors of glaucomatous visual field loss. *Am J Ophthalmol* 2004;137(5):863-71.

108. Medeiros FA, Weinreb RN, Zangwill LM, et al. Long-term intraocular pressure fluctuations and risk of conversion from ocular hypertension to glaucoma. *Ophthalmology* 2008;115(6):934-40.
109. Weinreb RN, Zangwill LM, Jain S, et al. Predicting the onset of glaucoma: the confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology*;117(9):1674-83.
110. Medeiros FA, Zangwill LM, Alencar LM, et al. Detection of glaucoma progression with stratus OCT retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(12):5741-8.
111. Medeiros FA, Vizzeri G, Zangwill LM, et al. Comparison of retinal nerve fiber layer and optic disc imaging for diagnosing glaucoma in patients suspected of having the disease. *Ophthalmology* 2008;115(8):1340-6.
112. Alencar LM, Zangwill LM, Weinreb RN, et al. A Comparison of Rates of Change in Neuroretinal Rim Area and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Progressive Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2010;51(7):3531-9.
113. Girkin CA, DeLeon-Ortega JE, Xie A, et al. Comparison of the Moorfields classification using confocal scanning laser ophthalmoscopy and subjective optic disc classification in detecting glaucoma in blacks and whites. *Ophthalmology* 2006;113(12):2144-9.
114. DeLeon-Ortega JE, Arthur SN, McGwin G, Jr., et al. Discrimination between glaucomatous and nonglaucomatous eyes using quantitative imaging devices and subjective optic nerve head assessment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(8):3374-80.

IX. APÊNDICE

Apêndice I. Apresentação de parte do projeto em pôster no congresso da *Association of Research in Vision and Ophthalmology (ARVO)* em Fort Lauderdale, Flórida.

HRT 3 Glaucoma Probability Score Results Are Predictive of Develop... <http://abstracts.iovs.org/cgi/content/abstract/48/5/3326?sid=0d369b4c...>

Investigative Ophthalmology & Visual Science

HOME HELP FEEDBACK SUBSCRIPTIONS ARCHIVE SEARCH

Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48: E-Abstract 3326.
© 2007 [ARVO](#)

3326—B340

HRT 3 Glaucoma Probability Score Results Are Predictive of Development of Glaucomatous Visual Field Defects in Glaucoma Suspects

L. M. Alencar, F. A. Medeiros, C. Bowd, L. M. Zangwill, P. A. Sample and R. N. Weinreb

Hamilton Glaucoma Center, University of California San Diego, La Jolla, California

Commerical Relationships: **L.M. Alencar**, None; **F.A. Medeiros**, Carl Zeiss, F; Heidelberg Engineering, R; Carl Zeiss, R; **C. Bowd**, None; **L.M. Zangwill**, Heidelberg Engineering, F; Carl Zeiss, F; Heidelberg Engineering, R; **P.A. Sample**, Carl Zeiss, F; **R.N. Weinreb**, Heidelberg Engineering, F; Carl Zeiss, F; Heidelberg Engineering, R; Carl Zeiss, R.

Support: NEI EY08208 (PAS), NEI EY11008 (LMZ), Participant retention incentive grants in the form of glaucoma medication at no cost (Alcon Laboratories Inc., Allergan, Pfizer Inc., SANTEN Inc.)

Abstract

Purpose: To assess whether confocal scanning laser ophthalmoscopy (HRT 3, Heidelberg Engineering) baseline Glaucoma Probability Score (GPS) results are predictive of development of glaucomatous visual field loss in glaucoma suspects.

Methods: The study included 256 eyes of 256 glaucoma suspects recruited from the longitudinal Diagnostic Innovations in Glaucoma Study (DIGS). Eligible eyes had a reliable standard automated perimetry (SAP) visual field and optic disc stereophotograph within an average of 1.3 months of baseline HRT imaging. Glaucoma suspects were defined based on the presence of suspicious optic disc appearance and/or elevated IOP (> 21 mmHg), associated with normal SAP at baseline. Glaucomatous conversion was defined as development of 3 consecutive abnormal visual fields (PSD with $P < .05$ or GHT outside normal limits). The association between baseline GPS results and development of glaucoma conversion was investigated by Cox regression models. Multivariate models were adjusted for age, IOP, central corneal thickness (CCT) and PSD. The c index was used to evaluate and compare the predictive abilities of multivariate models.

Results: Over a 5.8-year average follow-up period, 49 eyes (19.1%) from 256 subjects developed

QUICK SEARCH: [advanced]
Author: Keyword(s):
Go
Year: Vol: Page:

This Article

Services

- ▶ [Email this article to a friend](#)
- ▶ [Similar articles in this journal](#)
- ▶ [Alert me to new issues of the journal](#)
- ▶ [Download to citation manager](#)

Citing Articles

- ▶ [Citing Articles via Google Scholar](#)

Google Scholar

- ▶ [Articles by Alencar, L. M.](#)
- ▶ [Articles by Weinreb, R. N.](#)
- ▶ [Search for Related Content](#)

PubMed

- ▶ [Articles by Alencar, L. M.](#)
- ▶ [Articles by Weinreb, R. N.](#)

1 of 2 08/11/2010 00:13

HRT 3 Glaucoma Probability Score Results Are Predictive of Develop... <http://abstracts.iovs.org/cgi/content/abstract/48/5/3326?sid=0d369b4c...>

glaucomatous visual field defects. In univariate analysis, age, CCT, PSD, stereophotograph cup-to-disc ratio (CDR) and grading (glaucomatous x non-glaucomatous) and GPS were significantly associated with conversion. After adjusting for age, IOP, CCT and PSD in multivariate models, both GPS and subjective optic disc assessment were predictive of glaucomatous conversion [adjusted hazard ratios (95% CI): 1.24 (1.08 to 1.43) per 0.1 larger, 1.27 (1.04 to 1.55) per 0.1 larger, and 1.97 (0.99 to 3.9) for abnormal grading, respectively]. The c index values for the multivariate models containing GPS, stereophotograph CDR and grading were 0.744, 0.724 and 0.720, respectively. No significant differences were seen among the c indexes for these models ($P > 0.25$ for all comparisons).

Conclusions: HRT 3 GPS values are predictive of development of visual field loss in glaucoma suspects. A multivariate model incorporating GPS along with other clinically relevant variables performed as well as multivariate models containing subjective assessment of the optic disc in predicting conversion. These results suggest that objective optic disc assessment with the HRT could potentially replace subjective stereo-photograph in evaluating risk of development of visual field loss in glaucoma suspect patients.

Keywords: imaging methods (CT, FA, ICG, MRI, OCT, RTA, SLO, ultrasound) • clinical (human) or epidemiologic studies: risk factor assessment • optic disc

© 2007, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Inc., all rights reserved. Permission to republish any abstract or part of an abstract in any form must be obtained in writing from the ARVO Office prior to publication.

[HOME](#) [HELP](#) [FEEDBACK](#) [SUBSCRIPTIONS](#) [ARCHIVE](#) [SEARCH](#)

Apêndice II. Apresentação oral de parte do projeto no congresso da *International Society for Imaging in the Eye (ISIE)* em Fort Lauderdale, Flórida (abstract pode ser encontrado no website do simpósio).

HRT 3 Glaucoma Probability Score, Moorfields Regression Analysis and Stereometric Parameters for Prediction of Visual Field Loss in Glaucoma Suspects

Luciana M. Alencar, MD; Felipe A. Medeiros, MD; Christopher Bowd, PhD; Linda M. Zangwill, PhD; Pamela A. Sample, PhD; Robert N. Weinreb, MD

Affiliation: Hamilton Glaucoma Center, Department of Ophthalmology, University of California San Diego, La Jolla, CA.

Purpose: To evaluate the ability of confocal scanning laser ophthalmoscopy (HRT 3, Heidelberg Engineering) baseline Glaucoma Probability Score (GPS), Moorfields Regression Analysis (MRA) and stereometric parameters for predicting development of visual field loss in glaucoma suspects.

Methods: Two hundred and fifty nine eyes of 259 glaucoma suspects were recruited from the longitudinal Diagnostic Innovations in Glaucoma Study (DIGS). Eligible eyes had standard automated perimetry tests, optic disc stereophotograph and HRT imaging at baseline. Included suspects had suspicious optic disc appearance and/or elevated intraocular pressure (IOP), but normal visual fields. Conversion was defined as development of repeatable abnormal visual fields. The association between baseline GPS, MRA and stereometric parameters with conversion was investigated by Cox regression models. Multivariable models were adjusted for age, IOP, central corneal thickness and pattern standard deviation (PSD).

Results: Fifty-two (20.1%) eyes developed glaucomatous visual field defects during follow-up. In multivariable models, both GPS and MRA results were predictive of conversion. Adjusted hazard ratios (95% CI) were 5.51 (2.59 to 11.71) for an outside normal limits global GPS classification and 2.81 (1.52 to 5.19) for an outside normal limits overall MRA classification. Several stereometric parameters were also significantly associated with development of visual field loss in multivariable models. Adjusted hazard ratios for mean retinal nerve fiber layer thickness (RNFL) and RNFL cross-sectional area were 1.99 (1.23 to 3.10; per 0.1mm thinner) and 1.47 (1.15 to 1.89; per 0.3mm smaller), respectively.

Conclusion: HRT 3 baseline results were predictive of visual field loss in glaucoma suspects. These findings suggest that objective optic disc assessment with the HRT could potentially assist as a predictive tool for estimating the likelihood of a glaucoma suspect patient developing visual field loss.

Disclosure/Support: LM Alencar, none; FA Medeiros, Carl Zeiss (F, R), Heidelberg Engineering (R), C. Bowd, none; LM Zangwill, Heidelberg Engineering (F, R), Carl Zeiss (F); PA Sample, Carl Zeiss (F); RN Weinreb, Heidelberg Engineering (F, R), Carl Zeiss (F, R).

Supported in part by NEI EY08208 (PAS), NEI EY11008 (LMZ), Participant retention incentive grants in the form of glaucoma medication at no cost (Alcon Laboratories Inc., Allergan, Pfizer Inc., SANTEN Inc.).

Apêndice III. Apresentação como pôster de parte do projeto no congresso mundial de glaucoma – *World Glaucoma Congress (WGC)* organizado pela *Association of International Glaucoma Societies (AIGS)* em Cingapura, Cingapura.

ancillary study to the ocular hypertension treatment study. Arch Ophthalmol 2004;122:22-8.
Funding organizations: Sightsavers International; Christoffel Blinden Mission, Fred Hollows Foundation, World Health Organization, Pakistan office.

P165 HRT 3 GLAUCOMA PROBABILITY SCORE, MOORFIELDS REGRESSION ANALYSIS AND STEREOMETRIC PARAMETERS FOR PREDICTION OF VISUAL FIELD LOSS IN GLAUCOMA SUSPECTS

L.M. Alencar, F.A. Medeiros, C. Bowd, L.M. Zangwill, P.A. Sample, R.N. Weinreb
University of California San Diego, LA JOLLA, United States of America

Purpose: Recent studies have shown that measurements from optical imaging instruments can be predictive of the development of repeatable abnormal visual field results in glaucoma suspects. We sought to evaluate the ability of the new operator-independent confocal scanning laser ophthalmoscopy (HRT 3, Heidelberg Engineering) glaucoma probability score (GPS), and compare to the operator-dependent Moorfields regression analysis (MRA) and stereometric parameters, for predicting visual field loss in glaucoma suspects.

Design: Prospective observational cohort study.

Participants and controls: Two hundred and fifty nine eyes of 259 glaucoma suspects were recruited from the longitudinal diagnostic innovations in glaucoma study (DIGS). Eligible eyes had standard automated perimetry tests, optic disc stereophotograph and HRT imaging at baseline. Included suspects had suspicious optic disc appearance and/or elevated intraocular pressure (IOP), but normal visual fields.

Methods: Conversion was defined as development of repeatable abnormal visual fields (pattern standard deviation (PSD) with $p < .05$ and/or a glaucoma hemifield test (GHT) outside normal limits) during follow-up. The association between baseline GPS, MRA and stereometric parameters with conversion was investigated by Cox regression models.

Main outcome measures: Hazard ratios for HRT parameters were obtained from multivariable models adjusted for other known risk factors, i.e., age, IOP, central corneal thickness and PSD.

Results: Fifty-two (20.1%) eyes developed glaucomatous visual field defects during follow-up. In multivariable models, both GPS and MRA results were predictive of conversion. Adjusted hazard ratios (95% CI) were 5.51 (2.59 to 11.71) for an outside normal limits global GPS classification and 2.81 (1.52 to 5.19) for an outside normal limits overall MRA classification. Several stereometric parameters were also significantly associated with development of visual field loss in multivariable models. Adjusted hazard ratios for mean retinal nerve fiber layer thickness (RNLF) and RNLF cross-sectional area were 1.99 (1.23 to 3.10; per 0.1 mm thinner) and 1.47 (1.15 to 1.89; per 0.3 mm² smaller), respectively.

Conclusion: HRT 3 baseline results were predictive of visual field loss in glaucoma suspects. These findings suggest that objective optic disc assessment with the HRT could potentially be used as a predictive tool for estimating the likelihood of a glaucoma suspect patient developing visual field loss.

References:

1. Bowd C, Zangwill LM, et al. Confocal scanning laser ophthalmoscopy classifiers and stereophotograph evaluation for prediction of visual field abnormalities in glaucoma-suspect eyes. IOVS 2004;45: 2255-2262.
2. Mohammadi K, Bowd C, et al. Retinal nerve fiber layer thickness measurements with scanning laser polarimetry predict glaucomatous visual field loss. Amer J Ophthalmol 2004;138: 592-601.
3. Lalezary M, Medeiros FA, et al. Baseline optical coherence tomography predicts the development of glaucomatous change in glaucoma suspects. Amer J Ophthalmol 2006;142: 576-582.
4. Zangwill LM, Weinreb RN, et al. Baseline topographic optic disc measurements are associated with the development of primary open-angle glaucoma: The confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the ocular hypertension treatment study. Arch Ophthalmol 2005;123:1188-97.
5. Gordon MO, Beiser JA, et al. The ocular hypertension treatment study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 2002;120:714-20; discussion 829-30.

6.9.1.2. Clinical examination methods: Computerized image analysis: Laser scanning: Confocal scanning laser polarimetry

P166 THE CORRELATION BETWEEN FUNDUS STEREOSCOPY, VISUAL FIELD, AND SCANNING LASER POLARIMETRY IN EARLY GLAUCOMA

C. Chen
Beijing Tongren Hospital, BEIJING, China

Purpose: To evaluate the results of fundus stereoscopy and scanning laser polarimetry (SLP) in the detection of retinal nerve fiber layer defects (RNLF) in early glaucoma and the correlation between SLP parameters and visual field.

Design: Cross-sectional study.

Participants: 100 eyes of 50 patients with early glaucoma.

Methods: Fundus stereoscopy (Humphrey 2000) and SLP (GDx-CC) were performed on all eyes.

Results: The sensitivity of detecting RNLF by fundus stereoscopy was 50%. The correlation between SLP parameters and visual field was significant ($p < 0.05$).

Conclusion: Fundus stereoscopy and SLP were useful in the detection of RNLF in early glaucoma.

**WORLD GLAUCOMA CONGRESS
ABSTRACTS BOOK**

Apêndice IV. Publicação na revista *Investigative Ophthalmology and Vision Science (IOVS)*.

Comparison of HRT-3 Glaucoma Probability Score and Subjective Stereophotograph Assessment for Prediction of Progression in Glaucoma

Luciana M. Alencar,^{1,2} Christopher Bowd,¹ Robert N. Weinreb,¹ Linda M. Zangwill,¹ Pamela A. Sample,¹ and Felipe A. Medeiros^{1,2}

PURPOSE. To assess whether baseline Glaucoma Probability Score (GPS; HRT-3; Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany) results are predictive of progression in patients with suspected glaucoma. The GPS is a new feature of the confocal scanning laser ophthalmoscope that generates an operator-independent, three-dimensional model of the optic nerve head and gives a score for the probability that this model is consistent with glaucomatous damage.

METHODS. The study included 223 patients with suspected glaucoma during an average follow-up of 63.3 months. Included subjects had a suspect optic disc appearance and/or elevated intraocular pressure, but normal visual fields. Conversion was defined as development of either repeatable abnormal visual fields or glaucomatous deterioration in the appearance of the optic disc during the study period. The association between baseline GPS and conversion was investigated by Cox regression models.

RESULTS. Fifty-four (24.2%) eyes converted. In multivariate models, both higher values of GPS global and subjective stereophotograph assessment (larger cup-disc ratio and glaucomatous grading) were predictive of conversion: adjusted hazard ratios (95% CI): 1.31 (1.15–1.50) per 0.1 higher global GPS, 1.34 (1.12–1.62) per 0.1 higher CDR, and 2.34 (1.22–4.47) for abnormal grading, respectively. No significant differences ($P > 0.05$ for all comparisons) were found between the c -index values (equivalent to area under ROC curve) for the multivariate models (0.732, 0.705, and 0.699, respectively).

CONCLUSIONS. GPS values were predictive of conversion in our population of patients with suspected glaucoma. Further, they performed as well as subjective assessment of the optic disc. These results suggest that GPS could potentially replace stereophotograph as a tool for estimating the likelihood of con-

version to glaucoma. (*Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:1898–1906) DOI:10.1167/iovs.07-0111

Several studies have shown that the appearance of the optic nerve and retinal nerve fiber layer (RNFL) can precede visual field loss in glaucoma.^{1,2} However, optic disc evaluation is subjective, and stereoscopic photographs are not readily obtained in clinical practice. In fact, several research groups have found a low rate of conformance with recommended optic disc examination and documentation practice patterns for glaucoma.^{3–5} In a retrospective review of 395 medical charts, Fremont et al.⁴ found that almost half of the patients with glaucoma did not have a photograph or drawing of the optic nerve head made at the time of their initial evaluation.

Recently, several imaging technologies have become available for structural evaluation of the optic disc and RNFL and to assist in the diagnosis of glaucoma. One of these technologies, confocal scanning laser ophthalmoscopy (CSLO) provides objective measurements of optic disc topography that have been shown to predict progression in those with suspected glaucoma.^{6,7} As part of the ocular hypertension treatment study, Zangwill et al.⁶ showed that CSLO stereometric parameters and the Moorfields regression analysis (MRA) had a significant predictive value in discriminating those ocular hypertensive patients who converted to glaucoma from those who did not.

Previous CSLO measures used for evaluation of optic disc topography have been limited by the need for an examiner to approximate the optic disc margin with a contour line to calculate stereometric parameters and the MRA. This requirement added an undesirable subjectivity to the examination and may have resulted in significant differences in the topographic parameter values obtained by different examiners.⁸ Also, accurate tracing of the contour line optimally requires simultaneous visualization of optic disc photographs,⁹ which obviously decreases the value of CSLO as a replacement method for stereophotographs in the assessment and documentation of the optic disc. To overcome this limitation, a new version of CSLO (HRT-3; Heidelberg Engineering GmbH, Dossenheim, Germany) includes the Glaucoma Probability Score (GPS), an index that is independent of the contour line traced by the examiner. The GPS is based on a three-dimensional model of the entire topographical image and has been shown to discriminate glaucomatous from normal subjects in cross-sectional studies.^{9,10}

The purpose of the present study was to evaluate the ability of the contour-line-independent parameter GPS to predict the development of visual field loss or optic disc deterioration in persons with suspected glaucoma. Further, the predictive ability of this parameter was compared to that of subjective stereophotograph assessment.

METHODS

This was an observational cohort study. Patients in this study participated in a prospective longitudinal study designed to evaluate optic

From the ¹Hamilton Glaucoma Center, Department of Ophthalmology, University of California San Diego, La Jolla, California; and the ²Department of Ophthalmology, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

Supported in part by National Eye Institute Grants EY08208 (PAS) and EY11008 (LMZ) and participant retention incentive grants in the form of glaucoma medication at no cost (Alcon Laboratories Inc., Allergan, Pfizer Inc., and Santen Inc.).

Submitted for publication January 30, 2007; revised May 23, August 26, and November 4, 2007; accepted March 13, 2008.

Disclosure: L.M. Alencar, None; C. Bowd, None; R.N. Weinreb, Heidelberg Engineering (F, R), Carl Zeiss Meditec (F, R); L.M. Zangwill, Heidelberg Engineering (F), Carl Zeiss Meditec (F); P.A. Sample, Carl Zeiss Meditec (F); F.A. Medeiros, Carl Zeiss Meditec (F, R), Heidelberg Engineering (R)

The publication costs of this article were defrayed in part by page charge payment. This article must therefore be marked "advertisement" in accordance with 18 U.S.C. §1734 solely to indicate this fact.

Corresponding author: Felipe A. Medeiros, Hamilton Glaucoma Center, University of California, San Diego, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093-0946; fmedeiros@eyecenter.ucsd.edu.

nerve structure and visual function in glaucoma (DIGS; Diagnostic Innovations in Glaucoma Study) conducted at the Hamilton Glaucoma Center (University of California, San Diego; UCSD). All patients from the DIGS who met the inclusion criteria described below were enrolled in the present study. Informed consent was obtained from all participants. The UCSD Human Subjects Committee approved all protocols and the methods described adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki.

Subjects were defined as having suspected glaucoma according to the clinical examination by two glaucoma specialists (FAM, RNW). Included were those with suspect optic disc appearance (as determined by subjective assessment) and/or elevated intraocular pressure (>21 mm Hg). All subjects had normal and reliable standard automated perimetry (SAP) visual fields at baseline, as defined later in the paper. Eligible subjects were required to have had a visual field examination and optic disc stereophotograph taken close in time to a baseline HRT scan used for evaluation. Baseline was set at the first occurrence of this matching, and the HRT date was used as the baseline date. The average time interval between examinations was 1.4 months (median: 0.6 months, first quartile: 0.2 months, third quartile: 1.7 months). Only subjects with open angles on gonioscopy were included. Subjects were excluded if they presented best-corrected visual acuity less than 20/40, spherical refraction outside ± 5.0 D and/or cylinder correction outside 3.0 D, or any other ocular or systemic disease that could affect the optic nerve or the visual field. One eye of each patient was randomly selected for analysis.

For each eye, central corneal thickness (CCT) was calculated as the average of three measurements obtained during the same visit using an ultrasound pachymeter (Pachette GDH 500; DGH Technology, Inc, Philadelphia, PA).

Standard Automated Perimetry

Only patients with normal and reliable visual fields on the baseline were included. Standard automated perimetry (SAP) visual fields were obtained using either 24-2 Full Threshold or Swedish Interactive Thresholding Algorithm (SITA) (Humphrey Field Analyzer; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) strategies. Only tests with reliable results ($\leq 33\%$ fixation losses, false positives, and false negatives) were included.

Glaucomatous conversion by visual field was defined as the development of three consecutive abnormal examinations during follow-up, or two consecutive when these were the last examination results available during follow-up. An abnormal result followed by a normal one was not considered conversion. An abnormal visual field was defined as a pattern standard deviation (PSD) with $P < 0.05$ and/or a glaucoma hemifield test (GHT; Humphrey Perimeter; Carl Zeiss Meditec, Inc., Oberkochen, Germany) with results outside normal limits. Two experienced glaucoma specialists verified that the visual field defects were consistent with glaucoma.

Stereophotograph Grading

Simultaneous stereoscopic optic disc photographs (TRC-S5; Topcon Instrument Corp of America, Paramus, NJ) were reviewed with a stereoscopic viewer (Pentax Stereo Viewer II; Asahi Optical Co., Tokyo, Japan). Baseline stereophotographs were evaluated by two masked, experienced graders and classified as glaucomatous or normal. Glaucomatous optic disc appearance was defined based on the presence of neuroretinal rim thinning, excavation, notching, or characteristic retinal nerve fiber layer defects. Vertical cup-to-disc ratio (CDR) was assessed by visually estimating the CDR based on the contour of the cup. The average value between examiners was calculated and used for analysis. For progression assessment, each patient's most recent stereophotograph was compared with the baseline one. Each grader was masked to the temporal sequence of the photographs. Definition of change was based on focal or diffuse thinning of the neuroretinal rim, increased excavation, and the appearance or enlargement of RNFL defects.

Prediction of Progression in Suspected Glaucoma 1899

Discrepancies between the two graders were resolved either by consensus or by adjudication of a third experienced grader. Only photographs with adequate quality were included. From an initial group of 310 patients who fulfilled inclusion criteria, 5 (2%) subjects had poor-quality photographs at baseline, and 29 (9%) did not have follow-up stereophotographs to assess progression and were excluded from further analysis.

Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy

CSLO images were acquired using either the HRT-I or -II (Heidelberg Engineering, GmbH) and analyzed on each respective machine, using HRT-5 software. Further details on these instruments have been described previously.¹¹⁻¹³ Only 15° images were used. For each patient, three topographical images were obtained and then combined and automatically aligned to make a single mean topography used for analysis. Magnification errors were corrected using patients' corneal curvature measurements. Good-quality images required a focused reflectance image with a standard deviation not greater than 50 μm and centered GPS analysis. From an initial group of 310 patients who fulfilled inclusion criteria, 15 (5%) were excluded because the 15° HRT baseline image could not be retrieved, 26 (8%) were excluded after quality control of the HRT mean image, 4 (1%) were excluded because the HRT was not able to run the GPS analysis, and 11 (4%) were excluded as a result of highly off centered analysis of the GPS algorithm.

The GPS is obtained using a new automated analysis independent of either contour line tracing or a reference plane. The software analyzes the optic disc and parapapillary retina topography and builds a three-dimensional (3-D) model using five shape-based measures: cup size, cup depth, and rim steepness (referring to the optic disc) and vertical (superior to inferior) and horizontal (nasal to temporal) parapapillary nerve fiber layer curvatures. The values of the parameters are then fed into a machine-learning classifier analysis, a relevance vector machine (RVM), which compares the patient's results to previously defined healthy and glaucomatous models. Glaucomatous eyes usually present with flatter RNFL curvature and increased cup size, depth, and slope (rim steepness). The final GPS is the probability that the model has structural differences from the normal model that are compatible with glaucomatous damage. The higher the GPS, the more similar it is to the glaucoma model.

GPS results were obtained for the global region, as well as for six predefined sectors (with 0° as temporal): temporal superior (45°–90°), nasal superior (91°–135°), nasal (136°–225°), nasal inferior (226°–270°), temporal inferior (271°–315°), and temporal (316°–44°).

Follow-up and Definition of Study Endpoints

Conversion to glaucoma in this study was defined by either visual field test results or optic disc stereophotograph evaluation, whichever came first. Eyes in which a confirmed visual field defect developed or optic disc deterioration on stereophotographs were referred to as converters.

For converters, follow-up time was defined as the time between the HRT baseline visit and the date of the first abnormal visual field result or the first optic disc stereophotograph showing deterioration (the study endpoint). For nonconverters in both visual field and optic disc evaluation, follow-up time was defined as the time between the HRT baseline visit and date of last available visual field test result or stereophotograph on DIGS, whichever came first. During follow-up time, each patient was treated at the discretion of the attending ophthalmologist.

Statistical Analysis

The primary purpose of the study was to determine whether the baseline GPS is predictive of progression. Other variables analyzed as potential risk factors were age, baseline IOP, CCT, and the baseline SAP visual field index PSD. Hazard ratios (HRs) for the association between GPS parameters and the development of a documented progression were obtained by Cox proportional hazards models. We report HRs from univariate models, which do not adjust for the presence of other factors, as well as adjusted HRs from multivariate Cox proportional

hazards models. For the multivariate models, we report hazard ratios after adjustment for age, baseline IOP, CCT, and SAP PSD. These variables have been reported to be significantly associated with the risk of development of glaucomatous visual field loss or optic disc deterioration among patients with ocular hypertension or suspected glaucoma.¹⁴⁻¹⁶

We also evaluated the ability of subjective stereophotograph evaluation (grading and vertical cup/disc ratio) in predicting the development of progression. Univariate hazard ratios were reported for stereophotograph grading (glaucoma versus normal) as well as for vertical CDR. Adjusted HRs were also reported for these variables after adjustment for age, baseline IOP, CCT, and SAP PSD.

As the magnitude of a hazard ratio for a particular variable depends on its unit of measurement, a direct comparison of HRs would be an inappropriate way of comparing the predictive abilities of GPS and stereophotograph assessment. For this purpose, we used the *c*-index, as suggested by Harrell.¹⁷ The *c*-index is similar to the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve and is frequently used to evaluate the discriminating ability of predictive models in survival data. It is calculated as the proportion of all usable subject pairs in which the predictions and outcomes are concordant. If the predicted survival time is larger for the subject who actually survived longer, the predictions of the pair are concordant with the outcomes. In predicting the time to an event, *c* is calculated by including all possible pairs of subjects, at least one of whom has experienced the event (viz., progression). Two subjects' survival times cannot be ordered if both subjects are censored or if one has failed and the follow-up time of the other is less than the failure time of the first.¹⁸ A *c*-index of 0.5 indicates random predictions, whereas 1.0 indicates perfect prediction. The *c*-index was calculated for multivariate models, including GPS, and adjusting for age, baseline IOP, CCT, and SAP PSD, as well as for multivariate models including stereophotograph parameters and adjusting for the same variables. Therefore, each multivariate model contained the combination of an optic disc parameter (objective versus subjective) plus other variables previously identified as significantly associated with the risk of the development of glaucoma. To test for the significance of the difference in discrimination between two models, we used the *rcorr.cens* function from Harrell's Hmisc/Design library.¹⁷ This computes U statistics for testing whether the predictions of one model are more concordant with actual observations than those of another model.

To adjust for potentially confounding effects of treatment, these analyses were also performed incorporating treatment as a time-dependent covariate.

Statistical analyses were performed with commercial software packages (SPSS, ver. 15.0; SPSS, Chicago, IL; Stata, ver. 9.0; StataCorp,

College Station, TX; and S-PLUS ver. 6.0; Insightful Corp., Seattle, WA). The α level (type I error) was set at 0.05.

RESULTS

Two hundred and twenty-three eyes of 223 patients with suspected glaucoma were included. Table 1 shows baseline demographic and clinical characteristics of the patients included in the study. Fifty-four eyes (24.2%) showed conversion during the follow-up. Of these, 13 (24%) showed progression based first on development of optic disc changes, 32 (59.3%) based first on progressive visual field loss, and 9 (16.7%) based on both optic disc and visual field changes concomitantly. For the 41 patients whose endpoint was determined by VF change, 33 had 3 consecutive abnormal examination results, and 8 had only two repeatable abnormal visual fields, which were the last available examinations during follow-up. None of these eight cases showed progression by stereophotographs during the study period. Exclusion of these eight converters did not change the results of the study. Therefore, we report only analyses including the full group. Mean follow-up time until conversion was 53.1 ± 31.0 months (median 47.7 months; range, 11.4–132.9 months). Mean follow-up time for nonconverters was 66.6 ± 38.7 months (median 59.0 months; range, 6.5–156.1 months). Figure 1 illustrates the Kaplan-Meier estimated cumulative probability of development of visual field loss or optic disc changes during the study. At 5 years of follow-up, the overall cumulative probability of conversion was 21%.

Table 2 shows univariate HRs with 95% CI for each putative predictive factor for conversion. In univariate analyses, both global and sectoral GPS results were significantly associated with progression, with HRs ranging from 1.29 (temporal superior and temporal inferior) to 1.31 (global, temporal, and nasal inferior). A 0.1 larger global GPS was associated with a 31% increase in the risk of progression (HR: 1.31 per 0.1 higher; 95% CI: 1.16–1.47; $P < 0.001$).

HRs were also assessed for GPS parameters classified according to the manufacturer's suggested cutoffs for global and sectoral analyses, and for the final classification provided on the HRT 3.0 printout (Table 3). According to these cutoffs, GPS results between 0 and 0.27 are classified as within normal limits, between 0.28 and 0.64 as borderline, and between 0.65 and 1.0 as outside normal limits. The final classification provided is outside normal limits if any sector or if the global

TABLE 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of Study Patients

	All (<i>n</i> = 223)	Converters (<i>n</i> = 54)	Nonconverters (<i>n</i> = 169)
Age (y)	59.0 ± 12.7	63.7 ± 11.6	57.5 ± 12.7
IOP (mm Hg)	22.5 ± 5.7	21.7 ± 5.6	22.8 ± 5.7
CCT (μm)	565 ± 38	548 ± 39	570 ± 36
PSD (dB)	1.94 ± 0.68	2.32 ± 0.84	1.82 ± 0.56
Vertical cup/disc ratio	0.59 ± 0.19	0.68 ± 0.17	0.56 ± 0.18
Glaucomatous grading, <i>n</i> (%)	113 (50)	40 (73)	73 (43)
History of high IOP, <i>n</i> (%) [*]	191 (85)	49 (89)	142 (84)
GPS global	0.34 ± 0.23	0.43 ± 0.24	0.31 ± 0.21
GPS temporal	0.34 ± 0.23	0.44 ± 0.25	0.31 ± 0.21
GPS temporal superior	0.31 ± 0.22	0.41 ± 0.24	0.28 ± 0.21
GPS temporal inferior	0.34 ± 0.23	0.45 ± 0.24	0.31 ± 0.22
GPS nasal	0.33 ± 0.23	0.43 ± 0.25	0.30 ± 0.21
GPS nasal superior	0.31 ± 0.22	0.40 ± 0.24	0.28 ± 0.20
GPS nasal inferior	0.32 ± 0.22	0.42 ± 0.24	0.29 ± 0.21

Converters are patients who experienced development of either visual field loss or optic disc deterioration, and nonconverters are those who did not. Data are the mean ± SD, unless otherwise stated.

^{*} IOP ≥ 21 mm Hg.

FIGURE 1. Cumulative probability (Kaplan-Meier survival curve) of development of visual field loss or optic disc deterioration during the study.

assessment is flagged as outside normal limits. Using the within normal limits result as the reference category, an outside normal limits result on the GPS final classification had a univariate HR of 4.70 (95% CI: 2.27–9.75; $P < 0.001$), and a borderline classification had a univariate HR of 2.00 (95% CI: 1.02–3.94; $P = 0.044$). Figure 2 shows the cumulative probability (Kaplan-Meier survival curves) for development of visual field loss or optic disc changes according to the categorization suggested by the manufacturer for the final classification ($P < 0.001$, log rank test).

A glaucomatous grading on the baseline stereophotograph was also significantly associated with progression (HR: 3.08; 95% CI: 1.69–5.61; $P < 0.001$). Figure 3 shows the cumulative

probability (Kaplan-Meier survival curves) for development of visual field loss or optic disc changes according to the categorization used for stereophotograph grading. For vertical cup/disc ratio, the univariate HR was 1.41 per 0.1 larger (95% CI: 1.19–1.67; $P < 0.001$).

When multivariate models were constructed adjusting for age, baseline IOP, CCT and SAP PSD, the GPS global, and sectoral values were still significantly associated with increased risk of progression to glaucoma, with adjusted HRs ranging from 1.29–1.32 for continuous variables (Table 2). Each 0.1 larger value of Global GPS was associated with a 31% increase in the risk of converting to glaucoma (adjusted HR: 1.31; 95% CI: 1.15–1.50; $P < 0.001$). The adjusted HRs for outside normal

TABLE 2. Univariate and Multivariate HRs with 95% CIs for the Development of Visual Field Loss or Optic Disc Deterioration

	Univariate		Multivariate		c-Index
	HR	95% CI	HR	95% CI	
Age (per decade)	1.53*	1.19–1.98	—	—	—
CCT (per 40 μ m thinner)	1.73*	1.29–2.33	—	—	—
PSD (per 0.2 larger)	1.08*	1.03–1.13	—	—	—
IOP (per 1 mm Hg higher)	0.98	0.93–1.03	—	—	—
CDR (per 0.1 larger)	1.41*	1.19–1.67	1.34*	1.12–1.62	0.705
Photograph grading (glaucomatous)	3.08*	1.69–5.61	2.34*	1.22–4.47	0.699
GPS (per 0.1 higher)					
Global	1.31*	1.16–1.47	1.31*	1.15–1.50	0.732
Temporal	1.31*	1.17–1.47	1.32*	1.15–1.50	0.732
Temporal superior	1.29*	1.16–1.44	1.29*	1.14–1.46	0.739
Temporal inferior	1.29*	1.15–1.44	1.29*	1.13–1.46	0.731
Nasal	1.30*	1.16–1.46	1.30*	1.14–1.48	0.733
Nasal superior	1.30*	1.16–1.46	1.30*	1.14–1.49	0.733
Nasal inferior	1.31*	1.17–1.48	1.32*	1.15–1.51	0.727

The c-index is given for each multivariate model, adjusted for age, baseline IOP, CCT, and PSD, CDR, cup-to-disc ratio.

* Significant at $P < 0.05$.

TABLE 3. Univariate and Multivariate HR with 95% CI for the Development of Visual Field Loss or Optic Disc Deterioration

	Univariate		Multivariate	
	HR	95% CI	HR	95% CI
GPS (outside vs. within normal limits)				
Final	4.70*	2.27-9.75	4.90*	2.21-10.87
Global	6.89*	3.18-14.95	7.00*	3.09-15.88
Temporal	5.19*	2.49-10.81	5.43*	2.50-11.80
Temporal superior	4.18*	1.93-9.06	4.08*	1.77-9.41
Temporal inferior	5.00*	2.29-10.88	4.80*	2.06-11.19
Nasal	4.88*	2.31-10.31	5.03*	2.28-11.13
Nasal superior	5.04*	2.35-10.79	4.79*	2.09-10.98
Nasal inferior	4.91*	2.24-10.75	4.83*	2.03-11.52

Data are GPS parameters, categorized according to manufacturer-suggested cutoffs. Multivariate models adjust for age, baseline IOP, CCT, and PSD.

* Significant at $P < 0.05$.

limits results (using manufacturer suggested cutoffs) are presented in Table 3. An outside normal limits result on GPS final classification had an adjusted HR of 4.90 (95% CI: 2.21-10.87; $P < 0.001$). In multivariate models with adjustment for the same variables, adjusted HRs for subjective stereophotograph assessment were 2.34 (95% CI: 1.22-4.47; $P = 0.010$) for a grade indicating glaucoma and 1.34 (95% CI: 1.12-1.62; $P = 0.002$) for a 0.1 higher vertical cup-disc ratio.

The c -index was used to evaluate the predictive abilities of the multivariate models (Table 2). Models containing global or sectoral GPS results had very similar c -index values. The c -index for the multivariate model containing GPS global was 0.732. For the multivariate model containing stereophotograph grading (glaucoma versus normal), the c -index was 0.699, whereas it was 0.705 for the multivariate model containing vertical cup-disc ratio. There were no statistically significant differ-

ences in the predictive abilities of multivariate models containing GPS global results, stereophotograph CDR, or stereophotograph grading ($P > 0.05$ for all comparisons). Similar results were found when analyses were repeated using treatment as a time-dependent covariate.

Spatial agreement between visual field loss and GPS abnormalities was evaluated for those who developed a repeatable abnormal visual field. Twenty-four subjects presented an inferior visual field defect at conversion. Of these, there were 6 with an outside normal limits classification for GPS global analysis and 6 for temporal, 5 for nasal, 10 for inferior (inferior temporal and inferior nasal), and 10 for superior (superior temporal and superior nasal) visual field defects. Thirty-two subjects presented a superior visual field defect at conversion (10 had loss in both hemispheres). Of these, there were 8 with an outside normal limits classification for GPS global analysis and 9 for temporal, 9 for nasal, 14 for inferior (inferior temporal and inferior nasal), and 12 for superior (superior temporal and superior nasal) visual field defects. In several cases, there was more than one sector outside normal limits, and there was also an overlap of subjects with superior and inferior visual field defects.

Table 4 shows the HRs for the association of each variable and progression as assessed by stereophotograph evaluation and by visual fields separately. When stereophotographs were used as the only endpoint, only CCT and stereophotograph assessment at baseline were significantly associated with the risk of progression. It is important to note, however, that the low number of patients who converted by stereophotograph during follow-up did not allow precise estimation of HRs in this analysis, and the CIs were considerably larger than in the complete analysis. When only consecutive abnormal visual fields were considered as the endpoint, results were similar to those of the complete analysis.

Figure 4 shows Venn diagrams illustrating the agreement between categorical GPS final classification and stereophotograph grading in converters and nonconverters.

FIGURE 2. Cumulative probability (Kaplan-Meier survival curve) of development of visual field loss or optic disc deterioration in patients with suspected glaucoma according to the baseline final classification of the GPS.

FIGURE 3. Cumulative probability (Kaplan-Meier survival curve) of development of visual field loss or optic disc deterioration in patients with suspected glaucoma according to the baseline grading of optic disc stereophotographs.

DISCUSSION

In this study, objective optic nerve head assessment with the HRT parameter GPS was predictive of future progression in patients with suspected glaucoma. Subjects with higher scores at baseline had a greater risk of disease progression during the follow-up period. In addition, GPS results performed similarly

to expert stereophotograph evaluation in predicting which patients would have glaucoma develop during the follow-up. These findings suggest that objective optic disc analysis using the GPS could replace subjective stereophotograph evaluation in risk assessment of patients with suspected glaucoma.

After adjustment for other potential risk factors, each 0.1 increase in the GPS global score was associated with a 31% higher risk of reaching the study endpoint. No significant improvement in predictive ability was noted when GPS results in the six predefined sectors were considered. When manufacturer's suggested cutoffs were used, an outside normal limits result on the GPS final classification was associated with an approximately fivefold higher risk of glaucoma, compared to a within normal limits result. For example, at 5 years of follow-up, the probability of conversion was 11% for those with within normal limits baseline GPS final classification, compared with 25% for those with borderline GPS and 45% for those with results outside normal limits.

Several investigators have previously evaluated the ability of HRT parameters to predict development of visual field defects or optic disc deterioration in patients with suspected glaucoma. Bowd et al.⁷ demonstrated that HRT II MRA results and machine learning classifiers developed using stereometric parameters were able to detect abnormalities in optic disc topography before the development of visual field loss. Zangwill et al.⁸ showed that several baseline HRT topographic measurements, alone or in combination with baseline clinical and demographic factors, were significantly associated with the development of glaucoma among participants with ocular hypertension in the Ocular Hypertension Study (OHTS), suggesting that this instrument could be a useful predictive tool in this population. All HRT parameters included in these studies, however, required tracing of a contour line outlining the optic disc margin for their calculation. Although the HRT has been developed to provide objective measurements of optic disc topography, the contour line requirement still imposes limitations on the objectivity and accuracy of this test. In fact,

TABLE 4. HRs for the Association of Each Explanatory Variable and Glaucoma Progression

	Stereophotographs		Visual Fields	
	HR	95% CI	HR	95% CI
Univariate				
Age (per decade)	0.95	0.68–1.34	1.69*	1.26–2.27
CCT (per 40 μ m thinner)	1.95*	1.22–3.12	1.89*	1.37–2.62
PSD (per 0.2 larger)	1.02	0.92–1.12	1.11*	1.05–1.16
IOP (per 1 mm Hg higher)	1.00	0.93–1.09	0.97	0.92–1.02
CDR (per 0.1 higher)	1.70*	1.26–2.29	1.38*	1.15–1.65
Photograph grading (glaucomatous)	10.76*	2.51–46.09	2.93*	1.55–5.52
GPS global (per 0.1 higher)	1.12	0.93–1.35	1.34*	1.18–1.51
Multivariate				
CDR (per 0.1 higher)	1.76*	1.26–2.44	1.24*	1.02–1.52
Photograph grading (glaucomatous)	11.45*	2.56–51.16	1.88	0.93–3.79
GPS global (per 0.1 higher)	1.14	0.93–1.41	1.31*	1.13–1.51

Variables were assessed separately by changes on the stereophotographs and development of abnormal visual fields.

* Statistically significant ($P < 0.05$).

FIGURE 4. Venn diagram showing agreement between the GPS final classification and the stereophotograph grading at baseline for converters and nonconverters.

improper contour line drawing is recognized as a frequent source of error and misinterpretation of HRT exams.⁸ With the development of the GPS analysis, these limitations have been largely overcome. GPS calculations are independent of contour-line tracing and do not rely on a reference plane. Therefore, use of the GPS parameter removes the subjectivity that would be added by relying on contour line tracing performed by an examiner. To our knowledge, the present study is the first to demonstrate that the GPS parameters are also significantly predictive of conversion in patients with suspected glaucoma.

We also compared the performance of the GPS to that of subjective expert stereophotograph assessment for predicting which patients would have glaucoma develop during follow-up. Both methods had similar ability to discriminate converters from nonconverters, as assessed by the *c*-index. For the multivariate model containing GPS global, age, baseline IOP, CCT, and SAP PSD, the *c*-index was 0.732. A *c*-index of 0.73 indicates that, in approximately 73% of the cases, the model allocated a higher predicted probability for a subject who actually converted than for a subject who did not. For multivariate models containing stereophotograph grading and vertical cup-disc ratio, corresponding values were 0.699 and 0.705. It is interesting to note that the *c*-indexes for the multivariate models reported in our study are similar to those reported in other studies conducted to evaluate predictive models to estimate risk of glaucoma. Medeiros et al.¹⁹ found *c*-indexes from 0.68 to

0.73 when predictive models derived from the OHTS were applied to estimate risk of conversion to glaucoma in a group of 126 ocular hypertensive patients followed for approximately 8 years. Similarly, a predictive model developed from combined results of the OHTS and the European Glaucoma Prevention Study (EGPS) had a *c*-index of 0.74 for discriminating ocular hypertensive subjects who converted to glaucoma from those who did not.²⁰

Several cross-sectional studies have previously compared the performances of objective structural assessment by imaging instruments and subjective stereophotograph evaluation. Girkin et al.²¹ and DeLeón-Ortega et al.²² showed that subjective stereophotograph assessment outperformed HRT parameters in discriminating patients with glaucomatous visual field loss from normal subjects. Both studies, however, are limited by their cross-sectional design and lack of a reference standard that was completely independent of the tests being evaluated. Although visual fields were reported to be the main test used to classify patients in both studies, it is very likely that clinical examination of the optic disc was used at some point to classify participants, due to the cross-sectional design and glaucoma clinic-based samples in the studies. The appearance of the optic disc on clinical examination is more likely to be related to its appearance on stereophotographs than to results of imaging instruments, and this tendency could introduce a bias in favor of stereophotograph assessment. Also, although diagnostic accuracy measures obtained from the studies just mentioned are useful in providing an initial evaluation of the ability of these tests to detect glaucomatous damage, it is clear that in clinical practice a clinician does not need an imaging test just to help differentiate a patient with repeatable glaucomatous visual field loss from a healthy subject without suspect findings. In fact, clinicians are most interested in the ability of the test to diagnose or predict damage in patients with suspected disease who do not show any clear abnormality such as repeatable visual field loss.²³ The longitudinal design used in our study largely overcomes these limitations when imaging instruments and stereophotographs are compared.

Our study has limitations. Patients were not randomized for treatment or no treatment, and the decision as to whether to initiate treatment might have been based on disc assessment results and other risk factors. It is possible that patients with more risk factors or a more suspect appearance of the optic disc were the ones who received treatment during follow-up. It might be argued that these patients would be less likely to progress—a situation that would underestimate the true predictive value of baseline optic disc evaluation for conversion to glaucoma. However, this probably would affect the predictive ability of both methods of optic disc assessment evaluated in our study. Further, when treatment was included as a time-dependent covariate, no significant differences were seen on the results. It must be emphasized that stereophotographs in our study were obtained by specialized personnel and evaluated by highly trained individuals from a reading center, blinded to chronological order. Such expertise is unlikely to be available to most eye care providers, and thus the performance of subjective assessment of optic disc morphology was probably overstated.

It is known that, in a considerable number of patients, damage to the optic nerve head occurs despite any evidence of functional loss.^{1,2} Therefore, structural and functional assessments were used to define conversion in our study. When we performed separate analyses using stereophotographs or visual fields as endpoints, significant differences were observed on the predictive abilities of the baseline variables. It is noteworthy that baseline stereophotograph assessment seemed to perform better than GPS when stereophotographs were used as the only endpoint. This, however, may reflect a bias of using

the same method as the predictive variable and for determination of the endpoint, which likely resulted in overestimation of the predictive ability of stereophotograph assessment. Also, the relatively small number of patients in whom conversion was identified by stereophotograph resulted in large CIs and less precise estimates of the predictive abilities of the baseline variables. Therefore, it is likely that a more fair comparison of the predictive abilities of GPS and stereophotographs was obtained in the analysis that used visual fields as the endpoint measure.

It also might be argued that some patients included in our study already had glaucomatous optic neuropathy (GON) at baseline and therefore would not truly have suspected disease. However, the primary purpose of the study was to assess the predictive performance of an objective method of structural assessment, the HRT GPS parameter, without relying on subjective assessment of optic disc morphology. To accomplish this, it was necessary to define the inclusion criteria based solely on visual fields. Although the inclusion of subjects with GON at baseline could overestimate the predictive ability of GPS, the design of our study replicates the clinical situation in which this technology is used to replace subjective assessment of the optic disc for evaluation of the risk of development of glaucoma. It is also important to emphasize that, although an outside normal limits result on the GPS was associated with increased likelihood of progression to visual field loss or optic disc damage, most of the subjects with GPS outside normal limits did not reach the endpoint during the study period. For example, for final GPS classification, 41 (18%) of all patients had an outside normal limits result at baseline. Of these, 17 (42%) had conversion to glaucoma and 24 (58%) did not. Further follow-up will be necessary to ascertain whether these patients will have visual field damage in the future or whether these were false-positive results.

Although stereophotograph assessment and GPS were found to have similar predictive abilities in our study, their agreement was only fair. As these two methods use different techniques to measure different aspects of the optic disc and RNFL, the low agreement is not surprising. Stereophotograph evaluation relies on subjective assessment by graders, which takes into account several features of the optic nerve that would not be evaluated by the GPS, such as presence of hemorrhages, parapapillary atrophy, and localized RNFL defects. On the other hand, GPS analysis is an objective method, and its classification relies on cutoffs to achieve predetermined specificity levels according to a comparison to a normative database. Further, the GPS was originally designed as a global parameter, and modifications to evaluate sectoral optic nerve damage included division of the optic nerve head by sectors. However, only two of the original five parameters are provided in sectors—rim steepness and cup size—whereas cup depth and vertical and horizontal nerve fiber layer curvatures are only given as global measurements. Therefore, the sectoral parameters do not incorporate information about localized damage to the RNFL or localized changes in cup depth. The inability to measure local damage may also explain, at least in part, the weak relationship between the abnormal GPS sector and the subsequent area of VF loss found in our study. In fact, the performance of sectoral parameters has not been demonstrated to be superior to that of GPS global for detection of glaucomatous damage.²⁴

In conclusion, the results of our study demonstrate that the HRT parameter GPS is able to predict development of glaucomatous field loss or optic disc deterioration in patients with suspected glaucoma. Further, they demonstrate that GPS analysis has predictive ability similar to that of subjective stereophotograph assessment by glaucoma experts. These findings suggest that objective assessment of the optic disc topography

using the HRT GPS technology has the potential to replace subjective optic disc evaluation as a predictive tool for estimating the likelihood of conversion in a patient with suspected glaucoma.

References

1. Tuulonen A, Airaksinen PJ. Initial glaucomatous optic disk and retinal nerve fiber layer abnormalities and their progression. *Am J Ophthalmol.* 1991;111:485–490.
2. Johnson CA, Sample PA, Zangwill LM, et al. Structure and function evaluation (SAFE): II. Comparison of optic disk and visual field characteristics. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:148–154.
3. Hertzog LH, Albrecht KG, LaBree L, Lee PP. Glaucoma care and conformance with preferred practice patterns: examination of the private, community-based ophthalmologist. *Ophthalmology.* 1996;103:1009–1013.
4. Fremont AM, Lee PP, Mangione CM, et al. Patterns of care for open-angle glaucoma in managed care. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:777–783.
5. Shingleton BJ, Crandall A, Johnstone M, Robin A, Brown R. Medical treatment patterns of ASCRS members for primary open-angle glaucoma: 1998 survey. *J Cataract Refract Surg.* 1999;25:118–127.
6. Zangwill LM, Weinreb RN, Beiser JA, et al. Baseline topographic optic disc measurements are associated with the development of primary open-angle glaucoma: the Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy Ancillary Study to the Ocular Hypertension Treatment Study. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:1188–1197.
7. Bowd C, Zangwill LM, Medeiros FA, et al. Confocal scanning laser ophthalmoscopy classifiers and stereophotograph evaluation for prediction of visual field abnormalities in glaucoma-suspect eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:2255–2262.
8. Iester M, Mikelberg FS, Courtright P, et al. Interobserver variability of optic disk variables measured by confocal scanning laser tomography. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:57–62.
9. Burgansky-Eliash Z, Wollstein G, Bilnick RA, Ishikawa H, Kagemann L, Schuman JS. Glaucoma detection with the Heidelberg retina tomograph 3. *Ophthalmology.* 2007;114:466–471.
10. Coops A, Henson DB, Kwartz AJ, Artes PH. Automated analysis of heidelberg retina tomograph optic disc images by glaucoma probability score. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:5348–5355.
11. Cioffi GA, Robin AL, Eastman RD, Perell HF, Sarfarazi FA, Kelman SE. Confocal laser scanning ophthalmoscope: reproducibility of optic nerve head topographic measurements with the confocal laser scanning ophthalmoscope. *Ophthalmology.* 1993;100:57–62.
12. Weinreb RN. Laser scanning tomography to diagnose and monitor glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 1993;4:3–6.
13. Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology.* 1998;105:1557–1563.
14. Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM, Bowd C, Aihara M, Weinreb RN. Corneal thickness as a risk factor for visual field loss in patients with preperimetric glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:805–813.
15. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:714–720, discussion 829–30.
16. Miglior S, Pfeiffer N, Torri V, Zeyen T, Cunha-Vaz J, Adamsons I. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology.* 2007;114:3–9.
17. Harrell FE Jr. *Regression Modelling Strategies with Applications to Linear Models, Logistic Regression and Survival Analysis.* New York: Springer, 2001.
18. D'Agostino RB, Nam BH. Evaluation of the performance of survival analysis models: discrimination and calibration measures. In: Balakrishnan N, Rao CR, eds. *Handbook of Statistics.* Vol. 23. Amsterdam: Elsevier, 2004.

19. Medeiros FA, Weinreb RN, Sample PA, et al. Validation of a predictive model to estimate the risk of conversion from ocular hypertension to glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:1351-1360.
20. Gordon MO, Torri V, Miglior S, et al. Validated prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2007;114:10-19.
21. Girkin CA, DeLeón-Ortega JE, Xie A, McGwin G, Arthur SN, Monheit BE. Comparison of the Moorfields classification using confocal scanning laser ophthalmoscopy and subjective optic disc classification in detecting glaucoma in blacks and whites. *Ophthalmology*. 2006;113:2144-2149.
22. DeLeón-Ortega JE, Arthur SN, McGwin G Jr, Xie A, Monheit BE, Girkin CA. Discrimination between glaucomatous and nonglaucomatous eyes using quantitative imaging devices and subjective optic nerve head assessment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:3374-3380.
23. Medeiros FA, Ng D, Zangwill LM, Sample PA, Bowd C, Weinreb RN. The effects of study design and spectrum bias on the evaluation of diagnostic accuracy of confocal scanning laser ophthalmoscopy in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:214-222.
24. Swindale NV, Stjepanovic G, Chin A, Mikelberg FS. Automated analysis of normal and glaucomatous optic nerve head topography images. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:1730-1742.