Renato Antunes Schiave Germano

**Avaliação da acurácia, reprodutibilidade e rapidez do
Glaucoma Staging Application (GSA) na classificação das
alterações campimétricas no 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. Remo Susanna Júnior

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão
original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo
2019

Renato Antunes Schiave Germano

**Avaliação da acurácia, reprodutibilidade e rapidez do
Glaucoma Staging Application (GSA) na classificação das
alterações campimétricas no 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. Remo Susanna Júnior

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão
original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo
2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Germano, Renato Antunes Schiave

Avaliação da acurácia, reprodutibilidade e
rapidez do Glaucoma Staging Application (GSA) na
classificação das alterações campimétricas no glaucoma
/ Renato Antunes Schiave Germano. -- São Paulo,
2019.

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

Programa de Oftalmologia.

Orientador: Remo Susanna Junior.

Descritores: 1.Glaucoma 2.Testes de campo visual
3.Validação de programas de computador 4.Progressão
da doença 5.Reprodutibilidade dos testes

USP/FM/DBD-412/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

A **Deus**, pela vida, e por tudo o que ela me proporciona.

Ao meu pai, **Jorge Estéfano Germano**, meu exemplo de vida. Por me mostrar diariamente o caminho correto a seguir; por preservar e transmitir a bondade e a pureza espiritual; pelas orientações que me deu durante os períodos mais importantes de minha formação pessoal e profissional, que me levaram a ser quem sou hoje.

À minha mãe, **Silene Maria Schiave Germano**, pelo amor incondicional e carinho; por saber que sempre estará de braços e sorriso aberto para me receber; por ser a base da nossa família.

Aos meus irmãos, **Flávio Augusto Schiave Germano** e **Caroline Schiave Germano**, pela amizade, respeito e o privilégio de podermos crescer e conviver juntos.

À minha noiva, **Mariana Dabus**, pelo amor, companheirismo e suporte; por ser a mulher da minha vida.

Aos **pacientes**, que indiretamente participaram deste estudo através de seus exames de campo visual, meus sinceros agradecimentos e profundo respeito.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor **Remo Susanna Júnior**, meu amigo e mentor, pelo privilégio da convivência e oportunidade de aprendizado. Por se importar pela ética e ter princípios que tanto admiro. Pela dedicação profissional, ao ensino e à pesquisa, além do sentimento de liderança que transmite e incentiva os mais novos; por me guiar na vida acadêmica e, por fim, pela orientação desta tese.

Ao doutor **Marcelo Hatanaka**, pela amizade, inspiração e oportunidade profissional. Por me confiar trabalhar ao seu lado no Hospital das Clínicas da USP.

A secretária **Regina Ferreira de Almeida**, pelo imenso apoio ao longo dos anos de pós-graduação, dedicação, paciência e amizade.

Ao **CNPq** pela concessão da bolsa do Programa de Doutorado Processo nº 146747/2016-0.

A **Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**, que me acolheu desde meu primeiro ano de faculdade e tem me aberto todas as portas da vida profissional. Agradeço minha formação em Medicina e Oftalmologia, além do crescimento pessoal.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos períodos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 OBJETIVOS.....	17
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	19
3.1 Sobre o USP-GVFSS.....	19
3.1.1 Valores de VFI para cada estágio da lesão perimétrica glaucomatosa	20
3.1.2 Localização do defeito.....	23
3.2 A Classificação USP-GVFSS.....	23
3.2.1 Seção A: Gravidade baseada no VFI.....	23
3.2.2 Seção B: Localização do defeito	24
3.2.3 Seção C: Extensão topográfica do defeito.....	24
3.2.3.1 Conexão com a mancha cega.....	24
3.2.3.2 Número de hemisférios acometidos	25
3.2.4 Exemplo da Classificação USP-GVFSS	26
3.2.5 Vantagens da Classificação USP-GVFSS	27
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	29
4.1 Classificação “Modified University of São Paulo Glaucoma Visual Field Staging System” (mUSP-GVFSS)	29
4.2 O Glaucoma Staging Application (GSA).....	32
4.2.1 A Interface	32
4.2.2 Banco de dados.....	35
4.2.3 Importação de dados.....	35
4.2.4 Algoritmo de estadiamento.....	36
4.3 Desenho do Estudo.....	36
5 RESULTADOS	40
5.1 Descrição da população do estudo	40
5.2 Validação da performance do GSA.....	40

5.3	Reprodutibilidade	42
5.4	Tempo de Busca	42
6	DISCUSSÃO	44
7	CONCLUSÕES	53
8	REFERÊNCIAS	55
	APÊNDICES	58

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AGIS	Advanced Glaucoma Intervention Study
CIGTS	Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study
CSV	Comma Separated Values
CV	Campo Visual
eCO	Electronic Copyright Office
GSA	Glaucoma Staging Application
GSS 2	Glaucoma Staging System 2
H-P-A	Hodapp-Parrish-Anderson
ID	Número de identificação
MD	Mean Deviation
mUSP-GVFSS	Modified University of Sao Paulo Glaucoma Visual Field Staging System
SAP	Standard Automated Perimetry
USP-GVFSS	University of São Paulo Glaucoma Visual Field Staging System
VFI	Visual Field Index
<	Menor que
>	Maior que
=	Igual
%	Porcentagem
dB	Decibéis

FIGURAS

FIGURA 1 - A imagem evidencia a diferença na velocidade de progressão dos defeitos de campo visual avaliada com MD e com o VFI, mostrando que o VFI é menos afetado pelo avanço da catarata	20
FIGURA 2 - Exemplo de CV com defeito inicial. Observe a presença de menos de 10 pontos com $p < 1\%$ no gráfico Pattern Deviation.....	21
FIGURA 3 - Exemplo de CV com defeito moderado. Observe a presença de 10 a 20 pontos com $p < 1\%$ no gráfico Pattern Deviation.....	22
FIGURA 4 - Exemplo de CV com defeito severo. Observe a presença de mais de 20 pontos com $p < 1\%$ no gráfico Pattern Deviation	22
FIGURA 5 - Localização dos defeitos. Observe as setas apontando as três possíveis localizações de defeitos. Quando há pelo menos um ponto nos cinco graus centrais do gráfico Pattern Deviation com sensibilidade de zero (0) decibéis (dB), independente do valor do VFI, a lesão perimétrica é considerada severa.....	24
FIGURA 6 - Exemplo de defeito com conexão com a mancha cega. Observe a seta apontando a presença de um ponto com sensibilidade $p < 0,5\%$ em contato com a mancha cega.....	25
FIGURA 7 - Acometimento de um hemisfério. Nota-se que o defeito campimétrico localiza-se apenas no hemisfério superior.....	25
FIGURA 8 - Acometimento de dois hemisférios. Nota-se que o defeito campimétrico está presente em ambos hemisférios.....	26
FIGURA 9 - Exemplo da classificação USP-GVFSS. Neste exemplo, o VFI é de 96%, portanto a indicação “E96” na primeira seção. O defeito glaucomatoso está fora dos dez graus centrais, por este motivo a indicação “10+” na segunda seção. Por fim, o defeito acomete apenas um hemisfério (superior) e não está conectado à mancha cega, logo a indicação “1A” na terceira seção. A classificação final é: E96 / 10+ / 1A.....	27
FIGURA 10 - Exemplos de campo visual normal, com defeito inicial, moderado e severo utilizando o mUSP-GVFSS. No campo visual normal, notar que não existem agrupamentos de pontos com defeitos significativos no gráfico pattern deviation, portanto o aplicativo deixa os espaços em branco. O VFI indica o Visual Field Index.....	31

FIGURA 11 - A interface do software. Na metade à esquerda da tela, observam-se três campos de busca de pacientes, através do ID (número de identificação), Nome ou Data de Nascimento. Já na metade da direita, nota-se os seguintes campos: data do exame, valores de VFI do olho esquerdo e do olho direito, e classificação mUSP do olho direito e esquerdo, respectivamente.....	32
FIGURA 12 - Tela de pesquisa permite selecionar exames baseados na gravidade, VFI, localização, hemisfério e conexão com mancha cega. É possível detalhar exatamente as características específicas de um exame desejado, e o software selecionará todos os pacientes que possuem exames que se encaixem nas características escolhidas.....	33
FIGURA 13 - A – Resultados de VFI e suas respectivas linhas de tempo do olho direito (verde) e esquerdo (vermelho). Note embaixo os valores de progressão (% / ano) dos valores de VFI. B – Os resultados atualizados dos campos visuais (gráficos pattern deviation) correspondentes ao VFI selecionados na imagem superior (sombra amarela).....	34
FIGURA 14 - Nesta tela de pesquisa, é possível encontrar exames específicos baseados na classificação USP, selecionando uma faixa de gravidade, VFI, localização, hemisfério e conexão com mancha cega, do primeiro e último exame do paciente. Por exemplo, selecionando exames com VFI entre 86% e 76%, defeitos dentro dos 5 graus centrais, um hemisfério envolvido e sem conexão com a mancha cega, todos os exames compatíveis com essa faixa de classificação aparecerão.....	34
FIGURA 15 - Critério de adjacência utilizado para definição de defeito de CV pelo GSA. Observe o ponto no gráfico pattern deviation apontado pela seta. Este ponto tem até oito pontos adjacentes, que estão em vermelho.....	36
FIGURA 16 - Todos esses exemplos de CV são classificados como defeitos “severos” de acordo com a classificação de H-P-A, pois todas apresentam pelo menos um ponto com 0 dB nos cinco graus centrais. Entretanto, fica nítida a diferença de gravidade desses exames, pois eles apresentam diferentes aspectos e, provavelmente, prognósticos distintos.....	45
FIGURA 17 - Sistema de estadiamento de Mills. Observa-se a complexidade para caracterização dos defeitos de CV entre os seis estágios de gravidade.....	46
FIGURA 18 - Sistema AGIS.....	47
FIGURA 19 - Sistema de Estadiamento de Brusini (GSS 2).....	48

TABELAS

TABELA 1 - Características demográficas.....	40
TABELA 2 - Resultados do Sistema de Classificação Automatizada.....	41
TABELA 2A - Gravidade do Campo Visual.....	41
TABELA 2B - Envolvimento de Hemicampo.....	41
TABELA 2C - Conexão com a mancha cega.....	42
TABELA 2D - Localização dos defeitos.....	42
TABELA 3 - Critérios de Hoddap-Parrish-Anderson para gravidade de campo visual no glaucoma.....	44
TABELA 4 - Características encontradas em diversos métodos de classificação de CV publicadas no Consenso de Glaucoma Primário de Ângulo Aberto Da Sociedade Mundial de Glaucoma de 2016. A classificação dos quesitos varia de – (ruim) até +++ (muito bom), e é baseada na literatura publicada e experiências pessoais dos participantes do Consenso.....	50

RESUMO

Germano RAS. *Avaliação da acurácia, reprodutibilidade e rapidez do Glaucoma Staging Application (GSA) na classificação das alterações campimétricas no glaucoma* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: Glaucoma é uma neuropatia óptica caracterizada por afinamento progressivo da rima neurorretiniana, aumento da escavação e perda da camada de fibras nervosas da retina, acompanhada ou não de perdas funcionais. Estadiar a gravidade da lesão glaucomatosa é essencial para o correto manejo médico da doença, e também para fornecer informações prognósticas. Diversos sistemas de classificação de gravidade de campos visuais (CV) foram propostos no passado, mas nenhum ainda obteve ampla aceitação devido a necessidade de cálculos matemáticos complexos; demorados procedimentos de análise do sistema; e interpretação subjetiva. **Objetivos:** O objetivo desta tese é avaliar o software Glaucoma Staging Application (GSA), desenvolvido para classificação automatizada da gravidade de defeitos glaucomatosos de CV quanto à: 1. Sua capacidade de classificar defeitos glaucomatosos de CV; 2. Sua reprodutibilidade; 3. Ao tempo gasto pelo software para classificação dos exames de campo visual e o tempo gasto por um oftalmologista experiente. **Métodos:** O GSA foi criado baseado na classificação Modified University of Sao Paulo Glaucoma Visual Field Staging System (mUSP-GVFSS). Este sistema consiste em três seções separadas por barras no seguinte formato: A/B/C. A seção “A” mostra a gravidade baseada no visual field index (VFI); “B” define a localização do defeito; “C” retrata a extensão topográfica da lesão. Para sua validação, foram analisados 612 CVs de 32 pacientes, sendo um olho para cada paciente. Os pacientes foram escolhidos aleatoriamente pelo software e os exames selecionados refletem apresentações comuns de defeitos de CV na prática clínica. Os CVs foram inicialmente analisados e classificados por um especialista em glaucoma e posteriormente comparados com os resultados da classificação dada pelo software. Para avaliar a reprodutibilidade, os mesmos critérios de pesquisa foram repetidos uma semana depois usando o mesmo GSA. A classificação dada pelo software foi considerada correta ou acurada se ela concordava completamente em todas variáveis (gravidade, localização e extensão topográfica da lesão) e em todos os casos com a classificação realizada manualmente pelo especialista em glaucoma. Também foi avaliado e comparado o tempo despendido para classificação de todos os exames de CV pelo GSA e pelo oftalmologista. **Resultados:** Cento e setenta e oito CV foram classificados como defeito inicial de campo visual, 148 como moderados e 156 como severos. Cento e trinta campos visuais foram classificados como normais. Quando repetidos uma semana depois para avaliar a reprodutibilidade a classificação automatizada dada pelo GSA mostrou concordância com a classificação feita pelo especialista em 100% dos casos. O oftalmologista precisou de cinco horas para avaliar e classificar todos os 612 exames manualmente. O GSA despendeu 16 minutos para avaliar os 612 CVs. **Conclusão:** O GSA permite uma classificação rápida, automática, reprodutível, objetiva e acurada do CV 24-2 realizada em campímetros Humphrey da série “i”. Desta forma este software poderá se tornar uma ferramenta útil para analisar e estadiar CV objetivamente e de forma mais rápida que a avaliação manual.

Descritores: Glaucoma; Testes de campo visual; Validação de Programa de Computador; Progressão de doença; Reprodutibilidade dos testes.

ABSTRACT

Germano RAS. *Evaluation of Glaucoma Staging Application (GSA) Accuracy, Reproducibility, and Speed in the Classification of Campimetric Changes in Glaucoma* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introduction: Glaucoma is an optic neuropathy characterized by progressive thinning of the neuroretinal rim, increased cupping of the optic disc head and loss of retinal nerve fiber layer, whether or not accompanied by functional loss. Staging the severity of the glaucomatous lesion is essential for the correct medical management of the disease, as well as for providing prognostic information. Several visual fields (VF) staging systems have been proposed in the past, but none has yet gained wide acceptance due to the need for complex mathematical calculations; lengthy system analysis procedures; and subjective interpretation. **Objectives:** The objective of this thesis is to evaluate the software Glaucoma Staging Application (GSA), developed for automated classification of the severity of glaucomatous VF defects regarding: 1. It's ability to classify glaucomatous VF defects; 2. Its reproducibility; 3. The time spent by the software for the classification of VF exams and the time spent by an experienced ophthalmologist. **Methods:** The GSA is based upon the Modified University of Sao Paulo Glaucoma Visual Field Staging System (mUSP-GVFSS) classification. It consists of 3 sections in the following format: A/B/C. Section "A" shows the severity based on the visual field index (VFI); "B" defines the defect location based on eccentricity; "C" portrays the extent of topographic damage by hemifields. We analyzed 612 VF of 32 patients, one eye for each patient. Patients were randomly selected by the software and their exams reflect common presentations of VF defects in clinical practice. VFs were analyzed by a glaucoma expert and then compared with the output of the GSA. To evaluate the repeatability, the same search criteria were repeated 1 week later using the same GSA. The classification given by the software was considered correct or accurate if it completely agreed in all variables (severity, location and extent of topographic damage) and in all cases with the classification performed manually by the glaucoma expert. We also evaluated and compared the time spent to classify all VF exams by the GSA and the ophthalmologist. **Results:** One hundred seventy-eight eyes were classified as early VF damage, 148 moderate, and 156 severe. One hundred and thirty VF were classified as normal. When repeated, 1 week later, the GSA showed excellent repeatability. The automated classification agreed with the expert's grading in 100% of cases. The ophthalmologist spent five hours to evaluate and classify all 612 exams manually whereas the GSA needed 16 minutes to evaluate the same 612 VF. **Conclusions:** The GSA allows an automated, fast, reproducible, objective and accurate classification system for multiple 24-2 VFs of Humphrey perimetry. This study is a proof-of-concept that could translate into a useful tool to analyze and stage VFs more objectively and faster than manual evaluation.

Descriptors: Glaucoma; Visual field tests; Software validation; Disease progression; Reproducibility of results.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Glaucoma é uma neuropatia óptica caracterizada por afinamento progressivo do anel neurorretiniano, aumento da escavação da cabeça do disco óptico e perda da camada de fibras nervosas da retina¹. Essas mudanças estruturais são acompanhadas com frequência de perdas funcionais, que podem ser responsáveis por uma diminuição da qualidade de vida destes pacientes².

A lesão glaucomatosa pode ser quantificada avaliando-se tanto perdas estruturais quanto funcionais, ou uma combinação de ambas. É possível diagnosticar e estadiar o glaucoma através de observações clínicas estruturais antes que a perda funcional seja detectada³. Harweth et al.⁴ mostraram que pode haver perdas de até 50% das células ganglionares da retina antes que defeitos funcionais de campo visual apareçam.

O teste mais usado para avaliar a gravidade da lesão glaucomatosa é a perimetria automatizada padrão (do inglês SAP, *Standard Automated Perimetry*), ou campo visual (CV), termo que iremos utilizar neste estudo, que é a referência para quantificar a função visual no glaucoma⁵⁻⁸. A avaliação da perda de campo visual na SAP é baseada, no caso do campímetro Humphrey (Field Analyzer, Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA), em vários parâmetros, tais como o número e profundidade de pontos com baixa sensibilidade, “mean deviation” (MD), e / ou o “Visual Field Index” (VFI). O VFI é um parâmetro recentemente introduzido ao campímetro Humphrey⁹ que quantifica a gravidade do defeito perimétrico.

Estadiar a gravidade da lesão campimétrica glaucomatosa é essencial para o correto manejo médico da doença, e também para fornecer informações prognósticas. Pacientes com glaucoma avançado tem risco maior de evoluir para cegueira e, portanto, podem necessitar de tratamento mais agressivo do que pacientes com danos leves¹⁰. Adicionalmente, os sistemas de estadiamento podem ser usados para monitorar a progressão da doença ao longo do tempo e avaliar a eficácia do tratamento. Além disso, pode ser usado para documentar e armazenar dados clínicos eletronicamente em formatos simples e fornecer uma linguagem comum tanto para fins clínicos quanto de pesquisa. O estudo das classificações das diferentes formas de perda de campo visual e

o seu seguimento pode fornecer informações sobre a prevalência e a taxa de progressão em cada tipo de dano no campo visual.

Diversos sistemas de classificação foram propostos no passado, mas nenhum ainda obteve ampla aceitação pelas seguintes razões: necessidade de cálculos matemáticos complexos; demorados procedimentos de análise do sistema e interpretação subjetiva. Os mais utilizados em estudos clínicos são o Hodapp-Parish-Anderson, AGIS Score, Glaucoma Staging System 2 (Brusini), Bascom Palmer Staging System (Mills) e o sistema de classificação do Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS)^{7,11-15}.

Como exemplo, o Hodapp-Parrish-Anderson (H-P-A)¹¹ é um dos sistemas de estadiamento mais comumente utilizado em estudos clínicos. É um método clinicamente útil e que leva em consideração três parâmetros do campo visual para sua análise de classificação em defeitos iniciais, moderados e severos. Esses parâmetros são: o valor do MD; sensibilidade dos pontos do Pattern Deviation; e a proximidade com a fixação. Entretanto, uma das desvantagens deste sistema é que a subdivisão em três estágios é muito simplificada, o que o torna inapropriado para uma detalhada caracterização topográfica dos defeitos de CV. Ele também requer uma análise demorada dos CVs¹⁶.

O “University of São Paulo Glaucoma Visual Field Staging System” (USP-GVFSS) é um sistema de estadiamento de CV desenvolvido e publicado em 2009 por Susanna Junior e Vessani¹⁷ e que inclui tanto as características qualitativas quanto quantitativas do defeito de campo visual. É um sistema de classificação que pode ser utilizado para auxiliar na prática clínica dos médicos oftalmologistas e para fins de pesquisa.

O sistema de estadiamento de campos visuais USP-GVFSS provou ser um sistema reproduzível, intuitivo, e que descreve de maneira simples a gravidade, extensão e envolvimento de hemicampos das lesões glaucomatosas¹⁷. Com o intuito de tornar a análise da gravidade dos exames de CV mais rápida, objetiva, padronizada, de fácil utilização e, principalmente, disponível em formato eletrônico para facilitar seu uso diário, conduzimos este estudo.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

O objetivo desta tese é avaliar o software Glaucoma Staging Application (GSA), desenvolvido para classificação automatizada da gravidade de defeitos glaucomatosos de CV, quanto à:

- 1- Sua capacidade de classificar defeitos glaucomatosos de CV;
- 2- Sua reprodutibilidade;
- 3- Ao tempo gasto pelo software para classificação dos exames de campo visual e o tempo gasto por um oftalmologista experiente.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Sobre o USP-GVFSS

Toda a estrutura e objetivos desta tese foram baseados na classificação USP-GVFSS, portanto iremos detalhar a maneira como este sistema de estadiamento foi desenvolvido pelos autores Susanna Junior e Vessani¹⁷.

Os critérios diagnósticos para caracterizar um defeito de CV são semelhantes aos da classificação de H-P-A¹¹, ou seja, GHT fora dos limites da normalidade ou a presença de um grupo de 3 ou mais pontos não periféricos, situados em locais do campo visual onde defeitos glaucomatosos normalmente ocorrem, todos deprimidos no gráfico pattern deviation com $p < 5\%$, com pelo menos um dos pontos com $p < 1\%$.

A gravidade dos defeitos de CV no USP-GVFSS é baseada em dois parâmetros: no VFI e na localização do defeito. O VFI é um novo parâmetro utilizado para quantificar a gravidade da lesão perimétrica, e foi introduzido nos campímetros Humphrey da geração “i”. Ele é calculado a partir o gráfico Pattern Deviation e mostrado em porcentagem, na qual 0% caracteriza cegueira perimétrica e 100% caracteriza visão funcional normal. Ele reduz os efeitos das opacidades de meios, como catarata, e leva em consideração a localização da lesão perimétrica para seu cálculo, dando maior significância aos pontos centrais, ou seja, refletindo maior peso para as células ganglionares da região macular⁹. A Figura 1, retirada do artigo de Bengtsson e Heijl⁹, exemplifica a diferença de análise entre o VFI e MD, em um paciente com catarata e glaucoma em progressão, em que a taxa de progressão medida com o VFI é de 1,14%, inferior aos 3,04% medida com MD, evidenciando que o VFI é menos afetado pela catarata.

FONTES: Bengtsson e Heijl⁹, 2008.

FIGURA 1 – A imagem evidencia a diferença na velocidade de progressão dos defeitos de campo visual avaliada com MD e com o VFI, mostrando que o VFI é menos afetado pelo avanço da catarata.

3.1.1 Valores de VFI para cada estágio da lesão perimétrica glaucomatosa

Para estabelecer os valores de corte de VFI para cada estágio da nova classificação USP-GVFSS, Susanna Junior e Vessani¹⁷ avaliaram 210 campos visuais de 210 olhos glaucomatosos, sendo 58 CV com defeitos iniciais, 73 CV com defeitos moderados e 79 CV com defeitos severos. Para classificar os CV em defeitos inicial, moderado e avançado, os autores mantiveram os critérios semelhantes aos utilizados por H-P-A¹¹, e definiram defeitos iniciais como a presença de dez pontos ou menos no gráfico Pattern Deviation com $p < 1\%$ (exemplo na Figura 2); defeitos moderados como a presença de mais de dez e vinte ou menos pontos com $p < 1\%$ no gráfico Pattern Deviation (exemplo na Figura 3); e defeitos severos como a presença de mais de vinte pontos com $p < 1\%$ no gráfico Pattern Deviation (exemplo na Figura 4). Após avaliação

estatística dos valores de VFI de todos os testes, Susanna Junior e Vessani¹⁷ definiram os seguintes valores de corte de VFI para classificar a gravidade da lesão glaucomatosa:

Defeitos iniciais de CV: valores de VFI maiores que 91%;

Defeitos moderados de CV: valores de VFI entre 78 e 91%;

Defeitos severos de CV: valores de VFI menores ou iguais a 78%.

FIGURA 2 – Exemplo de CV com defeito inicial. Observe a presença de menos de 10 pontos com $p < 1\%$ no gráfico Pattern Deviation.

FIGURA 3 – Exemplo de CV com defeito moderado. Observe a presença de 10 a 20 pontos com $p < 1\%$ no gráfico Pattern Deviation.

FIGURA 4 – Exemplo de CV com defeito severo. Observe a presença de mais de 20 pontos com $p < 1\%$ no gráfico Pattern Deviation.

3.1.2 Localização do defeito

Além dos valores de VFI, a gravidade da lesão também foi definida de acordo com a localização do defeito. Defeitos de CV são classificados como severo quando o VFI é menor ou igual a 78%, ou quando há pelo menos um ponto nos cinco graus centrais do gráfico Pattern Deviation com sensibilidade de zero (0) decibéis (dB).

3.2 A Classificação USP-GVFSS

É dividida em três seções e apresentada na forma: A / B / C, na qual a letra A indica a gravidade da lesão perimétrica baseada no VFI, a letra B mostra a localização do defeito e a letra C identifica a extensão topográfica da lesão.

3.2.1 Seção A: Gravidade baseada no VFI

Conforme a definição de valores de VFI mostradas anteriormente, os defeitos podem ser classificados em:

- ✓ Defeitos iniciais de CV: valores de VFI maiores que 91%; recebem a denominação “E” (do inglês *early*).
- ✓ Defeitos moderados de CV: valores de VFI entre 78 e 91%; recebem a denominação “M” (do inglês *moderate*).
- ✓ Defeitos severos de CV: valores de VFI menores ou iguais a 78%; recebem a denominação “S” (do inglês *severe*).

Portanto, na seção “A” da classificação, que mostra a gravidade baseada nos valores de VFI, os defeitos serão descritos com as letras “E”, “M” ou “S” seguido do valor de VFI. Por exemplo, um CV com VFI de 80%, será classificado como M80, pois está no estágio moderado. Já um CV com VFI de 96%, será classificado como E96.

3.2.2 Seção B: Localização do defeito

Quando o defeito perimétrico localiza-se nos cinco graus centrais do CV, o número “5” é mostrado na seção B; quando o defeito localiza-se nos dez graus centrais, porém fora dos cinco graus centrais, o número “10” é mostrado; quando o defeito é localizado fora dos dez graus centrais (defeito periférico), o sinal “10+” é exibido. A Figura 5 demonstra a localização dos defeitos.

FIGURA 5 – Localização dos defeitos. Observe as setas apontando as três possíveis localizações de defeitos. Quando há pelo menos um ponto nos cinco graus centrais do gráfico Pattern Deviation com sensibilidade de zero (0) decibéis (dB), independente do valor do VFI, a lesão perimétrica é considerada severa.

3.2.3 Seção C: Extensão topográfica do defeito

A extensão topográfica do defeito perimétrico é avaliada por dois parâmetros, a conexão do defeito com a mancha cega e o número de hemisférios acometidos.

3.2.3.1 Conexão com a mancha cega

Baseada na presença de pelo menos um ponto no gráfico pattern deviation com contato direto com a mancha cega, que é significativamente deprimido com $p < 0,5\%$.

Quando não há conexão com a mancha cega, a letra “A” é exibida. Quando há conexão com a mancha cega, a letra “B” é exibida (Figura 6).

FIGURA 6 – Exemplo de defeito com conexão com a mancha cega. Observe a seta apontando a presença de um ponto com sensibilidade $p < 0,5\%$ em contato com a mancha cega.

3.2.3.2 Número de hemisférios acometidos

Avalia o acometimento dos hemisférios superior e inferior, ou ambos. Quando há o acometimento de apenas um hemisfério, o número “1” é exibido. Quando há o acometimento de dois hemisférios, o número “2” é exibido. As Figuras 7 e 8 mostram alguns exemplos.

FIGURA 7 – Acometimento de um hemisfério. Nota-se que o defeito campimétrico localiza-se apenas no hemisfério superior.

FIGURA 8 – Acometimento de dois hemisférios. Nota-se que o defeito campimétrico está presente em ambos hemisférios.

3.2.4 Exemplo da Classificação USP-GVFSS

Conforme exemplificado anteriormente, a classificação USP-GVFSS é apresentada na forma A / B / C, da seguinte maneira:

Gravidade (VFI) / Localização / Hemisfério e conexão com mancha cega

A Figura 9 foi retirada do artigo de Susanna Junior e Vessani¹⁷ e ilustra um exemplo da classificação.

FIGURA 9 – Exemplo da classificação USP-GVFSS. Neste exemplo, o VFI é de 96%, portanto a indicação “E96” na primeira seção. O defeito glaucomatoso está fora dos dez graus centrais, por este motivo a indicação “10+” na segunda seção. Por fim, o defeito acomete apenas um hemisfério (superior) e não está conectado à mancha cega, logo a indicação “1A” na terceira seção. A classificação final é: E96 / 10+ / 1A.

3.2.5 Vantagens da Classificação USP-GVFSS

Apesar de parecer complexa de início, a classificação é fácil de usar e memorizar. Tem a vantagem de incluir o valor do VFI, o que deixa a classificação intuitiva, e dá uma grande ideia da gravidade da lesão. A classificação USP-GVFSS mostra, além da gravidade, informações detalhadas e precisas sobre a localização do defeito, sua extensão e número de hemisférios acometidos. Também permite avaliar o seguimento da progressão do CV topograficamente.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Classificação “Modified University of Sao Paulo Glaucoma Visual Field Staging System” (mUSP-GVFSS)

Para o desenvolvimento do software de classificação automatizada da gravidade dos defeitos glaucomatosos de CV, utilizamos como base a classificação USP-GVFSS, porém foram feitas duas alterações na classificação original para tornar o software mais sensível à detecção de defeito glaucomatoso e torná-lo mais detalhado em relação aos hemisférios envolvidos no defeito. A nova classificação será denominada Modified USP-GVFSS (mUSP-GVFSS).

A primeira mudança foi relacionada aos critérios diagnósticos para defeito de CV. Foram considerados como defeitos de campo visual:

a) Presença de um grupo de três ou mais pontos não periféricos, localizados em locais do campo visual onde defeitos glaucomatosos normalmente ocorrem, todos deprimidos no gráfico pattern deviation com $p < 5\%$, com pelo menos um dos pontos com $p < 1\%$ (conforme a classificação de H-P-A¹¹); ou

b) Acrescentamos que a presença de pelo menos um ponto não periférico no gráfico pattern deviation, com $p < 0,5\%$, também é critério diagnóstico para defeito de CV. Com essa mudança, aumentaríamos a sensibilidade às custas de uma provável diminuição da especificidade para detecção de defeito glaucomatoso. Isto porque defeitos com esta significância, ou seja, com menos que 0,5% de probabilidade de serem normais, e principalmente quando próximos da área central de visão, devem levantar um alerta para o examinador. Entretanto, a reprodutibilidade deste ponto deve ser confirmada em exame subsequente.

A segunda mudança está na nomenclatura dos hemisférios acometidos no defeito perimétrico. Na classificação USP-GVFSS original não se distinguiam quais hemisférios eram acometidos, apenas se eram um ou dois hemisférios, sem caracterização se era o hemisfério superior ou inferior. Na classificação mUSP-

GVFSS, quando há envolvimento de somente um hemisfério, o número 1 é substituído pela letra “U” (do inglês *upper*) se o hemisfério superior é envolvido e “L” (do inglês *lower*) se o hemisfério inferior é envolvido, ou “2” se ambos hemisférios são envolvidos.

Desta forma, a classificação “mUSP-GVFSS” manteve seu formato original e consiste em três seções separadas por barras, no seguinte formato: A / B / C. A seção “A” descreve a gravidade baseada no VFI; a seção “B” define a localização do defeito; e a seção “C” retrata a extensão topográfica da lesão glaucomatosa baseada no envolvimento de hemisférios e conexão com a mancha cega. Pontos adjacentes à mancha cega quando apresentarem $p < 0,5\%$ no gráfico pattern deviation caracterizam a ligação do defeito com a mancha cega (letra “B”). Quando isto não ocorre é usada a letra “A”.

A primeira seção da classificação USP-GVFSS categoriza um campo visual como “Inicial” (designado como “E”, Early) quando os valores de VFI são maiores que 91%; “Moderados” (“M”, Moderate) quando são maiores que 78% porém iguais ou menores que 91%; e “Severos” (“S”, Severe) quando igual ou menor que 78% (Figura 10).

FIGURA 10 - Exemplos de campo visual normal, com defeito inicial, moderado e severo utilizando o mUSP-GVFSS. No campo visual normal, notar que não existem agrupamentos de pontos com defeitos significativos no gráfico pattern deviation, portanto o aplicativo deixa os espaços em branco. O VFI indica o Visual Field Index.

A Localização é classificada em três categorias: defeitos de campo visual dentro dos 5 graus centrais de fixação (designados pelo número 5); defeitos dentro dos 10 graus centrais, porém fora dos 5 graus centrais (designado como 10); defeitos fora dos 10 graus centrais (designado como 10+). A continuidade com a mancha cega é baseada em pontos do gráfico pattern deviation que apresentem $p < 0,5\%$ e pode ser designada como *A* se o escotoma não se conecta com a mancha cega, ou *B* se é conectado à mancha cega. Envolvimento de hemisfério é designado como *U* (*upper*) se o hemisfério superior é envolvido, *L* (*lower*) se o hemisfério inferior é afetado, ou 2 se ambos hemisférios são envolvidos.

Se não há anormalidades significantes no campo visual, o software classifica a gravidade, localização, número de hemisférios ou relação com a mancha cega como um espaço vazio (conforme visto na Figura 10).

4.2 O Glaucoma Staging Application (GSA)

O software foi desenvolvido com auxílio de um técnico de informática, que possui título de Doutor em Ciências da Computação e tem ampla experiência no desenvolvimento tecnológico e foi denominado Glaucoma Staging Application (GSA). Pode ser conectado a qualquer campímetro Humphrey (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA), da série “i”, e permite a análise automatizada, rápida e objetiva de múltiplos CV 24-2 Sita Standard de todos os pacientes cadastrados no campímetro.

A página inicial do GSA consiste em uma interface (Figura 11) que guiará o usuário para as tarefas selecionadas.

4.2.1 A Interface

ID	Name	Birth	Test date	Left VFI	Right VFI	Left result	Right result
84306		08-06-1936	14-06-1996	82	94	M82 / 5 / 2A	E94 / 5 / UB
3357223E		24-11-1927	08-07-1996	85	97	M85 / 5 / 2A	E97 / 10 / UA
3297506A		15-09-1921	12-07-1996	80	98	M80 / 5 / 2A	98 / /
13738332K		24-01-1961	09-10-1996	91	98	M91 / 5 / UA	98 / /
2773206G		03-07-1937	10-01-1997	81	97	M81 / 5 / UA	E97 / 10 / U
3128529		17-01-1922	18-07-1997	86	97	M86 / 5 / UA	E97 / 5 / UA
13496264J		12-04-1942	29-01-1998	81	97	M81 / 5 / 2A	97 / /
3316777F		30-12-1946	05-05-1998	81	97	M81 / 5 / 2A	E97 / 5 / UA
13819714J		20-01-1967	28-08-1998	83	97	M83 / 5 / 2A	E97 / 5 / UA
145481		02-01-1944	23-10-1998	84	96	M84 / 5 / 2A	E96 / 5 / UA

FIGURA 11 – A interface do software. Na metade à esquerda da tela, observam-se três campos de busca de pacientes, através do ID (número de identificação), Nome ou Data de Nascimento. Já na metade da direita, nota-se os seguintes campos: data do exame, valores de VFI do olho esquerdo e do olho direito, e classificação mUSP do olho direito e esquerdo, respectivamente.

A tela inicial do software tem uma interface simples com três painéis:

- Lista de pacientes, incluindo identificação, nome e data de nascimento.
- Lista com os testes realizados por cada paciente selecionado e sua classificação (como definida acima).
- Painel de botões, que dá acesso às funções que serão descritas adiante.

As principais características analíticas são relacionadas à procura e visualização.

O software permite pesquisar pacientes por ID, nome ou data de nascimento, data dos exames, VFI, gravidade, localização e extensão do defeito. A Figura 12 mostra a interface desta ferramenta. Com as opções de busca e visualização é possível:

- Ver todos os resultados dos exames dos pacientes como uma linha de tempo em função do VFI, uma para cada olho (análogo à que é mostrada no GPA; Carl Zeiss Meditec Inc.) (Figura 13).
- Visão geral dos resultados dos exames de cada olho. A interface mostra a sequência de gráficos de pattern deviation baseados em critérios de pesquisa pré-determinados para um dado paciente e olho.
- O software também permite escolher uma faixa de classificação mUSP-GSS para quaisquer categorias e procurar por todos os pacientes que se encaixam nesta faixa. A Figura 14 mostra essa interface.
- O software permite escolher uma faixa da classificação mUSP-GSS para cada categoria e gravidade, e procura todos os pacientes que estão nesta classificação. É possível exportar a lista de pacientes encontrados para um arquivo CSV. Arquivo CSV (Comma Separated Values) é um arquivo de texto que armazena uma tabela de valores separados por vírgula ou ponto e vírgula. Seu formato é bastante simples o que permite usá-lo para exportar e importar dados tabulares com facilidade.

FIGURA 12 - Tela de pesquisa permite selecionar exames baseados na gravidade, VFI, localização, hemisfério e conexão com mancha cega. É possível detalhar exatamente as características específicas de um exame desejado, e o software selecionará todos os pacientes que possuem exames que se encaixem nas características escolhidas.

FIGURA 13 - A – Resultados de VFI e suas respectivas linhas de tempo do olho direito (verde) e esquerdo (vermelho). Note embaixo os valores de progressão (% / ano) dos valores de VFI. B – Os resultados atualizados dos campos visuais (gráficos pattern deviation) correspondentes ao VFI selecionados na imagem superior (sombra amarela).

Figure 14 is a 'Search tool' window. It contains two sections for filtering exams: 'First one' and 'Last one'. Each section has checkboxes for 'Severity' (Blank, E, M, S), 'VFI' (minimum, maximum), 'Location' (Blank, 5, 10, 10+), 'Hemifields' (Blank, U, L, 2), and 'Blind spot' (Blank, A, B). There are 'Go' and 'Save TXT file' buttons. Below the filters is a table with columns for patient information and VFI results.

ID	Name	Birth	R vfi0	R vfi1	R vfiN-1	R vfiN	L vfi0	L vfi1	L vfiN-1	L vfiN	Years

FIGURA 14 - Nesta tela de pesquisa, é possível encontrar exames específicos baseados na classificação USP, selecionando uma faixa de gravidade, VFI, localização, hemicampo e conexão com mancha cega, do primeiro e último exame do paciente. Por exemplo, selecionando exames com VFI entre 86% e 76%, defeitos dentro dos 5 graus centrais, um hemicampo envolvido e sem conexão com a mancha cega, todos os exames compatíveis com essa faixa de classificação aparecerão.

4.2.2 Banco de dados

O banco de dados apresenta duas tabelas:

- Pessoa: armazena identificação, nome e data de nascimento de cada paciente;
- Exames: armazena todos os resultados de cada paciente. Cada janela de registro armazena os resultados de CV do olho direito e esquerdo que foram realizados em um dia. Uma janela de registro é composta pela respectiva classificação mUSP-GSS, valor de VFI, pattern deviation, total deviation, número de falso negativos, falso positivos e perda de fixação.

4.2.3 Importação de dados

O processo de importação de dados começa com a exportação de todos os arquivos do Humphrey Field Analyzer para a memória do computador. Cerca de 30.000 arquivos DICOM, que correspondem ao número total de campos visuais de olhos individuais, foram processados neste trabalho. Os arquivos DICOM armazenam toda a informação dos CV e os seguintes dados: nome dos pacientes, sexo, data de nascimento, data do exame, lateralidade, VFI, perda de fixação, falsos positivos e negativos, total deviation, e gráfico de pattern deviation. Os CV utilizados são então armazenados em um arquivo CSV que é importado temporariamente para uma janela em um campo de dados SQL. O campo de dados SQL é um campo de uma tabela de banco de dados. Ele é uma linguagem utilizada para fazer consultas a bancos de dados relacionais, no sentido de relação ou lista de dados. Nos bancos de dados relacionais, os dados são armazenados em tabelas. As tabelas são compostas por linhas e colunas. Cada linha possui um número pré-definido de colunas com tipos de dados pré-definidos, ou seja, texto, número, data, binário etc. Cada coluna é também chamada de campo. O próximo passo é encontrar os exames dos olhos direito e esquerdo realizados no mesmo dia e armazená-los juntos dentro da janela do CV. Após a filtragem de exames, uma lista única dos pacientes escolhidos é extraída e mostrada na tela. Ao final do processo, duas janelas são disponibilizadas: uma com resultados de exames e uma com os dados dos pacientes.

4.2.4 Algoritmo de estadiamento

Os defeitos no gráfico pattern deviation são utilizados para calcular a classificação mUSP-GSS. A presença de um grupo de três ou mais pontos não periféricos, localizados em locais do campo visual onde defeitos glaucomatosos normalmente ocorrem, todos deprimidos no gráfico pattern deviation com $p < 5\%$, com pelo menos um dos pontos com $p < 1\%$, são usados para determinar a localização e número de hemisférios envolvidos. Pontos adjacentes a mancha cega são apenas considerados anormais se apresentarem $p < 0,5\%$ no gráfico pattern deviation.

O critério de adjacência utilizado é baseado nos oito pontos possíveis de contato¹⁸. Pontos adjacentes são todos os pontos acima, abaixo, na diagonal ou em ambos os lados (Figura 15). Portanto, um ponto de teste pode ter no máximo oito pontos adjacentes.

FIGURA 15 – Critério de adjacência utilizado para definição de defeito de CV pelo GSA. Observe o ponto no gráfico pattern deviation apontado pela seta. Este ponto tem até oito pontos adjacentes, que estão em vermelho.

4.3 Desenho do Estudo

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, número do parecer 1.752.244 (Apêndice segue em anexo). Os pacientes incluídos neste estudo foram

selecionados por meio do banco de dados dos campímetros automatizados Humphrey do Serviço de Glaucoma do Departamento de Oftalmologia da Universidade de São Paulo. Foram incluídos todos os resultados de exames de 7286 pacientes diagnosticados com glaucoma, hipertensão ocular ou suspeita de glaucoma no período do primeiro CV realizado. Importante salientar que o software é funcional apenas para exames 24-2 do algoritmo SITA-Standard.

Para restringir o número de exames analisados, utilizamos as ferramentas acima descritas para selecionar uma faixa de classificação USP e pesquisar todos os pacientes que completem esses critérios. Selecionamos quatro grupos de resultados de CVs para avaliar a capacidade do GSA em corretamente classificar os defeitos de CVs baseado na classificação mUSP-GVFSS:

- 1- S_/5/2B (defeito severo com lesão nos 5 graus centrais que afete os dois hemis campos e seja conectado com a macha cega);
- 2- M_/10/UA (defeito moderado com lesão nos 10 graus centrais afetando hemis campo superior e sem conexão com a mancha cega);
- 3- E_/10+/LA (defeito inicial com lesão fora dos 10 graus centrais afetando hemis campo inferior e sem conexão com a mancha cega);
- 4- __/__/__ campos visuais sem defeitos (brancos) .

Essas quatro categorias foram escolhidas devido as suas diferenças em localização, gravidade e extensão, além do fato de refletirem apresentações comuns de defeitos de CV na prática clínica.

Os primeiros oito pacientes consecutivos de cada um dos quatro grupos mencionados foram selecionados, totalizando 32 pacientes. Nós analisamos 612 CVs de 32 pacientes com o software, e cada paciente teve os exames de um olho analisado. Este critério tinha por objetivo evitar viés de seleção. Todos os pacientes selecionados tiveram seus prontuários revisados para se certificar de que eram pacientes do setor de Glaucoma, e que não apresentavam outras patologias que pudessem interferir no resultado dos exames de CV, como por exemplo, doenças neuroftalmológicas.

Um oftalmologista experiente (R.A.S.G.), mascarado para os resultados do software, analisou e classificou, de acordo com a classificação mUSP-GVFSS, todos os 612 CVs manualmente e, então, comparou com os resultados mostrados pelo GSA.

Foram analisados o valor do VFI, classificação mUSP-GVFSS e gráfico Pattern Deviation. Somente foram consideradas corretas as classificações fornecidas pelo software se os resultados da análise feitos pelo oftalmologista correspondessem integralmente aos resultados apresentados pelo GSA. Caso houvesse divergência entre as avaliações, outro oftalmologista seria responsável por fazer uma terceira avaliação.

A mesma avaliação inicial realizada pelo GSA e pelo mesmo oftalmologista foi feita após uma semana para avaliar a reprodutibilidade do software. Também foi avaliado e comparado o tempo despendido para classificação de todos os exames de CV pelo GSA e pelo oftalmologista.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Descrição da população do estudo

A tabela 1 mostra os dados demográficos dos pacientes incluídos no estudo. Seiscentos e doze (612) CVs de 32 pacientes foram analisados. A média da idade dos pacientes é de $71,18 \pm 14,76$ anos (variando de 33 a 94 anos).

TABELA 1 - Características demográficas

Número de pacientes	32
Número de campos visuais	612
Número médio de Campos visuais por indivíduo	$19,12 \pm 4,14$
Sexo	20 mulheres (62,50%) 12 homens (37,50%)
Idade média	$71,18 \pm 14,76$ anos
Duração média de acompanhamento	$8,72 \pm 3,63$ anos

5.2 Validação da performance do GSA

O software classificou de maneira correta todos os 612 CVs, ou seja, exatamente da mesma maneira que o oftalmologista.

As tabelas 2 A-D mostram as características específicas dos CVs analisados. Do total de 612 CVs analisados, 178 (29%) corresponderam a defeito inicial, 148 (24%) a defeito moderado, e 156 (25%) a defeito severo. Cento e trinta exames (21%) não apresentaram qualquer defeito significativo. Alguns CVs não apresentaram qualquer lesão significativa baseada em nosso sistema de classificação e nesses casos o software indica espaços brancos na tela de resultados.

TABELA 2 - Resultados do Sistema de Classificação Automatizada

A- Gravidade do Campo Visual

	Número e porcentagem de CVs
Inicial ($VFI > 91$)	178 (29,08%)
Moderado ($78 < VFI \leq 91$)	148 (24,18%)
Severo ($VFI \leq 78$)	156 (25,49%)
Branco	130 (21,24%)

B- Envolvimento de Hemicampo

	Número e porcentagem de CVs
Hemicampo superior	92 (15,03%)
Hemicampo inferior	53 (8,66%)
Ambos hemicampos	337 (55,06%)
Branco	130 (21,24%)

C- Conexão com a mancha cega

	Número e porcentagem de CVs
Adjacente à mancha cega	297 (48,52%)
Não adjacente à mancha cega	185 (30,22%)
Branco	130 (21,24%)

D- Localização dos defeitos

	Número e porcentagem de CVs
Defeitos dentro dos 5 graus centrais	214 (34,96%)
Defeitos dentro dos 10 graus centrais	136 (22,22%)
Defeitos fora dos 10 graus centrais	132 (21,56%)
Branco	130 (21,24%)

5.3 Reprodutibilidade

Todos os 612 CVs receberam a mesma classificação com o software quando o critério de busca foi repetido uma semana após, e o mesmo aconteceu com a análise feita pelo oftalmologista. Não houve diferença entre a análise do GSA e do oftalmologista quando foi repetida uma semana depois.

5.4 Tempo de Busca

O oftalmologista precisou de cinco horas para avaliar e classificar todos os 612 exames manualmente. O GSA avaliou em 16 minutos os 612 CVs.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Inúmeros sistemas de estadiamento de campo visual foram propostos^{7,11-15}. O critério mais utilizado para estadiar a gravidade funcional do glaucoma é o sistema H-P-A¹¹. Este método é baseado em dois critérios:

- a- a extensão do defeito, que é calculada baseada no valor de MD e no número de pontos defeituosos no Statpac-2 do mapa de probabilidades do Pattern Deviation;
- b- proximidade com a fixação.

O resultado do CV é então classificado em três estágios: inicial, moderado ou severo. A tabela 3 apresenta os critérios para classificação da gravidade em cada estágio.

TABELA 3 - Critérios de Hoddap-Parrish-Anderson para gravidade de campo visual no glaucoma.

<p>Critérios para defeitos iniciais:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MD melhor do que -6 dB no gráfico pattern deviation; • <25% dos pontos deprimidos abaixo do nível 5% e <15% dos pontos deprimidos abaixo do nível 1%; • Ausência de pontos dentro dos 5° centrais com sensibilidade <15dB.
<p>Critérios para defeitos moderados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MD menor que -6 dB porém não pior que -12 dB no gráfico pattern deviation; • <50% dos pontos deprimidos abaixo do nível 5% e <25% dos pontos deprimidos abaixo do nível 1%; • Ausência de pontos dentro dos 5° centrais com sensibilidade <0 dB; • Apenas 1 hemisfério contendo um ponto com sensibilidade <15 dB dentro dos 5° da fixação.
<p>Critérios para defeitos severos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MD pior que -12 dB no gráfico pattern deviation; • >50% dos pontos deprimidos abaixo do nível 5% ou >25% dos pontos deprimidos abaixo do nível 1%; • Qualquer ponto dentro dos 5° centrais com sensibilidade ≤ 0 dB; • Ambos hemisférios contendo ponto(s) com sensibilidade <15 dB dentro dos 5° de fixação.

Apesar de ser a classificação mais utilizada para estadiamento do glaucoma, a classificação de H-P-A possui algumas desvantagens, como por exemplo: requer uma análise muito demorada e elaborada para cada teste de campo visual; não é prática para o uso diário; não é fácil para memorizar; e principalmente é inapropriada para caracterização topográfica do defeito de campo visual¹⁶. A Figura 16, retirada do artigo de Susanna Junior e Vessani¹⁷, ilustra essas imperfeições.

FONTE: Extraída de Susanna Junior e Vessani¹⁷, 2009.

FIGURA 16 – Todos esses exemplos de CV são classificados como defeitos “severos” de acordo com a classificação de H-P-A, pois todas apresentam pelo menos um ponto com 0 dB nos cinco graus centrais. Entretanto, fica nítida a diferença de gravidade desses exames, pois eles apresentam diferentes aspectos e, provavelmente, prognósticos distintos.

Mills et al.¹⁴ posteriormente modificaram os critérios de HPA e desenvolveram o sistema de estadiamento de Bascom Palmer, que classifica os defeitos de CV em 6 estágios. É um sistema que considera tanto defeitos gerais de CV quanto defeitos locais próximos à fixação, utilizando o MD e sensibilidade central retiniana. Entretanto, a utilidade deste sistema na prática clínica é ainda menor que a de H-P-A, pois consome muito tempo devido aos vários critérios e regras de classificação. A Figura 17 ilustra o sistema de estadiamento de Mills¹⁴.

<i>Mills et al Staging System</i>				
Stage	Humphrey Mean Deviation (dB)	Probability Plot/Pattern Deviation	dB Plot (Stages 2-4) or CPSD/PSD (Stage 1)	dB Plot (Stages 2-4) or Glaucoma Hemifield Test (GHT) (Stage 1)
Stage 0—Ocular hypertension/earliest glaucoma	> 0.00	—	Does not meet any criteria for Stage 1	—
Stage 1—Early glaucoma	−0.01 to −6.00	> 3 contiguous points at $P < .05$ and > 1 of the points at $P < .01$	CPSD/PSD significant ($P < .05$)	GHT “outside normal limits”
Stage 2—Moderate glaucoma	−6.01 to −12.00 And $\Rightarrow$	Points below 5%: 19-36 and points below 1%: 12-18 Or $\Rightarrow$	> 1 point(s) with sensitivity of < 15 dB and no point with sensitivity of < 0 dB within the central 5° Or $\Rightarrow$	1 or 2 points with sensitivity < 15 dB within 5° of fixation in only 1 hemifield
Stage 3—Advanced glaucoma	−12.01 to −20.00	Points below 5%: 37-55 and points below 1%: 19-36	Only 1 point with sensitivity of < 0 dB within the central 5°	At least 1 point with sensitivity of < 15 dB within the central 5° in both hemifields
Stage 4—Severe glaucoma	−20.01 or worse	Points below 5%: 56-74 and points below 1%: 37-74	2 to 4 points with sensitivity of < 0 dB within the central 5°	At least 2 points with sensitivity of < 15 dB within the central 5° in both hemifields
Stage 5—End-stage	No visual field in worst eye	No visual field attributable to central scotoma Or $\Rightarrow$	Worst eye visual acuity of 20/200 or worse attributable to glaucoma	Best eye may fall into any of above stages

FIGURA 17 – Sistema de estadiamento de Mills. Observa-se a complexidade para caracterização dos defeitos de CV entre os seis estágios de gravidade.

O Advanced Glaucoma Intervention Study⁷ (AGIS) propôs um sistema de estadiamento, que classifica os campos visuais dos pacientes em cinco estágios, para maximizar a probabilidade de detectar progressão. Toda avaliação é obtida através do gráfico *Total Deviation* do Humphrey Visual Field Statpac 2 e baseada na quantidade e profundidade dos pontos deprimidos nas regiões nasal, superior e inferior do CV (Figura 18). Para cada defeito encontrado, uma pontuação é somada, e ao final os exames são classificados em cinco categorias, dependendo do número de pontos adquiridos. Este sistema de estadiamento requer um programa de computador para simplificar o cálculo da classificação e consome muito tempo, tornando-o inviável para a prática clínica.

The AGIS score ranges from 0 to 20, and it is obtained as follows:

A cluster of three or more adjacent depressed test locations among the six test sites in the nasal field constitutes a *nasal defect*. The cluster may cross the horizontal midline.

One or more depressed test locations in the nasal field, either above or below the horizontal midline, in the absence of depression of any of the three test locations on the opposite side of the horizontal midline, constitutes a *nasal step*.

A cluster of three or more depressed sites in a hemifield constitutes a *hemifield defect*. more than one cluster of depressed sites may occur in a hemifield.

Points are awarded to the score as follows:

- For a nasal defect or nasal step, add one to the score, and if four or more of the six nasal test locations are depressed 12 dB or more, add one more to the score.
 - In each hemifield with one or more clusters of three or more adjacent depressed test locations (hemifield defects), add one to the score if there are 3 to 5 depressed test sites in the clusters; add two if there are 6 to 12; add three if there are 13 to 20; and add four if there are more than 20.
 - If half or more of the adjacent defective locations in a hemifield are depressed 28 dB or more, add five to the score; if half or more are depressed 24 dB or more, add four; if half or more are depressed 20 dB or more, add three; if half or more are depressed 16 dB or more, add two; or if half or more are depressed 12 dB or more, add one. This series of steps may add as much as five to the score for each hemifield containing a deep defect.
 - If a hemifield lacks a cluster of three adjacent depressed test sites, but contains at least two adjacent depressed sites of which one is depressed 12 dB or more, add one to the score.
-

FIGURA 18 – Sistema AGIS.

Classificação final do Sistema AGIS após soma das pontuações obtidas:

Pontuação 0 = CV normal

Pontuação 1-5 = defeito leve

Pontuação 6-11 = defeito moderado

Pontuação 12-17 = defeito severo

Pontuação 18-20 = estágio final

A avaliação dos exames de CV no estudo Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study¹⁵ (CIGTS) foi feita com o mesmo protocolo que o AGIS, ou seja, utilizou dados do Humphrey Field Analyzer com software Statpac 2 em exames 24-2. Entretanto o método de classificação é diferente e avalia também a depressão de sensibilidade dos dois pontos vizinhos ao ponto de defeito, com pesos diferentes. A pontuação obtida por todos os 52 pontos dos CV é somada, resultando em um valor entre 0 e 208. Esta soma é então escalonada (dividida por 10.4), transformada em uma escala numérica, que varia de 0 (sem defeito) a 20 (todos pontos apresentando defeitos com $p < 0,005$).

Os sistemas de estadiamento de CV de H-P-A, AGIS e CIGTS são acurados para defeitos localizados, porém falham na detecção de perdas leves de sensibilidade difusa, que podem ser devidas ao dano glaucomatoso¹⁶ inicial. Além disso, suas aplicações na prática clínica são um desafio, pois requerem cálculos complexos seguidos por difíceis regras de decisões.

O sistema de estadiamento desenvolvido por Brusini e Filacorda¹², conhecido como Glaucoma Staging System 2 (GSS 2), é baseado nos índices globais da SAP, leia-se MD e PSD (e correspondentes métricos para o perímetro Octopus). Brusini e Filacorda¹² usaram estes índices para obter informações não apenas relacionadas à gravidade dos defeitos, mas também em relação ao tipo de defeito (Figura 19). O método é útil para estadiar a gravidade do defeito, para diferenciar os diferentes componentes de perda de CV (generalizada, localizada e mista) e para monitorar progressão com o tempo. As linhas que separam os diferentes estágios foram matematicamente determinadas e o sistema é comparado aos sistemas do AGIS e de H-P-A^{7,11}.

FIGURA 19 – Sistema de Estadiamento de Brusini (GSS 2).

Uma limitação deste método é que ele é baseado apenas em dois índices globais da perimetria, e pode, portanto, sofrer interferência de artefatos como opacidades dos meios. Além disso, também não fornece informações sobre localização, tamanho e morfologia dos defeitos de campo visual, portanto defeitos muito diferentes podem ser classificados de maneira similar¹⁶.

Durante a realização do 10º Consenso da Sociedade Mundial de Glaucoma sobre Glaucoma Primário de Ângulo Aberto¹⁹, que ocorreu no ano de 2016 na cidade de Seattle, EUA, diversos sistemas de estadiamento de CV foram analisados e discutidos entre especialistas de glaucoma de todo o mundo. Ao final, uma tabela (Tabela 4) foi preenchida com todos os sistemas de estadiamento analisados, ranqueando os sistemas quanto aos seguintes tópicos:

- 1) Número de estádios utilizados;
- 2) Habilidade diagnóstica para:
 - a) detecção de defeitos glaucomatosos;
 - b) definir gravidade;
 - c) caracterização do tipo de defeito;
 - d) monitorização de progressão;
 - e) avaliação de deficiência visual;
- 3) Facilidade para uso;
- 4) Padronização;
- 5) Uso difundido;
- 6) Número de citações na literatura (PubMed).

Após análise detalhada da tabela, é possível verificar que a classificação USP-GVFSS está bem ranqueada dentre todos os sistemas de classificação avaliados, e destaca-se pela sua habilidade diagnóstica e padronização, reconhecida mundialmente.

TABELA 4 – Características encontradas em diversos métodos de classificação de CV publicadas no Consenso de Glaucoma Primário de Ângulo Aberto Da Sociedade Mundial de Glaucoma de 2016. A classificação dos quesitos varia de – (ruim) até +++ (muito bom), e é baseada na literatura publicada e experiências pessoais dos participantes do Consenso.

Name of the System	No of Stages	Diagnostic ability in G	Ab. in defining defect severity	Ab. in defining defect type	Ab. in monitoring progression	Visual disability grading	User friendly	Standardized	Widely used	No. of citations*
H-P-A (1993)	3	+	++	-	-	-	+	+++	+++	+
AGIS/ CIGTS score (1994/1999)	5	+	+++	-	++	+	-	+++	+	++
Bascom Palmer Staging System (Mills et al, 2006)	5	++	+++	-	++	-	-	+++	+	-
GSS/GSS 2 (Brusini, 1996/2006)	5/ 6	-	+++	+++	++	+	+++	+++	++	+++
USP-GVFSS (Susanna & Vessani, 2009)	3	++	+++	+++	+++	++	+	+++	-	-
Modified Staging System (Hirasawa et al, 2013)	5	-	+++	-	++	++	+++	+++	-	-

O mUSP-GVFSS é uma classificação fácil de memorizar e aplicar na prática clínica. Ele inclui, de maneira compacta, o VFI, além de ilustrar a localização e extensão do defeito de CV, inclusive sua proximidade com a mancha cega e ponto de fixação. Também permite estudar mudanças longitudinais de padrões específicos de perda de CV, como degraus nasais, defeitos superiores, inferiores ou arqueados. Como exemplo, o software abrirá oportunidades de estudo para saber se um degrau nasal superior terá uma PIO alvo diferente de outros tipos de defeitos de campo visual, tendo em vista a probabilidade de progressão de cada defeito, o que trará novas oportunidades para otimização e individualização de tratamento.

A variedade de gravidade e localização e extensão de defeitos de CV classificados pelo GSA ilustra a capacidade do software em identificar diferentes tipos de defeitos glaucomatosos de CV. O desenvolvimento do GSA permite uma análise de múltiplos e consecutivos exames de CV de todos os pacientes cujos exames estejam armazenados em um perímetro Humphrey (i), apesar de ainda ser limitado ao algoritmo 24-2 Sita Standard. Estamos atualmente desenvolvendo e estendendo o software para exames de CV 10-2, dada a recente importância atribuída a este exame em pacientes com dano glaucomatoso macular²⁰.

No ano de 2017 o software GSA foi registrado no Electronic Copyright Office (eCO), que faz parte do United States Copyright Office / Library of Congress, sob o código ISSN 1057-0829. O apêndice do registro segue em anexo.

O software GSA apresenta algumas limitações que devem ser levadas em consideração. Primeiro, ele é compatível apenas para o sistema operacional Windows. Em relação aos aparelhos de campimetria, o GSA trabalha apenas com campímetros Humphrey da série i, não sendo compatível com o Octopus, além de classificar apenas exames 24-2 Sita Standard. Na presente versão do software, os índices de confiabilidade (perda de fixação, falso positivos e falso negativos) não foram avaliados, ou seja, exames com baixa confiabilidade não foram descartados. Todas essas limitações serão corrigidas e implantadas em uma nova versão que será lançada em breve. Particularmente quanto aos índices de confiabilidade, na nova versão que será atualizada, o usuário poderá determinar qual índice quer valorizar, através de uma interface específica.

Em resumo, o foco do presente trabalho foi avaliar um software elaborado para a análise e classificação rápida, automatizada e objetiva da gravidade de CVs. O software foi desenvolvido baseado em um sistema de estadiamento já existente, o USP-GVFSS. Tornando este processo mais objetivo e rápido, este programa poderá ajudar médicos oftalmologistas e pesquisadores a avaliar a extensão de dano glaucomatoso, sua localização e, principalmente, o risco de progressão em função destes parâmetros que deverão ser avaliados em estudos futuros.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

O software Glaucoma Staging Application (GSA) para classificação automatizada da gravidade de defeitos glaucomatosos de CV utilizando a classificação mUSP-GVFSS mostrou-se:

- 1- Acurado para classificar a gravidade de diferentes tipos de defeitos glaucomatosos de CV, não diferindo em nenhum caso da classificação feita por um especialista;
- 2- Reprodutível, não apresentando nenhum resultado diferente na segunda análise em relação à primeira;
- 3- Rápido, pois com o uso do GSA houve uma economia significativa no tempo necessário para classificação dos exames de CV comparado com um oftalmologista, com tempo de análise de dezesseis minutos e trezentos minutos, respectivamente.

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic Evaluation of the Optic Nerve Head. *Surv Ophthalmol*. 1999;43(4):293-320.
2. Gutierrez P, Wilson MR, Johnson C, et al. Influence of glaucomatous visual field loss on health-related quality of life. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(6):777-84.
3. Kuang TM, Zhang C, Zangwill LM, Weinreb RN, Medeiros FA. Estimating the Lead Time Gained by Optical Coherence Tomography in Detecting Glaucoma before Development of Visual Field Defects. *Ophthalmology*. 2015;122(10):2002-2009.
4. Harwerth RS, Carter-Dawson L, Shen F, Smith EL 3rd, Crawford ML. Ganglion Cell Losses Underlying Visual Field Defects from Experimental Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40(10):2242-2250.
5. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(10):1268-1279.
6. Gillespie BW, Musch DC, Guire KE, et al; CIGTS (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study) Study Group. The collaborative initial glaucoma treatment study: baseline visual field and test-retest variability. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(6):2613-2620.
7. The AGIS Investigators. Advanced glaucoma intervention study 2. Visual field test scoring and reliability. *Ophthalmology*. 1994;101(8):1445-1455.
8. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol*. 1998;126(4):487-497.
9. Bengtsson B, Heijl A. A visual field index for calculation of glaucoma rate of progression. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):343-353.
10. Lee JM, Caprioli J, Nouri-Mahdavi K, et al. Baseline prognostic factors predict rapid visual field deterioration in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:2228–2236.
11. Hodapp E, Parrish RK II, Anderson DR. Clinical decisions in glaucoma. *CV Mosby*.

1993:52-61.

12. Brusini P, Filacorda S. Enhanced Glaucoma Staging System (GSS 2) for classifying functional damage in glaucoma. *J Glaucoma*. 2006;15:40–46.

13. Shin YS, Suzumura H, Furuno F, Harasawa K, Endo N, Matsuo H. Classification of glaucomatous visual field defects using the Humphrey Field Analyzer box plots. In: Mills RP, Heijl A (eds). *Perimetry Update 1990/91*. Kugler Publ: Amsterdam;1991:235-243.

14. Mills RP, Budenz DL, Lee PP, et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:24–30.

15. Musch DC, Lichter PR, Guire KE, Standardi CL. The collaborative initial glaucoma treatment study: study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology*. 1999;106(4):653–662.

16. Brusini P, Johnson CA. Staging functional damage in glaucoma: review of different classification methods. *Surv. Ophthalmol*. 2007;52:156–179.

17. Susanna R Jr, Vessani, R. Staging glaucoma patient: why and how? *Open Ophthalmol J*. 2009;17(3):59-64.

18. Gonzalez, RC, Woods, RE. *Digital Image Processing*, 3rd Edition, Prentice-Hall, Inc. 2002.

19. World Glaucoma Association. *10th Consensus Meeting*: Diagnosis of Primary Open Angle Glaucoma. 2016; Seattle, USA.

20. Traynis I, De Moraes CG, Raza AS, et al. Prevalence and nature of early glaucomatous defects in the central 10° of the visual field. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:291–297.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – Aprovação do Comitê de Ética.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP - HCFMUSP
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP												
<p>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</p> <p>Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE UM NOVO SOFTWARE PARA ANÁLISE E CLASSIFICAÇÃO DA SEVERIDADE E DETECÇÃO DE PROGRESSÃO EM CAMPOS VISUAIS DE PACIENTES GLAUCOMATOSOS</p> <p>Pesquisador: REMO SUSANNA JUNIOR</p> <p>Área Temática:</p> <p>Versão: 1</p> <p>CAAE: 58866516.7.0000.0068</p> <p>Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P</p> <p>Patrocinador Principal: Financiamento Próprio</p>												
<p>DADOS DO PARECER</p> <p>Número do Parecer: 1.752.244</p>												
<p>Apresentação do Projeto:</p> <p>Estudo retrospectivo em que 612 exames de campo visual de 32 pacientes exames de pacientes com diagnóstico de glaucoma, hipertensão ocular ou suspeita de glaucoma, serão analisados com software.</p>												
<p>Objetivo da Pesquisa:</p> <p>Descrever um novo software para classificação automatizada da severidade de defeitos glaucomatosos de campos visuais.</p>												
<p>Avaliação dos Riscos e Benefícios:</p> <p>Ausência de riscos.</p>												
<p>Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:</p> <p>O assunto é pertinente e o projeto está bem desenhado.</p>												
<p>Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:</p> <p>Sem considerações.</p>												
<p>Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:</p> <p>Sem pendências.</p>												
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td>Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar</td> <td>CEP: 05.403-010</td> </tr> <tr> <td>Bairro: Cerqueira Cesar</td> <td></td> </tr> <tr> <td>UF: SP</td> <td>Município: SAO PAULO</td> </tr> <tr> <td>Telefone: (11)2661-7585</td> <td>Fax: (11)2661-7585</td> </tr> <tr> <td colspan="2">E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br</td> </tr> </table>			Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar	CEP: 05.403-010	Bairro: Cerqueira Cesar		UF: SP	Município: SAO PAULO	Telefone: (11)2661-7585	Fax: (11)2661-7585	E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br	
Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar	CEP: 05.403-010											
Bairro: Cerqueira Cesar												
UF: SP	Município: SAO PAULO											
Telefone: (11)2661-7585	Fax: (11)2661-7585											
E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 1.752.244

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_773133.pdf	18/08/2016 12:02:25		Aceito
Folha de Rosto	FR_Protocolo_Pesquisa_Registro_15449.pdf	18/08/2016 12:01:51	REMO SUSANNA JUNIOR	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Tese_Software_Progressao_Glucomaucoma_versao_10_08_2016.pdf	18/08/2016 09:16:39	REMO SUSANNA JUNIOR	Aceito
Outros	Oficio_281_Aprovacao_Depto_Oftalmologia.pdf	16/08/2016 09:50:13	REMO SUSANNA JUNIOR	Aceito
Outros	Cadastro_Cappesq_Registro_15449.pdf	16/08/2016 09:49:27	REMO SUSANNA JUNIOR	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 29 de Setembro de 2016

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

APÊNDICE 2 - Registro no Electronic Copyright Office (eCO).

Registration Number

-APPLICATION-**Title** _____**Title of Work:** The Glaucoma Staging Application (GSA)**Completion/Publication** _____**Year of Completion:** 2017**Date of 1st Publication:** March 31, 2017**Nation of 1st Publication:** United States**International Standard Number:** ISSN 1057-0829**Author** _____

- **Author:** RENATO ANTUNES SCHIAVE GERMANO
Author Created: text, computer program
Work made for hire: No
Citizen of: Brazil
Domiciled in: Brazil

- **Author:** Carlos Gustavo De Moraes
Author Created: text, computer program
Work made for hire: No
Citizen of: Brazil
Domiciled in: Brazil

- **Author:** Remo Susanna Junior
Author Created: text, computer program
Work made for hire: No
Citizen of: Brazil
Domiciled in: Brazil

- **Author:** Daniel Oliveira Dantas
Author Created: text, computer program
Work made for hire: No
Citizen of: Brazil

- **Author:** Edson dos Santos Neto
Author Created: text, computer program
Work made for hire: No
Citizen of: Brazil

Copyright Claimant _____

Copyright Claimant: RENATO ANTUNES SCHIAVE GERMANO
Av Jose Vicente Aiello 8-9, Bauru, 17053191, Brazil

Copyright Claimant: Remo Susanna Junior
Av Dr. Eneas de Aguiar 255, Sao Paulo

Rights and Permissions _____

Name: RENATO ANTUNES SCHIAVE GERMANO
Email: rasgermano@hotmail.com
Telephone: +5514981140293
Address: Av Jose Vicente Aiello 8-9
Bauru 17053191 Brazil

Certification _____

Name: RENATO ANTUNES SCHIAVE GERMANO
Date: June 03, 2017

ORIGINAL STUDY

Evaluation of a Novel Visual Field Analyzer Application for Automated Classification of Glaucoma Severity

Renato A.S. Germano, MD,* Carlos Gustavo de Moraes, MD, MPH,†
Remo Susanna, Jr, MD,* Daniel O. Dantas, PhD,‡ and Edson d.S. Neto, MD*

Purpose: To describe the Glaucoma Staging Application (GSA), a new application for automated classification of visual field (VF) severity that can be used in any Humphrey perimeter. We also tested and validated its performance in staging glaucomatous VFs defects and assessed its reproducibility.

Materials and Methods: The GSA is based upon the modified University of São Paulo Glaucoma Visual Field Staging System, and consists of 3 sections: severity based on the visual field index; defect location based on eccentricity; and extent of topographic damage by hemifields. We analyzed 612 VFs of 32 patients. VFs were analyzed by a glaucoma expert and then compared with the output of the GSA. To evaluate the repeatability, the same search criteria were repeated 1 week later using the same GSA. The classification given by the software was considered correct if it completely agreed in all variables (severity, location, and extent of topographic damage) with the classification performed manually by the glaucoma expert.

Results: One hundred seventy-eight eyes were classified as early VF damage, 148 moderate, and 156 severe. One hundred thirty-one VFs were classified as normal. When repeated, 1 week later, the GSA showed excellent repeatability. The automated classification agreed with the expert's grading in 100% of cases.

Conclusions: The GSA allows an automated, fast, reproducible, and objective classification system for multiple 24-2 VFs of Humphrey perimeter. This study is a proof-of-concept that could translate into a useful tool to analyze and stage VFs more objectively and thus help detecting progression of different types of VFs defects.

Key Words: glaucoma, visual fields, software, epidemiology, technology

(*J Glaucoma* 2017;26:586–591)

Glaucoma is an optic neuropathy characterized by progressive loss of retinal ganglion cells (RGCs).¹ Structural changes can be accompanied by functional loss, which may lead to a decrease in patients' vision-related quality of life.² Staging the severity of glaucomatous damage is

essential for the appropriate medical management of the disease, and for estimating future outcomes. It is expected that a patient with advanced glaucomatous damage may need to be treated more aggressively than a patient with mild damage. Moreover, staging systems can be used to monitor disease progression over time and to evaluate treatment efficacy. In addition, they can be used to record and store clinical data electronically in a simplified and objective format and to provide a more standard communication for both clinical and research purposes. Finally, the classification of different patterns of visual field (VF) loss can help estimate the likelihood and rate of progression for each type of VF damage.

Glaucomatous damage can be quantified using structural or functional measures of loss, or a combination of the 2. For instance, it is possible to diagnose and stage glaucoma using clinical parameters of structural change before functional loss is detected. Recently, Kuang et al³ showed that the assessment of retinal nerve fiber layer thickness with optical coherence tomography was able to detect glaucomatous damage before the appearance of VF defects on standard automated perimetry (SAP). Nevertheless, the most commonly used method to stage glaucoma severity is SAP, which is the benchmark for testing visual function in glaucoma and has been used to define endpoints in the major randomized clinical trials.^{4–7} SAP VF defects have been shown to be associated with RGC loss⁸ and functional loss detected with SAP has a significant, quantitative relationship with structural change in the optic disc,⁹ retinal nerve fiber layer,¹⁰ and RGC layer thickness.¹¹ Upon initial patient evaluation, SAP can be used to detect and quantify VF damage, and during follow-up it can be used as an aid to evaluate functional progression.

Numerous parameters have been used for clinical staging of SAP VF loss, such as the number and depth of abnormal test locations, mean deviation (MD), and the visual field index (VFI), in the case of the Humphrey Field Analyzer (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA). Several different classification systems have been proposed^{6,12–15} but none has yet obtained widespread acceptance. Some of the reasons are the need of mathematical calculations, time-consuming analyses and procedures, in addition to some degree of subjective interpretation. For example, the Hodapp-Parrish-Anderson (HPA)¹² is one of the most commonly used staging systems in clinical studies. It is a clinically useful method, however, one of the disadvantages of this system is that the 3-stage subdivision is too simplified, and make it inappropriate for a fine topographical categorization of VF defects. Also it requires an accurate and time-consuming analysis of the VFs.¹⁶

The University of São Paulo Glaucoma Visual Field Staging System (USP-GVFSS)¹⁷ is among the first staging systems to include both qualitative and quantitative

Received for publication December 12, 2016; accepted February 27, 2017.

From the *Department of Ophthalmology, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, SP; †Department of Computer Science, Federal University of Sergipe (UFS), São Cristóvão, Brazil; and ‡Department of Ophthalmology, Columbia University Medical Center, New York, NY.

Supported by University of São Paulo Department of Ophthalmology Research Fund (R.A.S.G.; R.S.) and Research to Prevent Blindness, New York, NY (C.G.d.M.).

Disclosure: The authors declare no conflict of interest.
Reprints: Carlos Gustavo de Moraes, MD, MPH, Edward S. Harkness Eye Institute, Columbia University Medical Center, 635 W 168th street, PO Box 69, New York, NY 10032 (e-mail: cvd2109@columbia.edu).
Copyright © 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.
DOI: 10.1097/JG.0000000000000671

characteristics of the VF. The USP-GVFSS has been reported to be reproducible, easily comprehensible, and includes a description of severity, pattern, and hemifield involvement.¹⁷ The Glaucoma Staging Application (GSA) is an experimental application created based upon the USP-GVFSS and can be easily connected to Humphrey perimeters to provide an automated, quick, and objective classification of VF severity with the location and extension of the defect.

The present study aims to (i) describe a new application for automated classification of VF severity using the USP-GVFSS; (ii) test and validate its performance in staging glaucomatous VF defects; and (iii) assess its repeatability.

MATERIALS AND METHODS

The Modified University of São Paulo Glaucoma Visual Field Staging System (mUSP-GVFSS)

VF defects were defined if any of the 2 following criteria were met: (a) Presence of a cluster of 3 or more non-edge test points (ie, excluding the outer-most test locations) located in parts of the field where glaucomatous defects typically occur, all depressed on the pattern deviation (PD) plot at $P < 5\%$, with at least one of those points depressed at $P < 1\%$; or (b) at least 1 nonedge point on the PD plot that is significantly depressed at $P < 0.5\%$.¹⁷

The mUSP-GVFSS classification approach consists of 3 sections separated by slashes, such as in the following format: A/B/C. Section A describes the severity based upon the VFI; section B determines the location of the defect based upon the eccentricity in degrees; and section C displays the topographic extent of damage based upon the hemifield involved and the connection to the blind spot. A PD plot with 2 or more adjacent points, all of which depressed at $P < 5\%$, with at least one of those points depressed at $P < 1\%$, or 1 nonedge point on the PD plot depressed at $P < 0.5\%$ are used to determine the location and number of hemifields involved. Test points adjacent to the blind spot are only considered abnormal if they are statistically significant at the $P < 0.5\%$ on the PD plot.

The VFI is a parameter recently introduced to the Humphrey Field Analyzer¹⁸ and aids in the determination of severity of the USP staging method. The VFI is less affected by media opacity (such as cataract) than the MD and takes into consideration the presence of damage in the probability map of the PD plots to help identify local damage.¹⁸ The USP-GVFSS classifies a VF result as "Early" (designated as E) when VFI values are better than 91%; "Moderate" (M) when better than 78% but equal or worse than 91%; and "Severe" (S) when equal or worse than 78% (Fig. 1).¹⁷

Location is defined based upon 3 categories: VF defects within 5 degrees of fixation (designated by the number 5); defects within the central 10 degrees but outside the central 5 degrees (designated as 10); defects outside the central 10 degrees (designated as 10+). The continuity with the blind spot is based upon test locations depressed at $P < 0.5\%$ on the PD plot and is designated as A if the scotoma does not connect to the blind spot, or B, if it does. Hemifield involvement is designated as U (upper), L (lower), or 2 (both), depending on which hemifield is involved (Figs. 1, 2). If there are no significant abnormalities in the VF, the application defaults the severity,

location, number of hemifields, and relationship with the blind spot to "blank" spaces (Fig. 1).

The GSA

The GSA application consists of:

The Interface

The application's main screen has a simple interface with 3 panels:

- List of patients, including name, ID, and date of birth.
- List of tests performed by the selected patient and their classification (as defined above).
- Bottom panel, which gives access to the application features described further.

The main analytic features are related to search and visualization. A USP indicator range is a set of severities, locations, hemifields, connection to the blind spot, and VFI range. With the search and visualization features it is possible to:

View all the tests' results of a patient as a time series of VFI results, one for each eye when applicable (analogous to that displayed in the GPA; Carl Zeiss Meditec Inc.). For each eye's time series, a straight line is fitted based on the minimum mean square error (Fig. 2).

Overview of each eye's test results. The interface shows a sequence of PD plots based upon prespecified search criteria for a given patient and eye.

The application allows searching patients by ID, name, or date of birth, time and dates of follow-up exams, VFI, stage of the disease, location, and extent of the defect.

The application also allows choosing a USP classification range for any category and severity and searches all the patients matching that range. It is possible to export the list of patients found to a CSV file.

The Database

The database has 2 tables:

- Person: stores the ID, name, and date of birth of each patient.
- Test: stores all the test results of each patient. Each table record stores left and right eyes' VF results taken on the same day. A table record is composed by the test date, patient ID and, for each eye, the respective USP classification, VFI value, PD plot, total deviation plot, number of false negatives, false positives, fixation trials, and fixation errors.

Data Import

The data import process starts with exporting all the files from the Field Analyzer into a computer's hard disk. About 530,000 DICOM files were processed in this work. DICOM files store all the VF information and the following data: patient's name, sex, date of birth, test date, eye side, VFI, fixation trials and errors, total deviation, and PD probabilities. The VFs captured are then stored in a CSV file, which is imported to a temporary table in an SQL database. The next step is to find left and right eye tests taken on the same day and store them together in a record inside the test table. Then, a list of unique patients is extracted and stored in a table. In the end of the process, 2 tables are displayed: 1 with tests' results and 1 with patients' data.

FIGURE 1. Examples of normal visual field (VF), early, moderate, and severe VF loss using the Modified University of São Paulo Glaucoma Visual Field Staging System. On the normal VF, note that there are no significant clusters on the pattern deviation plot, therefore the application defaults to the blank spaces. VFI indicates visual field index.

Staging Algorithm

The USP staging algorithm uses the same definition of a significant perimetric defect as the HPA system.¹² Please refer to the definition above.

For the definition of adjacency, we used the so-called “8-adjacency.”¹⁹ It is considered as adjacent points above, below, diagonal, and on both sides. Hence, a test location can have at most 8 adjacent points.

Data Analyses

Patients included in this study were selected from the database of Humphrey perimeters of the Glaucoma Service of the Department of Ophthalmology of the University of São Paulo. We included all test results from patients diagnosed at the time of their initial VFs as glaucomatous, ocular hypertension, and glaucoma suspects. Of note, the application is functional only with data from the 24-2 SITA-Standard algorithm.

To restrict the number of tests analyzed, we used the aforementioned tools to search for all the patients meeting prespecified criteria. We selected 4 groups of VF results to test the ability of the GSA to correct classify VF defects based upon the mUSP-GVFSS: 1, S₅/2B (severe with damage within 5 degrees affecting both hemifields and connected to the blind spot); 2, M₁₀/10/UA (moderate with damage within 10 degrees affecting superior hemifield and not connected to the blind spot); 3, E₁₀/10 + /LA (early with damage outside 10 degrees affecting inferior hemifield and not connected to the blind spot); 4, “___/___” (for those with no VF defect). These 4 categories were chosen due to their differences in location and severity and extension as well as the fact that they reflect common presentations of VF defects in clinical practice. We analyzed 612 VFs of 32 patients with the application. The first

8 consecutive patients from each of the 4 groups displayed by the application were selected, totaling 32 patients.

One experienced ophthalmologist (R.A.S.G.), who was masked from the results of the application, analyzed all 612 VFs individually and then compared with the output of the GSA. The VFI, mUSP-GVFSS classification, and PD plots were analyzed and, to consider that the classification provided by the application was correct, the results from the analysis by the glaucoma expert had to be exactly the same as the output of the GSA. In cases of disagreement, the VF result was reassessed to find whether source of the mistake was the expert or the software.

To evaluate the repeatability of the application, the same search criteria were repeated on the same VFs 1 week later and the results from the same patients were reanalyzed (ie, both the ophthalmologist analysis of the original VFs and the comparison from the output of the GSA).

RESULTS

Table 1 shows demographic data and Table 2 shows specific characteristics of the analyzed VFs. Six hundred twelve VFs of 64 eyes from 32 patients were analyzed. The mean age at the time of the study (2016) was 71.18 ± 14.76 years (range, 33 to 94 y).

The application classified all 612 VFs exactly the same way as the expert grader. Of the 612 VFs analyzed, 178 (29%) corresponded to early damage, 148 (24%) to moderate damage, and 156 (25%) to severe damage. One hundred thirty (21%) did not present any significant damage. Tables 2A–D show that some VFs did not present any significant damage based upon our classification system and in these cases the application shows blank spaces in the output.

FIGURE 2. A, Visual field index (VFI) results and the best-fit lines of right (green) and left (red) eyes. Note the value of the slopes (%/year) of the VFI scores. B, The actual visual field results (pattern deviation plots) corresponding to the VFI scores selected in the top image (yellow annulus).

After the search button is pressed, the application takes approximately 20 seconds to show the results of any given search criteria. It also takes the same amount of time to display a patient's entire series of exams (depending, of course, of how many tests the patient underwent).

The reproducibility of the application was excellent. All 612 VFs received the same classification with the application when the search was repeated 1 week later, and the same held true with the ophthalmologist's analysis. There was no difference between the analysis of the GSA and the ophthalmologist when it was repeated 1 week later.

DISCUSSION

Numerous SAP staging systems have been proposed.^{6,12-15,20,21} The most common criteria used to stage glaucoma is the HPA system.¹² This method is based upon 2 criteria: (i) the overall extent of damage, which is calculated based on the MD value and the number of defective points on the Statpac-2 PD probability map; and (ii) the

proximity to fixation. The VF result is then classified into 3 stages: early, moderate, or severe (Table 3). However, a more detailed description of the location of damage is not provided.

TABLE 2. Results of the Automated Classification System

	Visual Fields [n (%)]
A. Visual field severity	
Early (VFI > 91)	178 (29.08)
Moderate (78 < VFI ≤ 91)	148 (24.18)
Severe (VFI ≤ 78)	156 (25.49)
Blank	130 (21.24)
B. Hemifield involvement	
Upper hemifield	92 (15.03)
Lower hemifield	53 (8.66)
Both hemifield	337 (55.06)
Blank	130 (21.24)
C. Connection to the blind spot	
Adjacent to the blind spot	284 (46.40)
Not adjacent to the blind spot	176 (28.75)
Blank	152 (24.83)
D. Location of the defects	
Defect inside 5 central degrees	214 (34.96)
Defect inside 10 central degrees	136 (22.22)
Defect outside 10 central degrees	132 (21.56)
Blank	130 (21.24)

VFI indicates visual field index.

TABLE 1. Demographic Characteristics

No. patients/percentage	32
No. visual fields	612
Visual fields/person	19.12 ± 4.14
Sex	20 female (62.50%) 12 male (37.50%)
Mean age	71.18 ± 14.76 y
Mean follow-up duration	8.72 ± 3.63 y

TABLE 3. Hodapp-Parrish-Anderson Criteria of Visual Field Severity in Glaucoma

Criteria for early defect
Mean deviation worse than -6 dB on pattern deviation plot
< 25% of points depressed below the 5% level and < 15% of points depressed below the 1% level
No point within central 5 degrees with sensitivity < 15 dB
Criteria for moderate defect
Mean deviation worse than -12 dB but no worse than -12 dB on pattern deviation plot
< 50% of points depressed below the 5% level and < 25% of points depressed below the 1% level
No point within central 5 degrees with sensitivity < 0 dB
Only 1 hemifield containing a point with sensitivity < 15 dB within 5 degrees of fixation
Criteria for severe defect
Mean deviation worse than -12 dB on pattern deviation plot
> 50% of points depressed below the 5% level or > 25% of points depressed below the 1% level
Any point within central 5 degrees with sensitivity ≤ 0 dB
Both hemifields containing point(s) with sensitivity < 15 dB within 5 degrees of fixation

Mills et al²⁰ later modified the HPA criteria to establish the Bascom Palmer glaucoma staging system (GSS), which classifies defects into 6 stages. It is a conventional system that considers both general VF defects and local defects near fixation, using both the MD and central retinal sensitivity. However, the usefulness of this system on practice is also time-consuming given multiple criteria and decision rules. The Advanced Glaucoma Intervention Study⁶ and the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study²¹ also proposed their own GSS for classifying glaucoma based on VF scores. Although these scoring systems can be used effectively to evaluate study or treatment outcomes, their application in clinical practice is challenging as they require complicated calculations following lengthy decision rules.

Brusini GSS²² is based on global SAP indices, namely the MD and PSD (and corresponding metrics for the Octopus perimeter). Brusini and colleagues used these indices to obtain information not only related to the severity of the defects, but also regarding the type of damage. The method is useful for staging damage severity, for separating the different components of VF loss (generalized, localized, and mixed) and for monitoring progression over time. The lines that separate the different stages were mathematically determined and the system is comparable to the Advanced Glaucoma Intervention Study and HPA methods.^{6,12}

The wide range of VF severity classified by the application illustrates the capacity of the GSA to identify different types of glaucomatous VF defects. The development of the GSA allows analysis of multiple consecutive VFs of all patient data stored in a Humphrey perimeter although limited to the 24-2 SITA algorithm. We are currently working to extending its capabilities to 10-2 VFs given the recent importance assigned to this test recently in patients with early macular damage.²³ Reassured, it is the only classification that gives the location and extent of the VF defect. It also allows studying the longitudinal changes of specific patterns of VF loss, such as nasal steps, superior, inferior, or arcuate defects. Establishing the rate and risk of progression for each subtype of glaucomatous VF loss may help with the management of glaucoma, as it may provide a more objective prognosis and help tailor treatment on a more individualized manner.

Of note, our focus here is to describe the new application, which allows a fast, automated, and objective classification of VF severity. This application is based on an existing staging system (the USP-GVFSS). By making this

process more objective and faster, this application could help clinicians and researchers evaluate the extent of damage, its location, and assess the risk of progression.

Finally, we aimed to describe a technique, its repeatability, and practical applications. In this sense, our study is a proof-of-concept that, if accepted by clinicians and researchers, could become a useful tool to objectively analyze VFs. It is our intent to make this application widely available so it can be translated into practical usefulness in clinical and research settings. In future studies, we plan to assess the validity of this application while investigating risk factors and treatment effects on rates of glaucomatous VF progression.

REFERENCES

- Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol*. 1999;43:293-320.
- Gutierrez P, Wilson MR, Johnson C, et al. Influence of glaucomatous visual field loss on health-related quality of life. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:777-784.
- Kuang TM, Zhang C, Zangwill LM, et al. Estimating the lead time gained by optical coherence tomography in detecting glaucoma before development of visual field defects. *Ophthalmology*. 2015;122:2002-2009.
- Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:1268-1279.
- Gillespie BW, Musch DC, Guire KE, et al. CIGTS (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study) Study Group. The collaborative initial glaucoma treatment study: baseline visual field and test-retest variability. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:2613-2620.
- The AGIS Investigators. Advanced glaucoma intervention study 2. Visual field test scoring and reliability. *Ophthalmology*. 1994;101:1445-1455.
- Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol*. 1998;126:487-497.
- Harwerth RS, Wheat JL, Fradette MJ, et al. Linking structure and function in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29:249-271.
- Garway-Heath DF, Poinsookawmy D, Fitzke FW, et al. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology*. 2000;107:1809-1815.
- Harwerth RS, Vilupuru AS, Rangaswamy NV, et al. The relationship between nerve fiber layer and perimeter measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:763-773.

11. Harwerth RS, Carter-Dawson L, Smith EL, et al. Scaling the structure-function relationship for clinical perimetry. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83:448–455.
12. Hodapp E, Parrish RK II, Anderson DR. *Clinical Decisions in Glaucoma*. St Louis: CV Mosby; 1993:52–61.
13. Gandolfo E. Functional quantification of the visual field: a new scoring method. *Doc Ophthalmol Proc Ser*. 1987;49:537–540.
14. Brusini P. Clinical use of a new method for visual field damage classification in glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 1996;6:402–407.
15. Shin YS, Suzumura H, Furuno F, et al. Classification of glaucomatous visual field defects using the Humphrey Field Analyzer box plots. In: Mills RP, Heijl A, eds. *Perimetry Update 1990/91*. Amsterdam, New York: Kugler Publications; 1991:235–243.
16. Brusini P, Johnson CA. Staging functional damage in glaucoma: review of different classification methods. *Surv Ophthalmol*. 2007;52:156–179.
17. Susanna R Jr, Vessani RM. Staging glaucoma patient: why and how? *Open Ophthalmol J*. 2009;17:59–64.
18. Bengtsson B, Heijl A. A visual field index for calculation of glaucoma rate of progression. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:343–353.
19. Gonzalez RC, Woods RE. *Digital Image Processing*, 3rd ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice-Hall Inc.; 2002.
20. Mills RP, Budenz DL, Lee PP, et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:24–30.
21. Musch DC, Lichter PR, Guire KE, et al. The collaborative initial glaucoma treatment study: study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology*. 1999;106:653–662.
22. Brusini P, Filacorda S. Enhanced Glaucoma Staging System (GSS 2) for classifying functional damage in glaucoma. *J Glaucoma*. 2006;15:40–46.
23. Traynis I, De Moraes CG, Raza AS, et al. Prevalence and nature of early glaucomatous defects in the central 10° of the visual field. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:291–297.