



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

RICARDO YUJI ABE

GLAUCOMA E QUALIDADE DE VIDA

GLAUCOMA AND QUALITY OF LIFE

CAMPINAS

2018

-

RICARDO YUJI ABE

GLAUCOMA E QUALIDADE DE VIDA

GLAUCOMA AND QUALITY OF LIFE

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas – Departamento de
Oftalmologia - como parte dos requisitos exigidos para a
obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas, na área de
Oftalmologia.

*Thesis presented to the School of Medical Science from
University of Campinas – Ophthalmology Department - as part
of the requirements for obtaining the title of Doctor in Health
Sciences in the concentration area of Ophthalmology*

ORIENTADOR: PROF. DR. VITAL PAULINO COSTA

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO
ALUNO RICARDO YUJI ABE E ORIENTADO PELO
PROF. DR. VITAL PAULINO COSTA

CAMPINAS

2018

-

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Ab33g Abe, Ricardo Yuji, 1985-
Glaucoma e qualidade de vida / Ricardo Yuji Abe. – Campinas, SP : [s.n.],
2018.

Orientador: Vital Paulino Costa.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Ciências Médicas.

1. Glaucoma. 2. Qualidade de vida. 3. Testes de campo visual. 4.
Deficiência visual. 5. Psicometria. I. Costa, Vital Paulino, 1965-. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III.
Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Glaucoma and quality of life

Palavras-chave em inglês:

Glaucoma

Quality of life

Visual field tests

Visually impaired persons

Psychometrics

Área de concentração: Oftalmologia

Titulação: Doutor em Ciências Médicas

Banca examinadora:

Vital Paulino Costa [Orientador]

Carlos Eduardo Leite Arieta

Mônica de Cássia Alves de Paula

Augusto Paranhos Junior

Jayter Silva de Paula

Data de defesa: 26-03-2018

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

RICARDO YUJI ABE

ORIENTADOR: VITAL PAULINO COSTA

MEMBROS:

- 1. PROF. DR. VITAL PAULINO COSTA**
 - 2. PROF. DR. CARLOS EDUARDO LEITE ARIETA**
 - 3. PROF. DRA. MÔNICA DE CÁSSIA ALVES DE PAULA**
 - 4. PROF. DR. AUGUSTO PARANHOS JUNIOR**
 - 5. PROF. DR. JAYTER SILVA DE PAULA**
-

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 26/03/2018

DEDICATÓRIA

Mesmo não florescendo a figueira, não havendo uvas nas videiras; mesmo falhando a safra de azeitonas, não havendo produção de alimento nas lavouras, nem ovelhas no curral nem bois nos estábulos, ainda assim eu exultarei no Senhor e me alegrarei no Deus da minha salvação.
O Senhor Soberano é a minha força; ele faz os meus pés como os do cervo; ele me habilita a andar em lugares altos.

Habacuque 3:17-19

Aos meus pais (Mineo e Clarice), meus exemplos de vida, são a expressão viva do significado de amor.

Ao meu irmão e cunhada (Fábio e Karen), por todo o apoio nas dificuldades que enfrentei.

Vocês fazem parte desta conquista!

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Vital Paulino Costa por sempre me inspirar a ser um profissional melhor, seja no campo da pesquisa científica ou em frente ao paciente no consultório.

Ao Prof. José Paulo Cabral Vasconcellos por me ensinar sobre a importância do ensino dos médicos residentes e fellows e pelo seu carinho com os pacientes.

Ao Prof. Felipe Medeiros pela oportunidade do estágio nos Estados Unidos e pelos ensinamentos sobre o rigor da pesquisa científica, cujo aprendizado serei eternamente grato.

Aos amigos Dr. Alberto Diniz-Filho, Dra. Carolina Gracitelli e Dr. Guilherme Gracitelli, com os quais tive o prazer de conviver durante meu estágio na Universidade da Califórnia em San Diego, me dando todo auxílio necessário.

Aos pesquisadores e colaboradores do Setor de Glaucoma da UNICAMP – Prof. Rui Schimidt, Dr. Leonardo Shigueoka, Dra. Camila Zangalli, Dr. Alexandre Reis, Eliana Pinheiro e Claudemir (in memoriam) que tornam as tardes de segunda-feira mais agradáveis.

Aos amigos da residência, os quais admiro e respeito grandemente: Roberto Gustavo, Rafael, César, Magê, Bruninha, Elisa, Venâncio e João Paulo.

Aos amigos da “Exkória” da XLII turma de Medicina da UNICAMP, em especial ao querido Allan Nobuyuki Sasaki (in memoriam), esteja em paz onde estiver!

Aos pacientes que participaram dos estudos desta tese tornando esse projeto possível.

RESUMO

Objetivos: 1) Investigar as propriedades psicométricas da versão portuguesa do “*National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire*” (NEI VFQ-25) num grupo de pacientes com diferentes doenças oculares (catarata, glaucoma e degeneração macular relacionada à idade - DMRI). 2) Analisar de maneira longitudinal qual região do campo visual avaliada através da perimetria computadorizada apresenta maior impacto na qualidade de vida (QV) em pacientes com glaucoma. 3) Apresentar uma nova metodologia utilizando dados de perimetria computadorizada e do NEI VFQ-25 para investigar fatores preditivos associados ao desenvolvimento de deficiência visual em pacientes com glaucoma. **Métodos:** 1) O primeiro estudo, realizado na Universidade Estadual de Campinas é uma avaliação transversal de pacientes com glaucoma, catarata e DMRI para validação psicométrica do NEI VFQ-25 através da análise de Rasch. 2) O segundo e terceiro estudos foram desenvolvidos na Universidade da Califórnia em San Diego, com pacientes de uma coorte na qual o NEI VFQ-25 era preenchido anualmente e exame de perimetria computadorizada realizado a cada 6 meses. No segundo estudo, a associação entre as taxas de mudança dos índices de QV do NEI VFQ-25 e a progressão do dano glaucomatoso em diferentes regiões do campo visual (central inferior, central superior, periférica superior e periférica inferior) foram analisada através de um modelo longitudinal de regressão linear multivariada misto. 3) No terceiro estudo, um modelo de análise de transição latente foi utilizado para classificar os pacientes (com deficiência visual ou não) de acordo com resultados do NEI VFQ-25 no exame inicial e estimar a probabilidade dos pacientes desenvolverem deficiência visual ao longo do seguimento, baseados na perimetria computadorizada. **Resultados:** 1) De acordo com a análise de Rasch, ao observamos os valores de ajuste, quatro itens apresentaram valores de ajuste fora do padrão. Além disso, na análise de componente principal, o NEI VFQ-25 não se mostrou unidimensional, sendo que oito itens foram identificados como pertencentes de um componente secundário (sócio-emocional). Estes itens pertencem ao domínio de: saúde geral, saúde mental, limitações e dependência. Após a exclusão destes itens, foi possível isolar os

-

itens do NEI VFQ-25 relacionados apenas com a QV associada à função visual. 2) O segundo estudo mostrou uma correlação significativa entre mudanças nos índices de QV do NEI VFQ-25 com a progressão do glaucoma em diferentes regiões do campo visual, principalmente na região central inferior. Para cada 1 decibel (dB)/ano de queda na sensibilidade binocular retiniana na região central inferior, ocorreu uma queda de 2,6 unidades/ano no índice de QV do NEI VFQ-25. As maiores quedas nos índices de QV também ocorreram em pacientes com doença mais avançada no exame inicial. 3) No terceiro estudo, pacientes classificados como não-deficientes visuais apresentaram probabilidade de 14,2% de desenvolverem a deficiência durante o seguimento. As taxas de progressão do dano glaucomatoso na perimetria computadorizada foram 4 vezes mais rápidas nos pacientes que desenvolveram deficiência visual em comparação com aqueles que não desenvolveram. Além disso, a análise multivariada permitiu mostrar que, apesar dos pacientes com glaucoma avançado no exame inicial apresentarem um risco maior de desenvolver deficiência visual durante o seguimento, a velocidade de progressão da doença se mostrou um fator de risco ainda mais importante para o surgimento da deficiência visual.

Conclusões: 1) A versão portuguesa do NEI VFQ-25 não é unidimensional, ou seja, o presente estudo evidenciou itens que podem estar relacionados a um componente sócio-emocional. 2) Uma piora na sensibilidade retiniana no exame de perimetria na região central inferior apresenta a maior correlação com queda nos índices de QV em pacientes com glaucoma. 3) Uma nova metodologia baseada nos resultados do NEI VFQ-25 e da perimetria computadorizada para classificar e estimar o risco de pacientes com glaucoma desenvolverem deficiência visual foi apresentada.

Palavras-chave: glaucoma; qualidade de vida; testes de campo visual; deficiência visual ; psicometria.

ABSTRACT

Objectives: To investigate the psychometric properties of the Brazilian Portuguese version of the National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire (NEI VFQ-25) in a group of patients with different eye diseases.

- 2) To evaluate the association between rates of visual field loss in different regions and longitudinal changes in quality of life (QoL) in glaucoma patients.
- 3) To present a new methodology that uses data from the NEI VFQ-25 and automated perimetry to investigate predictive factors associated with development of vision-related disability in glaucoma.

Methods: 1) The first project was a cross-sectional study performed at University of Campinas to evaluate the psychometric properties of the Portuguese version of the NEI VFQ-25 using Rasch analysis in patients with glaucoma, cataract and age related macular disease. 2) The second and third projects were performed at University of California in San Diego and had a prospective, observational cohort design in which all subjects had the NEI VFQ-25 performed annually and standard automated perimetry at 6-month intervals. In the second study, the association between change in NEI VFQ-25 Rasch-calibrated scores and change in different regions (central inferior, central superior, peripheral inferior, and peripheral superior) of the visual field was investigated with a joint multivariable longitudinal linear mixed model. 3) In the third study, a latent transition analysis model was used to categorize patients with visual disability or not at baseline according to NEI VFQ-25 results and to estimate the probability of developing vision-related disability during follow-up, according to standard automated perimetry results.

Results: 1) In the first study, according to Rasch analysis, four items were found to misfit and according to the principal component analysis, the NEI VFQ-25 was not unidimensional, with eight items belonging to a second component (socio-emotional). These items belonged to the following subscales: general health, mental health, role limitations and dependency. After excluding those items, we were able to isolate items from the NEI VFQ-25 that were related only to a visual functioning component. 2) The second study showed significant correlations between change in the NEI VFQ-25 Rasch scores during follow-

-

up and change in different regions of the visual field, especially the central inferior area. Each 1 decibel (dB)/year change in binocular mean sensitivity of the central inferior area was associated with a decline of 2.6 units/year in the NEI VFQ-25 scores. Greater declines in NEI VFQ-25 scores were also seen in patients who had worse visual field sensitivity at baseline. 3) In the third study, patients classified as nondisabled at baseline had a 14.2% probability of developing disability during follow-up. Rates of visual field loss as estimated by integrated binocular MS were almost 4 times faster for those in whom disability developed versus those in whom it did not. Multivariable analysis showed that fast progressors were at higher risk of developing visual disability than those with worse baseline disease. **Conclusions:** 1) The Portuguese version of the NEI VFQ-25 is not an unidimensional instrument. We were able to find items that belonged to a different trait, possibly related to a socio-emotional component. 2) Progressive decline in retinal sensitivity in the central inferior area of the visual field had the strongest association with longitudinal decline in QoL of patients with glaucoma. 3) We presented a new methodology for classification and analysis of change in patient-reported QoL outcomes, allowing construction of models for predicting vision-related disability in glaucoma.

Key-words: glaucoma; quality of life; visual field tests visually impaired persons; psychometrics

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

NEI VFQ-25	Do inglês, “ <i>National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25</i> ”
QV	Qualidade de vida
DMRI	Degeneração macular relacionada à idade
ARMD	Age-related macular degeneration
TRI	Teoria de resposta ao item
MD	Do inglês, “ <i>Mean deviation</i> ”
LTA	Análise de transição latente
DIF	Funcionamento diferencial dos itens, do inglês, “ <i>Differential item functioning</i> ”
ETDRS	Do inglês, “ <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy</i> ”
logMAR	Logaritmo do ângulo mínimo de resolução
MS	Média da sensibilidade binocular retiniana, do inglês, “ <i>mean sensitivity</i> ”
BIC	Critério de informação Bayesiano, do inglês, “ <i>Bayesian information criteria</i> ”
SITA	Do inglês, “ <i>Swedish Interactive Threshold Algorithm</i> ”

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	19
2.1 Objetivo geral	19
2.2 Objetivos específicos	19
3. METODOLOGIA	20
3.1 NEI VFQ-25	20
3.2 Metodologia do primeiro projeto	21
3.2.1 Desenho do estudo	21
3.2.2 Análise de Rasch	21
3.2.3 Variáveis clínico-demográficas e sócio-econômicas	23
3.2.4 Análise estatística	23
3.3 Metodologia do segundo projeto	24
3.3.1 Seleção de pacientes	24
3.3.2 Exame oftalmológico	24
3.3.3 Perimetria computadorizada	25
3.3.4 Análise estatística	25
3.4 Metodologia do terceiro projeto	26
3.4.1 Seleção de pacientes	26
3.4.2 Perimetria computadorizada	26
3.4.3 Análise de transição latente	27
3.4.4 Variáveis clínicas, demográficas e sócio-econômicas	29
3.4.5 Análise estatística	29
4. RESULTADOS	31
ARTIGO 1	33
ARTIGO 2	56
ARTIGO 3	73
5. DISCUSSÃO GERAL	96
6. CONCLUSÕES	103
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	104
8. ANEXOS	

1. INTRODUÇÃO

O glaucoma é uma neuropatia óptica caracterizada por degeneração das células ganglionares retinianas. Essas células são neurônios do sistema nervoso central que têm o corpo celular na camada interna da retina e seus axônios formando o nervo óptico.¹ A morte dessas células leva a alterações típicas do glaucoma, como afinamento da camada de fibras nervosas e rima neural do disco óptico com consequente perda visual.² A fisiopatologia do glaucoma ainda é pouco conhecida e fatores que contribuem para a progressão da doença ainda não foram completamente elucidados.

Estima-se que o glaucoma seja a principal causa de cegueira irreversível no mundo todo. Tham et al. calculam que, em 2040, cerca de 112 milhões de pessoas serão afetadas pelo glaucoma no mundo todo, principalmente em países da África e Ásia.³ A prevalência de glaucoma na população entre 40 e 80 anos de idade é de aproximadamente 3,54%.³ No Brasil, os estudos investigando o número de pessoas acometidas pela doença são escassos. Sakata et al. realizaram um estudo para investigar o número de pessoas afetadas pelo glaucoma na região Sul do Brasil.⁴ Ele encontrou uma prevalência de glaucoma de aproximadamente 3,4%, resultado similar ao encontrado por Tham et al. no estudo citado anteriormente.⁴ Em relação ao glaucoma primário de ângulo aberto, a prevalência encontrada foi de 2,4% e de glaucoma primário de ângulo fechado foi de 0,7%. Cerca de 90% dos pacientes não tinham o diagnóstico da doença previamente à realização do estudo, mostrando que o glaucoma é pouco diagnosticado em nosso país. Como a perda visual no glaucoma é irreversível, é importante que o diagnóstico seja precoce, para que não ocorra uma queda na qualidade de vida (QV) dos pacientes.

O glaucoma pode afetar a QV de diversas formas. O termo QV, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, é definida como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”.⁵ Ou seja, a

QV é um termo complexo que não se limita ao “estado de ausência de doença”, como era definido antigamente.

Diversos estudos já demonstraram a associação entre a queda na QV e o glaucoma.⁶⁻⁸ O glaucoma pode causar maior dificuldade para realizar atividades do cotidiano. Por exemplo, pacientes com glaucoma podem apresentar maior dificuldade para leitura, apresentando redução na velocidade de leitura.^{9,10} Existem estudos mostrando que pacientes com glaucoma apresentam maior dificuldade para dirigir veículos, apresentando inclusive maiores chances de se envolverem em acidentes automobilísticos.¹¹⁻¹³ Ramulu et al. também mostraram que pacientes com glaucoma praticam menos exercícios físicos, o que se correlaciona significativamente com o grau de comprometimento do campo visual.¹⁴ Diniz-Filho et al. avaliaram o equilíbrio postural de pacientes com glaucoma por meio de um teste objetivo utilizando uma plataforma de força. Os autores demonstraram que pacientes com glaucoma apresentam menor equilíbrio postural e, conseqüentemente, maior risco para quedas da própria altura.^{15,16}

Há uma grande diversidade de métodos e técnicas para mensurar a QV nos pacientes com glaucoma. Podemos dividir os testes para avaliação de QV em 2 grupos: métodos mais objetivos que avaliam especificamente uma determinada atividade e métodos que avaliam de forma subjetiva aspectos da QV por meio de questionários de auto preenchimento (“*self-report*”).¹⁷ Dentre os métodos objetivos, existem os que avaliam a habilidade de conduzir um veículo, tais como simuladores de direção veicular, ou ainda a avaliação do equilíbrio postural com uma plataforma de força.^{16,18} A vantagem desses métodos é que eles possibilitam a realização do teste em condições padronizadas, podendo fornecer dados quantitativos em relação à uma determinada tarefa. Por outro lado, muitas vezes esses testes não reproduzem com fidelidade o cenário real do dia-a-dia (tais como um simulador de direção veicular, comparado com a condução real de um veículo). Além disso, esses testes costumam necessitar de uma logística mais complexa para viabilizar a sua realização (como por exemplo adquirir um simulador de direção veicular ou uma plataforma de força para avaliação do equilíbrio postural).¹⁹

Quando avaliamos subjetivamente a qualidade de vida, utilizamos questionários do tipo “*self-report*”, ou seja, fazemos uma série de perguntas para o

paciente, que resultarão em um escore final e permitirão classificar o paciente de acordo com as suas respostas.²⁰ A vantagem desse método é que ele possibilita capturar a percepção do paciente em relação à doença, além de ser mais facilmente aplicados na prática clínica e permitir a avaliação de situações da vida real sob a perspectiva do paciente. Entretanto, a aplicação de questionários apresenta como desvantagem a introdução de um viés caracterizado pela subjetividade das respostas, que pode sofrer a influência de um componente sócio-emocional não diretamente ligado à perda da função visual ocasionada pelo glaucoma. Além disso, a outra desvantagem é que não há um consenso sobre o significado real dos escores finais obtidos através dos questionários e sua respectiva transposição para prática clínica.²¹

Diversos tipos de questionários “*self-report*” já foram utilizados para avaliar a qualidade de vida nos pacientes com glaucoma.^{22,23} Dentre eles, podemos destacar o “*Glaucoma Quality of Life-15*”, composto por 15 questões que englobam diferentes domínios (visão central e visão para perto, visão periférica, adaptação ao escuro, glare e mobilidade).²⁴ Podemos destacar também o “*Glaucoma Symptom Scale*”, composto por 10 itens que investigam sintomas comuns em pacientes com glaucoma, tais como: lacrimejamento, olho seco, prurido, ardência ocular, sensação de corpo estranho, embaçamento visual, dificuldade para enxergar durante o dia e noite, halos de luz e cansaço visual.²⁵ Finalmente, o questionário de função visual do Instituto Nacional de Saúde Ocular, do inglês “*National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire*” (NEI VFQ), originalmente composto por 51 itens.²⁶ O NEI VFQ tem sido utilizado para avaliar a QV em diversas doenças oculares. A versão reduzida com 25 itens foi validada, sendo mais fácil de ser aplicada.²⁷ Dentre os questionários “*self-report*” citados, o NEI VFQ-25 é o mais utilizado para avaliar a QV nos pacientes com glaucoma.²⁸⁻³⁴ Dessa forma, foi optado por utilizar o NEI VFQ-25, nos estudos desta tese.

Quando utilizamos questionários para avaliar uma variável, neste caso, a QV em pacientes com glaucoma, é importante nos certificarmos que o instrumento a ser utilizado seja previamente validado. A validade refere-se à legitimidade das interpretações que são feitas a partir do questionário.³⁵ A validade de construto de um questionário é a extensão em que podemos dizer que o teste mede um traço latente, ou seja, uma variável que não é observável. Como por exemplo, podemos

citar a ansiedade, a inteligência e a QV. Essas variáveis (traços latentes) são complexas de se mensurar quando comparadas com medidas de peso ou altura. Para facilitar a mensuração de traços latentes, existem modelos matemáticos tais como a teoria da resposta ao item (TRI) e a análise de Rasch.³⁶ Esses modelos matemáticos são aplicados nos resultados do questionários, como o NEI VFQ-25 e conseguem representar a relação entre a probabilidade de um indivíduo responder a um item, conforme o nível de habilidade do indivíduo.

Diversos autores já mostraram que o NEI VFQ-25 não avalia somente a QV relacionada à função visual (propósito para o qual o instrumento foi originalmente criado) pois existe um outro componente (sócio-emocional) oculto (traço latente) nos itens, fazendo com que o questionário não seja unidimensional.^{37,38} Dessa forma, para melhor avaliação dos resultados do NEI VFQ-25, é necessário que se faça a aplicação de métodos que transformem o questionário num instrumento unidimensional, como a análise de Rasch. Um estudo realizado por Warrian et al. mostrou que a personalidade da pessoa pode afetar o modo como ela responde aos questionários que avaliam a QV.³⁹ Assim, a personalidade interpessoal se configura como um viés de estudos que investigam se uma determinada variável (como a perda de campo visual ou queda na acuidade visual) poderia estar ou não relacionada com a queda na QV, pois uma pessoa pode apresentar piora nos escores de QV simplesmente devido a traços negativos de personalidade, não necessariamente devido à queda na acuidade visual ou queda na sensibilidade retiniana medida através da perimetria computadorizada. Apesar de estudos prévios utilizarem o NEI VFQ-25 em pacientes com diferentes doenças oculares na população brasileira, a versão traduzida para o português deste instrumento ainda não foi validada através da análise de Rasch.^{29,40,41}

A função visual depende não somente da acuidade visual central, mas também da visão periférica, sensibilidade ao contraste, estereopsia, visão de cores, entre outros. Apesar da acuidade visual central ser essencial para realização das atividades do dia-dia, alguns estudos não tem demonstrado uma associação estatisticamente significativa entre esse parâmetro e uma piora na QV nos pacientes com glaucoma.^{6,30} Broman et al., num estudo com 100 pacientes com glaucoma, mostraram que a queda da acuidade visual não é o único parâmetro da função visual que pode afetar a QV. Além disso, no glaucoma, a queda da acuidade visual se dá

em sua maioria nas formas avançadas da doença. McKean-Cowdin et al., num estudo com 213 pacientes com glaucoma, demonstraram que pacientes que apresentavam maior perda de campo visual medido através da perimetria computadorizada também apresentavam piores escores nos questionários de QV.³⁰ Essa relação mostrou-se estatisticamente significativa, mesmo considerando as variáveis sócio-demográficas e a acuidade visual. Ou seja, a perimetria computadorizada mostrou-se uma ferramenta útil para avaliação da QV nos pacientes do glaucoma, independente da acuidade visual do paciente, devido ao fato da perda de campo visual poder levar à dificuldade de realização de atividades do cotidiano.

Apesar de diversos estudos mostrarem a relação entre QV e piora do campo visual através da perimetria computadorizada, estes estudos eram transversais, ou seja, não se sabia se o mesmo paciente, seguido ao longo do tempo, apresentaria a mesma relação entre as variáveis. Medeiros et al. foram os primeiros a avaliar pacientes com glaucoma seguidos longitudinalmente, mostrando que a perda de campo visual medida através da perimetria computadorizada ao longo do tempo está de fato associada com a queda na QV.⁴² Neste estudo, utilizou-se a análise de Rasch sobre os itens do NEI VFQ-25. Contudo, uma das limitações deste estudo foi não avaliar qual região do campo visual (central, periférica, inferior ou superior) apresentaria a melhor correlação com os índices de QV. No glaucoma, podem ocorrer diversos tipos de perda no campo visual, e cada padrão pode resultar numa percepção diferente do paciente ao realizar as atividades do dia-a-dia.⁴³ Diversos estudos já mostraram que a perda da visão central na perimetria computadorizada causa maior impacto na QV dos pacientes com glaucoma.⁴³⁻⁴⁶ No entanto, nenhum estudo mostrou essa associação de maneira longitudinal, ou seja, até o presente momento não há estudo prospectivo investigando qual região do campo visual apresenta maior correlação com queda na QV em pacientes com glaucoma.

Por último, apesar de diversos estudos já terem explorado a associação entre glaucoma e QV, ainda não foi possível demonstrar se um determinado escore no NEI VFQ-25 implicaria de fato uma deficiência visual significativa a ponto de afetar a QV do paciente. O simples estabelecimento de um valor no escore do NEI VFQ-25 para definir um paciente como deficiente visual ou não, poderia ser

arbitrário, visto que o escore final é uma simples somatória de todas sub-escalas. Como explicado anteriormente, a análise de Rasch permite a minimização de algumas limitações do instrumento, permitindo assim uma melhor utilização dos dados obtidos do NEI VFQ-25. Dessa forma, o uso de modelos matemáticos poderiam auxiliar a discriminar os pacientes que apresentassem deficiência visual significativa com base nos dados do NEI VFQ-25. Ao utilizar um modelo de probabilidades, não se estabeleceria um valor arbitrário de escore do NEI VFQ-25, sendo então os pacientes classificados em deficientes ou não de acordo com o seu padrão de respostas. Além disso ao utilizarmos esses dados num estudo longitudinal e com exames de perimetria computadorizada, seria então possível prever quais pacientes apresentariam maior risco de desenvolver deficiência visual que compromettesse a QV ao longo do tempo.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a QV de pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto através do uso do NEI-VFQ 25 calibrados pela análise de Rasch e correlacionar os achados com dados da perimetria computadorizada.

2.2 Objetivos Específicos

1. Realizar a validação psicométrica da versão portuguesa do NEI VFQ-25 através da análise de Rasch num grupo de pacientes com diferentes doenças oculares (catarata, glaucoma primário de ângulo aberto e degeneração macular relacionada à idade - DMRI).
2. Avaliar qual região do campo visual no exame de perimetria computadorizada apresenta maior correlação com a queda da QV, através de um estudo longitudinal em pacientes com glaucoma.
3. Demonstrar uma metodologia para classificar os pacientes em deficientes visuais ou sem deficiência visual através de dados obtidos com o NEI VFQ-25 e estimar o risco do paciente desenvolver a deficiência ao longo do tempo, através de dados da perimetria computadorizada.

3. METODOLOGIA

Para cumprir os objetivos propostos a presente tese aborda os resultados de três projetos de pesquisa distintos, ambos com a mesma linha de pesquisa, voltados à avaliação da QV em pacientes com glaucoma. A metodologia de cada projeto será descrita separadamente. Porém, como todos os artigos utilizaram o NEI VFQ-25, optamos por iniciar a descrição da metodologia descrevendo o formulário do NEI VFQ-25. Posteriormente, descreverei a metodologia de cada projeto separadamente.

3.1 NEI VFQ-25

O NEI VFQ-25 (Anexo 1) possui 25 questões agrupadas em 11 domínios referentes à visão e um item adicional relacionado à saúde geral.²⁷ Os domínios são visão geral, atividades que utilizam visão de perto e de longe, dor ocular, atividades sociais relacionadas à visão, atividades funcionais relacionadas à visão, saúde mental relacionada à visão, dependência relacionada à visão, dificuldade ao dirigir, visão de cores e visão periférica. Para cada questão, há 5 possibilidades de resposta, sendo que para cada resposta obtém-se uma pontuação que varia de 0 a 100 (0, 25, 50, 75 e 100 pontos, de acordo com a resposta). A pontuação final obtida é então dividida pelo número de questões, obtendo-se um escore para cada paciente, cujo valor mínimo é zero e o valor máximo é 100. Quanto maior o escore alcançado, melhor a QV relacionada à função visual do paciente.²⁷

No Brasil, o questionário do NEI VFQ-25 foi traduzido para o português por Ferraz et al. num estudo exploratório.⁴⁷ Posteriormente, Simão et al. validaram o questionário utilizando a análise fatorial numa amostra de pacientes com catarata, degeneração macular relacionada à idade (DMRI), glaucoma, toxoplasmose ocular e doença desmielinizante do nervo óptico. De acordo com os autores do estudo, o NEI VFQ-25 mostrou confiabilidade e validade adequadas.

3.2 Metodologia do primeiro projeto

3.2.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal incluindo pacientes com glaucoma, catarata e DMRI do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP. O projeto obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP (Anexo 2). Todos os pacientes foram submetidos a exame oftalmológico completo, onde foram realizados exames de acuidade visual corrigida, medida da pressão intraocular com tonômetro de Goldmann, biomicroscopia com lâmpada de fenda, gonioscopia com lente de Possner, fundoscopia com lente de 78D e retinografia com aparelho *Nonmyd WX^{3D}* (Kowa, Japan). Os pacientes também realizaram exame de perimetria computadorizada com a estratégia 24-2 “*Swedish Interactive Threshold Algorithm*” (SITA) *Standard* (Humphrey, Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA). O diagnóstico de glaucoma foi definido pela presença de neuropatia óptica com alterações típicas de glaucoma (escavação de disco óptico maior que 0,6 ou assimetria de escavação de disco maior que 0,2 ou atrofia da camada de fibras nervosas ou perda localizada da rima neuroretiniana), juntamente com alterações reprodutíveis sugestiva de dano glaucomatoso no exame da perimetria branco no branco (“*Pattern standard deviation*” com $P < 0,05$ ou “*Glaucoma hemifield test*” fora dos limites da normalidade.)^{48,49} Os pacientes foram classificados como glaucomatosos se tivessem pelo menos 1 dos olhos com a lesão glaucomatosa. O diagnóstico de catarata foi feito pelo exame de biomicroscopia com lâmpada de fenda com a pupila dilatada, e classificada de acordo com a “*Lens Opacities Classification System III*”.⁵⁰ A DMRI foi definida de acordo com o sistema da “*Clinical Age-Related Maculopathy Staging*”, baseado em achados da fundoscopia pela lâmpada de fenda e retinografia.^{51,52}

O NEI VFQ-25 (Anexo 1) foi aplicado aos pacientes uma vez. Além disso, dados demográficos como idade, sexo, raça, escolaridade, renda familiar, antecedentes sistêmicos e oftalmológicos eram coletados no momento da inclusão no estudo.

3.2.2 Análise de Rasch

A análise de Rasch vem se configurando como padrão-ouro para validação psicométrica de diferentes instrumentos.^{53,54} A importância da aplicação da análise de Rasch no NEI VFQ-25 está no fato de estudos prévios mostrarem que o instrumento não é unidimensional, ou seja, o NEI VFQ-25 não avalia apenas a QV relacionada à função visual, mas apresenta também um componente sócio-emocional que influencia o resultado do teste.³⁷ Além disso, a simples somatória de cada item e cada domínio para se chegar num valor final de 0-100 pode acarretar num erro de mensuração, pois, para cada item, um indivíduo pode apresentar maior facilidade ou maior dificuldade se comparado a outro indivíduo. Além disso, o NEI VFQ-25 parte da premissa de que a resposta aos itens apresenta uma equidistância, o que pode não ser verdadeiro.

A análise de Rasch é baseado na TRI, que, por sua vez, baseia-se num modelo matemático que estabelece que a probabilidade de resposta a um item é modelada como função da habilidade que a pessoa possui (variável latente, não observável) e de parâmetros que expressam certas propriedades dos itens.⁵⁵ Quanto maior a habilidade da pessoa, maior a probabilidade dela acertar ou aderir ao item.³⁵ A utilização do modelo de Rasch requer que os dados obtidos empiricamente se ajustem ao modelo, ou seja, que os sujeitos respondam conforme a expectativa do modelo proposto.⁵⁶ Dessa forma, ao utilizarmos o modelo de Rasch, conseguimos obter alguns parâmetros para avaliar o instrumento e verificar se o mesmo é adequado para mensurar o traço latente, que no caso do NEI VFQ-25 é a QV relacionada à função visual. Dentre os parâmetros disponibilizados pela análise de Rasch estão:

- Ajuste ou desajuste dos dados é obtido pelos índices de “*infit*” e “*outfit*” dos sujeitos e dos itens e revelam se há uma maior ou menor variação entre o padrão observado de respostas dos sujeitos e o padrão esperado de respostas. Valores entre 0,7 e 1,3 são considerados aceitáveis.
- No entanto, apenas os índices de ajustes não são suficientes para indicar a unidimensionalidade, sendo necessária a análise de resíduos dos

componentes principais por meio da qual podem-se encontrar indicações de estruturas secundárias.⁵⁷ Para verificar a dimensionalidade, analisa-se a diferença entre o que o modelo prediz e o que é de fato, sendo essa diferença denominada resíduo. O instrumento é considerado unidimensional se a maioria da variância pode ser explicada pelo componente principal.⁵⁸ Dessa forma, um valor adequado para a variância do componente principal seria de 60% ou mais. Além disso a variância não explicada dos contrastes deve ter o valor menor que 2 unidades de autovalores, do inglês “*eigenvalue*”.

- Avaliação de fidedignidade dos itens e dos sujeitos é avaliada através dos índices de “*Person Separation Reliability*” e “*Person Separation Index*”. Seus valores indicam se a localização dos itens e das pessoas na escala da variável latente é replicável. Um valor de “*Person Separation Reliability*” acima de 0,8 e “*Person Separation Index*” acima de 2,0 são considerados apropriados.
- Funcionamento diferencial dos itens (DIF), que busca estabelecer se há viés nos itens em relação a diferentes grupos, como homens e mulheres. Espera-se que pessoas de diferentes grupos, mas que possuam o mesmo nível de habilidade, tenham a mesma probabilidade de acerto no item. Se a probabilidade de acerto varia consideravelmente para pessoas de diferentes grupos com o mesmo nível de habilidade, considera-se a possibilidade de que outra variável ou outra habilidade esteja exercendo influência na probabilidade de resposta ao item. Considera-se que diferenças iguais ou superiores a 0,50 logits sejam relevantes.

3.2.3 Variáveis clínico-demográficas e sócio-econômicas

Aplicou-se um questionário para coletar informações do tipo: idade, gênero, raça, acuidade visual, presença de co-morbidades, estado civil, escolaridade e renda familiar. Para a avaliação das co-morbidades, criou-se um escore de acordo com estudo prévio.⁵⁹

3.2.4 Análise estatística

As variáveis contínuas descritas como média e desvio padrão. Investigou-

se a relação entre os resultados do NEI VFQ-25 calibrado pela análise de Rasch com as variáveis clínicas e sócio-econômicas, através de uma regressão linear univariada. As variáveis com valor $P < 0,2$ foram incluídos no modelo de regressão multivariada. As análises estatísticas foram realizadas com o software STATA versão 13 (StataCorp, College Station, TX) e a análise de Rasch foi realizada com o software Winsteps 3.81.0 (Chicago, IL). O nível de significância estatística foi estabelecido em 0,05.

3.3 Metodologia do segundo projeto

3.3.1 Seleção de pacientes:

Os pacientes incluídos neste projeto foram selecionados de um estudo prospectivo longitudinal cujo objetivo é avaliar o impacto do glaucoma na QV dos pacientes. Este projeto foi conduzido no Laboratório de Performance Visual no Departamento de Oftalmologia da Universidade da Califórnia em San Diego, Estados Unidos. Todos os pacientes deste estudo assinaram o consentimento informado por escrito. Este estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética da Universidade da Califórnia em San Diego (Anexo 3) e sua metodologia está de acordo com as normas da Declaração de Helsinki e de acordo com o “*Health Insurance Portability and Accountability Act*”.

3.3.2 Exame oftalmológico

Todos os pacientes foram submetidos a exame oftalmológico completo, onde foram realizados exames de acuidade visual corrigida, medida da pressão intraocular com tonômetro de Goldmann, biomicroscopia com lâmpada de fenda, gonioscopia com lente de Possner, e fundoscopia com lente de 78D. Os pacientes também realizaram exame de perimetria computadorizada branco no branco para determinar a gravidade do glaucoma, baseado no valor do “*Mean Deviation*” (MD). Apenas pacientes com ângulo aberto no exame de gonioscopia foram incluídos. Paciente com doenças retinianas coexistentes, uveíte ou neuropatias ópticas não-glaucomatosas foram excluídos. Este estudo incluiu pacientes da coorte, com diagnóstico de glaucoma definido pela presença de neuropatia óptica com alterações

típicas de glaucoma (escavação de disco óptico maior que 0,6, assimetria de escavação de disco maior que 0,2, atrofia da camada de fibras nervosas, perda localizada da rima neuroretiniana), juntamente com alterações reprodutíveis e sugestivas de dano glaucomatoso no exame da perimetria computadorizada (“*Pattern standard deviation*” com $P < 0.05$ ou “*Glaucoma hemifield test*” fora dos limites da normalidade.) Os pacientes foram classificados como glaucoma se tivessem pelo menos um dos olhos com a lesão glaucomatosa. O NEI VFQ-25 foi obtido anualmente e os exames de perimetria computadorizada foram feitos com intervalos de 6 meses. Os resultados do NEI VFQ-25 foram calibrados pela análise de Rasch conforme metodologia descrita no primeiro projeto.

3.3.3 Perimetria computadorizada

Todos pacientes incluídos no estudo foram submetidos à perimetria computadorizada com a estratégia SITA 24-2 utilizando o aparelho Humphrey Field Analyzer II (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA). Apenas testes confiáveis foram incluídos (número de perdas de fixação $< 33\%$ e falsos-positivos $< 15\%$). Neste estudo, foram utilizados os campos monoculares para obtenção do campo visual binocular. O cálculo do campo binocular foi feito a partir da fórmula descrita por Nelson-Quigg et al.⁶⁰ Após a obtenção do campo visual binocular, os 52 pontos do campo foram divididos em 4 regiões distintas: central inferior, central superior, periférica superior e periférica inferior (Anexo 4). A sensibilidade média em decibéis (dB) foi calculada para cada uma dessas regiões fazendo a média dos antilogs dos limiares de sensibilidade de cada ponto de maneira individual, sendo o logaritmo recalculado para obtenção do valor final da sensibilidade, expresso em “mean sensitivity” (MS). Em estudos de qualidade de vida é importante a utilização da sensibilidade binocular pois a percepção do campo binocular é diferente do campo monocular ao investigar as atividades do cotidiano. Além disso, em estudos longitudinais, ao utilizar apenas o MD do melhor ou pior olho há o risco do olho selecionado não permanecer como melhor ou pior ao final do seguimento.

3.3.4 Análise estatística

A investigação da relação entre a mudança no escore do NEI VFQ-25

calibrado pela análise de Rasch e a taxa de mudança na perimetria computadorizada foi realizada através de um modelo longitudinal de regressão linear multivariada misto.^{61,62}

As análises estatísticas foram realizadas com o software STATA versão 13 (StataCorp, College Station, TX) e a análise de Rasch realizada com o software Winsteps 3.81.0 (Chicago, IL). O nível de significância estatística foi estabelecido em 0,05.

3.4 Metodologia do terceiro projeto

3.4.1 Seleção de pacientes:

Os pacientes incluídos neste estudo foram selecionados de um estudo prospectivo longitudinal cujo objetivo é avaliar o impacto do glaucoma na qualidade de vida dos pacientes, conduzido no Laboratório de Performance Visual no Departamento de Oftalmologia da Universidade da Califórnia em San Diego, Estados Unidos. Todos os pacientes deste estudo assinaram o consentimento informado por escrito. Este estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética da Universidade da Califórnia em San Diego (Anexo 3) e sua metodologia está de acordo com as normas da Declaração de Helsinki e de acordo com o “*Health Insurance Portability and Accountability Act*”. Todos os pacientes foram submetidos a exame oftalmológico completo, onde foram realizados exames de acuidade visual corrigida, medida da pressão intraocular com tonômetro de Goldmann, biomicroscopia com lâmpada de fenda, gonioscopia com lente de Possner, e fundoscopia com lente de 78D. Os pacientes também realizaram exame de perimetria computadorizada branco no branco para determinar a gravidade do glaucoma, baseado no valor de MD. Apenas pacientes com ângulo aberto no exame de gonioscopia foram incluídos. Paciente com doenças retinianas coexistentes, uveíte ou neuropatias ópticas não-glaucomatosas foram excluídos.

Este estudo incluiu pacientes de um coorte, com diagnóstico de glaucoma definido por presença de neuropatia óptica com alterações típicas de glaucoma (escavação de disco óptico maior que 0,6, assimetria de escavação de disco maior que 0,2, atrofia da camada de fibras nervosas, perda localizada da rima

neuroretiniana), juntamente com alterações reprodutíveis (2 exames consecutivos) sugestiva de dano glaucomatoso no exame da perimetria branco no branco (“*Pattern standard deviation*” com $P < 0,05$ ou “*Glaucoma hemifield test*” fora dos limites da normalidade.) Os pacientes foram classificados como glaucoma se tivesse pelo menos um dos olhos com a lesão glaucomatosa. Para este estudo, apenas o NEI VFQ-25 obtido no início e no final do seguimento foram utilizados. Os exames de perimetria computadorizada foram feitos com intervalos de 6 meses. Os resultados do NEI VFQ-25 foram calibrados pela análise de Rasch conforme metodologia descrita no primeiro projeto.

3.4.2 Perimetria computadorizada

Todos pacientes incluídos no estudo foram submetidos à perimetria computadorizada com a estratégia SITA 24-2 utilizando o aparelho Humphrey Field Analyzer II (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA). Apenas testes confiáveis foram incluídos (número de perdas de fixação $< 33\%$ e falsos-positivos $< 15\%$). Neste estudo foram utilizados os campos monoculares para obtenção do campo visual binocular. O cálculo do campo binocular foi feito a partir da formula descrita por Nelson-Quigg.⁶⁰ A avaliação da taxa de mudança no exame de perimetria computadorizada foi realizada através de um modelo de regressão linear simples ajustado pela abordagem dos mínimos quadrados, utilizando o MS do campo visual binocular integrado. Taxas de mudança do pior e do melhor olho foram calculadas utilizando o MD.

3.4.3 Análise de transição latente

A análise de transição latente (LTA) foi utilizada para classificar os pacientes em deficientes visuais de acordo com resultados no NEI VFQ-25 e investigar a probabilidade de desenvolver a deficiência durante o seguimento. O modelo da LTA é uma extensão do modelo de classes latentes cujo objetivo é a identificação de uma série de subgrupos mutuamente exclusivos de indivíduos com base em um conjunto de variáveis categóricas (itens do NEI VFQ-25) relacionadas à variável latente de interesse (deficiência visual).^{63,64} O modelo tradicional de classes latentes permite o agrupamento em uma determinada amostra, criando a possibilidade de identificarmos subtipos sintomáticos, não previamente definidos a

priori nas classificações diagnósticas, como no caso de deficiência visual através do NEI VFQ-25.⁶⁵ A análise de classes latentes é ajustada a partir de indicadores categóricos, com a vantagem de não fazer pressuposições a respeito da distribuição desses indicadores além da independência local, ou seja, em uma mesma classe latente os indicadores devem ser independentes. A análise de classes latente assume que cada indivíduo pertence à uma única classe (“cluster”). Dessa forma, uma vez que a probabilidade de um indivíduo pertencer a determinada classe (deficiência visual) é estimada como função das covariáveis (itens do NEI VFQ-25), as quais variam conforme o indivíduo, calcula-se um vetor de estimativas da probabilidade de pertencer a cada classe latente, para cada indivíduo.⁶⁴

Existem índices e testes estatísticos para definir o número ideal de classes latentes para classificar e interpretar os dados do estudo. O critério de informação Bayesiano (BIC) é uma medida que, além de considerar o tamanho da amostra, permite comparar a qualidade de modelos de classes latentes ajustados com diferentes números de classes.^{65,66} O modelo com número de classes associado ao menor valor de BIC é considerado o modelo ideal.⁶⁷ A entropia é um índice que avalia a qualidade da separação das classes e o quanto elas representam os dados, com objetivo de mostrar se a classificação dos indivíduos nas determinadas classes construídas pelo modelo é adequada. A entropia apresenta valores entre zero (pior situação) e um (melhor situação), com valores aceitáveis acima de 0,8.⁶⁵ Neste projeto, apesar de modelos com um maior número de classes serem possíveis, o modelo com 2 classes (pacientes com e sem deficiência visual) apresentou os melhores parâmetros de ajuste de acordo com o BIC. O valor da entropia foi de 0.889.

Apenas dados obtidos com o NEI VFQ-25 em dois períodos (exame inicial e no final do seguimento) foram utilizados. Os pacientes foram classificados em deficientes visuais ou sem deficiência visual nestes dois períodos. O modelo estimou a probabilidade de pertencer à uma determinada classe (deficiência visual ou não) e incluiu o indivíduo na determinada classe em cada período (exame inicial e no final do seguimento) de acordo com a maior probabilidade estabelecida. A LTA foi utilizada então para avaliar a probabilidade de um indivíduo mudar de uma classe para outra. Por exemplo, um paciente poderia ser classificado como sem deficiência visual no exame inicial e permanecer na mesma classificação ao final do

seguimento, ou mudar de classe e converter para deficiência visual. A hipótese postulada neste projeto era de que a transição para um estado de deficiência visual ocorreria na situação do paciente apresentar uma perda significativa no campo visual medido através da perimetria computadorizada ao longo do seguimento. Uma outra situação que poderia ocorrer era o paciente já ser classificado como deficiente visual no exame inicial e permanecer neste estado ao final do seguimento, ou ainda converter para um estado de não-deficiência visual. Essa aparente melhora de sua condição poderia ser observada em um indivíduo que se encontrava menos debilitado pela doença ou ainda após algum tipo de intervenção cirúrgica que levou à melhora da função visual, como a cirurgia de catarata.

3.4.4 Variáveis clínicas, demográficas e sócio-econômicas

No exame inicial, foram obtidos dados relativos a histórico de doenças oculares, co-morbidades, estado civil, convênio médico, grau de escolaridade e renda familiar. Como essas variáveis poderiam interferir na percepção de qualidade de vida do paciente, elas foram avaliadas como fatores preditivos para o desenvolvimento de deficiência visual ao longo do seguimento. A acuidade visual foi medida utilizando a tabela ETDRS (*“Early Treatment Diabetic Retinopathy”*) e a análise foi realizada através do logaritmo do ângulo mínimo de resolução (logMAR). A mudança na acuidade visual do melhor olho foi utilizada na análise. O estudo também avaliou se o paciente foi submetido à cirurgia de catarata durante o seguimento.

3.4.5 Análise estatística

Utilizaram-se valores de média e desvio padrão para variáveis com distribuição normal e mediana e interquartil para variáveis sem distribuição normal. A normalidade foi investigada através da inspeção de histogramas e utilizando o teste de Shapiro-Wilk. O modelo de LTA classificou os pacientes em duas classes (deficiência visual ou não), de acordo com os resultados do NEI VFQ-25 no exame inicial e no final do seguimento. Após esta etapa, um modelo de regressão logística foi utilizado para avaliar os fatores associados com a probabilidade de converter de uma classificação para outra, ou seja, de um paciente sem deficiência visual no exame inicial, desenvolver a deficiência ao final do seguimento. Dessa forma, a

variável dependente no modelo de regressão logística era marcada como 1 se o paciente converteu para deficiência e 0 no caso do paciente permanecer sem deficiência.

Foram estimados os riscos relativos para conversão para deficiência visual na análise univariada com intervalo de confiança de 95% para os seguintes fatores: idade, raça, gênero, variáveis sócio-econômicas, gravidade do glaucoma no exame inicial, taxa de progressão da perimetria computadorizada e duração do seguimento. O modelo de regressão multivariada foi construído com a inclusão de variáveis que apresentassem o valor de $P < 0,20$ na análise univariada ou se a variável fosse considerada importante clinicamente, como a duração do seguimento. As análises multivariadas foram realizadas separadamente para as variáveis de MS e MD do melhor e do pior olho para evitar ocorrência de viés de multicolinearidade.

As análises estatísticas foram realizadas com o software STATA versão 13 (StataCorp, College Station, TX) e MPLUS 7.1 (Muthén & Muthén, Los Angeles). O nível de significância estatística foi estabelecido em 0,05.

4. RESULTADOS

Os resultados desta tese são apresentados em três artigos, que encontram-se transcritos a seguir:

Artigo 1 – *“Psychometric Properties of the Portuguese Version of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25.”*

Submetido ao periódico *“Health and Quality of Life Outcomes”*. Qualis B1

Artigo 2 – *“The Impact of Location of Progressive Visual Field Loss on Longitudinal Changes in Quality of Life of Glaucoma Patients”*

Publicado no periódico *“Ophthalmology”* (Março de 2016 , Volume 123, Série 3, Páginas 552–557) - Qualis A1

Artigo 3 – *“Predicting Vision-Related Disability in Glaucoma”*

Publicado no periódico *“Ophthalmology”* (Janeiro de 2018 , Volume 125, Série 1, Páginas 22–30) - Qualis A1

Artigo 1

Carta de submissão



'Health and Quality of Life' Editorial Office <em@editorialmanager.com>

Para: Ricardo Yuji Abe



13 de jan às 18:12



HQLO-D-18-00020

Psychometric Properties of the Portuguese Version of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25

Ricardo Yuji Abe, MD; Felipe A Medeiros, MD, PhD; Milton Agrizzi Davi, MD; Cecilia Gonçalves, MD; Matheus Bittencourt, MD; Alicia Buffoni Roque, MD; Júlia Boccato, BS; Vital Paulino Costa, MD, PhD; José Paulo Cabral Vasconcellos, MD, PhD

Health and Quality of Life Outcomes

Dear Mr. Abe,

Thank you for submitting your manuscript 'Psychometric Properties of the Portuguese Version of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25' to Health and Quality of Life Outcomes.

The submission id is: HQLO-D-18-00020

Please refer to this number in any future correspondence.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the following website:

<https://hqlo.editorialmanager.com/>

Your username is: ricardoabe

If you forgot your password, you can click the 'Send Login Details' link on the EM Login page at <https://hqlo.editorialmanager.com/>.

Best wishes,

Editorial Office

Health and Quality of Life Outcomes

<https://hqlo.biomedcentral.com/>

Artigo 1

Psychometric Properties of the Portuguese Version of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25

Ricardo Y. Abe, MD,¹ Felipe A. Medeiros, M.D. Ph.D.,² Milton Agrizzi Davi M.D,¹
Cecília Gonçalves M.D,¹ Matheus Bittencourt M.D,¹ Alicia Buffoni Roque M.D,¹ Júlia
Bocato BS,¹ Vital Paulino Costa, M.D. Ph.D,¹ José Paulo Cabral Vasconcellos, M.D.
Ph.D.¹

1. Department of Ophthalmology, University of Campinas, Campinas, Brazil.
2. Department of Ophthalmology, Duke University, Durham, North Carolina, United States

ABSTRACT

Background: To investigate the psychometric properties of the Brazilian Portuguese version of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) questionnaire in a group of patients with different eye diseases.

Methods: Cross-sectional study. All subjects completed the Portuguese version of the NEI VFQ-25 questionnaire. Another questionnaire containing a survey about clinical and demographics data was also applied. Rasch analysis was used to evaluate the psychometric properties of the NEI VFQ-25. We also investigated the relationship between final Rasch-calibrated NEI VFQ-25 scores with socioeconomic and clinical variables using a multivariable linear regression model.

Results: The study included 104 patients with cataract, 65 with glaucoma and 83 with age macular degeneration. Mean age was 70.7 ± 9.9 years, with 143 female (56.7%) and 109 male patients (43.2%). Mean visual acuity was 0.47 and 1.17 logMAR in the better and worse eye, respectively. According to Rasch analysis, four items were found to misfit. Those items belonged to the following subscales: mental health, ocular pain and role limitations. The principal component analysis of the residuals showed that 51.9% of the variance was explained by the principal component, whereas the unexplained variance by the first contrast was 3.38 eigenvalue units. Eight items loaded positively onto the first contrast with a correlation higher than 0.4. These items belonged to the following subscales: general health, mental health, role limitations and dependency. After excluding those items, we were able to isolate items from the NEI VFQ-25, related only to a visual functioning component. Finally, the principal component analysis from residuals of this revised version of the NEI VFQ-25 (items related to visual function) showed that the principal component explained 61.2% of the variance, with the unexplained variance by the contrasts of 1.64 eigenvalue units, showing no evidence of multidimensionality.

Conclusions: The Portuguese version of the NEI VFQ-25 is not an unidimensional instrument. We were able to find items that belong to a different trait, possibly related to a socio-emotional component. Thus, in order to obtain psychometrically valid constructs, both the visual functioning and socio-emotional components should be analyzed separately.

Keywords: Glaucoma; Quality of life; National Eye Institute Visual Function Questionnaire; NEI VFQ-25; Rasch Analysis

BACKGROUND

Quality of life (QoL) is a broad-ranging concept affected by an individual's physical health, psychological state, level of independence and social relationships.[1, 2] Within physical health, sense of sight is crucial to perform many routine daily activities. Therefore, changes in visual status can lead to functional impairment affecting directly QoL. Conventional clinical measures such as visual acuity, visual field assessment and fundus imaging may not fully capture the impact of disability related to eye diseases. Thus measurements of health-related QoL have been used to track outcomes for many eye diseases.[3, 4] Even though many so-called health-related QoL questionnaires can measure only a self-perceived health status, the importance of evaluating the outcomes of health care from the standpoint of the patient is now widely recognized.[5, 6]

Within patient-reported questionnaires, the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) has been frequently used to assess QoL in ophthalmology research.[7-10] This questionnaire contains a set of 25 questions in 12 subscales designed to assess the dimensions of self-reported vision-target health status that are relevant for subjects with chronic eye diseases.[7] Items in the questionnaire require the subject to provide a response based on a Likert scale and methods for analyzing this type of data used in most previous studies attribute linear scores to each response and then sum up the scores for all different questions to obtain a single composite score. However, in order for a composite score to be meaningful is essential that all questions included in the scoring contribute to the measurement of a single underlying construct.[3, 11] For example, for the NEI VFQ-25 responses to be represented by a single score, its questions should all be measuring the same latent construct of visual functioning.

Rasch analysis is a method that can be used to investigate psychometric properties of questionnaires, such as dimensionality and reliability. Massof et al. administered some items from the 52-NEI-VFQ to patients with low vision, applying Rasch model to estimate interval measurement scales from ordinal responses to items.[11] They found that Rasch analysis can offer an alternative to traditional scoring methods enabling one to estimate the latent variable of interest (visual function) and assess the performance of each item as a contributor to the final measurement. In a subsequent work, Marella and colleagues have suggested that the NEI VFQ-25 questionnaire does not seem to be unidimensional, and that the questionnaire items may actually be measuring two different underlying constructs, one related to visual functioning and another to socio-emotional status. This is important, as it would indicate that a single composite score is not appropriate to represent responses to this questionnaire. [12, 13] In addition to dimensionality, Rasch analysis can provide information about appropriateness of the response categories, measurement precision, and item fit to the construct.[14] Rasch analysis of the English version of the NEI VFQ-25 has also suggested that the subscales represented on the questionnaire would not be valid in their current format.[15]

As a widely used instrument to assess vision-related QoL, the NEI VFQ-25 has been translated into several different languages. When a questionnaire is translated into a new language, a linguistic validation is necessary but not sufficient unless the psychometric characteristics have been verified. Simao et al. introduced the Brazilian Portuguese version of the NEI VFQ-25 in 2008 and reported psychometrics properties comparable to the American original version.[16] However, the work of Simao et al reported only measures such as Cronbach's alpha and correlations among subscales. The reason Rasch analysis is well suited for demonstrating a translated version of an existing questionnaire has comparable items to the original is its sensitivity to differences in item difficulty.[17] Cronbach's alpha, for example, is insensitive to this, and can provide the same value for two questionnaires whose items differ in levels of difficulty. Thus, a proper validation of the Portuguese translation of the questionnaire would also benefit from a method such as Rasch analysis to better assess dimensionality and validity. To the best of our knowledge no study has yet applied the Rasch Analysis to the Portuguese version of the NEI VFQ-25 questionnaire. Thus, the purpose of current study is to

investigate the psychometric properties of NEI VFQ-25 using Rasch analysis in a population of Brazilian patients with a variety of eye diseases.

METHODS

This was a cross sectional study, evaluating patients with glaucoma, cataract and age-related macular degeneration (AMD) from the Hospital das Clínicas – University of Campinas – Brazil. This study was approved by the Ethics Committee of the University of Campinas and adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki. Subjects underwent a comprehensive ophthalmic examination, including Snellen best corrected visual acuity, slit-lamp biomicroscopy, intraocular pressure (IOP) measurement using Goldmann applanation tonometry, gonioscopy and dilated funduscopy examination using a 78-diopter lens. Subjects underwent standard automated perimetry, using the 24-2 Swedish Interactive Threshold Algorithm (SITA) Standard (Humphrey, Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA) and also retinal imaging with nonmyd WX^{3D} (Kowa, Japan).

Three different groups were investigated. Glaucoma patients were required to have repeatable (at least 2 consecutive) abnormal SAP results with corresponding glaucomatous optic nerve damage in at least one eye. An abnormal SAP result was defined as a pattern standard deviation with $P < 0.05$, and/or Glaucoma Hemifield Test results outside normal limits. Cataracts were classified according to the Lens Opacities Classification System III (LOCS III) based on findings from slit lamp examination.[18] For AMD, we applied the Clinical Age-Related Maculopathy Staging system, which divides patients into 5 mutually exclusive categories based on slit-lamp assessment of drusen, retinal pigment epithelial irregularities, geographic atrophy, retinal pigment epithelial detachment, and choroidal neovascularization.[19, 20]

NEI VFQ-25 Questionnaire

Vision-related QoL was assessed by a Brazilian Portuguese version of the NEI

VFQ-25 questionnaire.[7] This version was developed by Simao et al in 2008 and was initially tested for in a set of ophthalmic patients and healthy controls.[16] The NEI VFQ-25 consists of 25 questions measuring overall vision, difficulty with near-vision and distance activities, ocular pain, driving difficulties, limitations with peripheral vision and color vision, social functioning, role limitations, dependency and mental health symptoms. Rasch analysis was performed to obtain final estimates of “person measures,” which can be used to express where each respondent falls on a linear scale representing the degree of impairment as measured by the NEI VFQ-25.[21, 22] Rasch analysis was performed using Andrich rating-scale models to obtain the estimates of the required ability of each item, perceived ability of each subject, and the thresholds for each response category.[14] The unit of those estimated measures is called a logit (log-odds unit), which is calculated as the log-odds ratio of the probability that a participant will select a particular rating category in an item over 1 minus the same probability. The logit values place patients according to their abilities and items according to their difficulties on the same linear interval scale. [23]

Person and item measures were examined for fit to the Rasch model using infit and outfit item fit statistics.[8] To test the hypothesis that the NEI VFQ- 25 measures a single underlying construct, we initially evaluated the fit statistics, which were recorded as mean square standardized residuals (MNSQ); The fit of the Rasch model was evaluated with the infit and outfit statistics. Values between 0.7 and 1.3 are considered acceptable for MNSQ values of infit and outfit.[24] After checking fit statistics, we conducted a principal components analysis of the residuals (difference between the observed and expected responses).[25] Data are considered unidimensional if most of the variance is explained by the principal component and there is no significant explanation of the residual variance by the contrasts to the principal component. In general, to be considered unidimensional, the variance of the principal component should be >60%.[8, 25] Furthermore, the unexplained variance by the contrasts should be <2 Eigenvalue units.[25]

We also evaluated differential item functioning, which assesses whether the items have different meanings for different groups in the sample. The raw differences in item calibration between groups were examined to identify differential item functioning. The differential item functioning was considered absent if it was less than

0.50 logits, minimal but probably inconsequential if it ranged between 0.50 and 1.0 logits, and notable if it was >1.0 logit.[12, 26]

The person separation index is the ratio of the variance in the person measures for the sample to the average error in estimating these measures. It is a measure of how broadly the persons could be distinguished into statistically distinct levels. The person separation reliability coefficient describes the reliability of the scale to discriminate between the persons of different abilities.[12] A person separation index of ≥ 2.0 or a reliability value of ≥ 0.8 represents the minimum acceptable level of separation.[12, 24]

Demographic, Clinical and Socio-economic Variables

Socio-economic questionnaires were also administered along with the NEI VFQ-25 to all patients. These questionnaires contained a survey about demographics, history of ocular and medical conditions, marital status, degree of education and income. For comorbidities, we investigated the presence or history of the following conditions: diabetes mellitus, arthritis, high blood pressure, heart disease, depression, asthma, and cancers. A simple summation score was used to create a comorbidity index.[27] As these variables could potentially affect patient perceptions about vision-related QOL, they were included as covariates factors to investigate their association with the final Rasch-calibrated NEI VFQ-25 scores. These variables were categorized for inclusion in the univariate and multivariate models as race (African American [yes/no]), employment (yes/no), marital status (married [yes/no]), degree of education (at least high school degree [yes/no]) and income (less than \$25,000/year [yes/no]). Visual acuity was measured using an Early Treatment Diabetic Retinopathy (ETDRS) chart and logMAR measurements were used in the analyses evaluating better and worse eye.[28] For patients with visual acuity measures of “counting fingers” (CF), “hand motion”, “light perception” and “no light perception” (NLP), we converted into quantitative measurements such as logMAR, as suggested by Schulze-Bonsel. [28]

Statistical Analysis

Descriptive statistics included mean and standard deviation for normally distributed variables. We investigated the relationship between final Rasch-calibrated NEI VFQ-25 scores with socioeconomic and clinical variables (gender, race, education, income, marital status, visual acuity in logMAR, presence of low vision and mean deviation from standard automated perimetry) using a linear regression model. Variables with P value < 0.2 were included in the final multivariable linear regression model. Statistical analyses were performed using Winsteps 3.81.0 (Chicago, IL) and STATA v. 13 (StataCorp, College Station, TX). The alpha level (type I error) was set at 0.05.

RESULTS

The study included 104 patients with cataract, 65 with glaucoma and 83 with AMD. Table 1 presents demographic variables of the studied population. Mean age was 70.7 ± 9.9 years, with 143 female (56.7%) and 109 male patients (43.2%). Most of them were retired (74%). Table 2 describes the clinical variables of the patients. Mean visual acuity in the better eye was 0.47 logMAR and 1.17 logMAR in worse eye. There were 62 patients (24.6%) with low vision (counting fingers, hand motion, light perception or loss of light perception in one or both eyes).

Rasch Analysis

Results of Rasch analysis are shown in Table 3. Four items (Q4, Q19, Q24 and Q25) were found to misfit (from subscales: general health, mental health, ocular pain and role limitations) with infit and/or outfit mean scores >1.3. Figure 1 shows a scatterplot with the items with misfit. Principal components analyses of the residuals from Rasch analysis can also be used to check the assumption of unidimensionality.[29] In order to determine whether the assumption of unidimensionality is valid, the variance explained by the Rasch factor (the underlying construct) should be 4 times greater than that of the first principal component in the residuals and the variance explained by the Rasch factor should be greater than 60%.[30] For the current work, the principal component analysis of the residuals

showed that the variance explained by the principal component was comparable for empirical calculation (50.9%) and by the model (51.9%). This suggests that the questionnaire was not unidimensional. Moreover, the unexplained variance explained by the first contrast was 3.38 eigenvalue units and the second contrast was 2.56 eigenvalue units with no further contrasts exceeding 2.0 eigenvalue units. These findings suggested the presence of a second dimension in the scale. Eight items loaded (correlation>0.4) positively onto the first contrast and belonged to: general health (Q1), mental health (Q3, Q21 and Q22), role limitations (Q17 and Q18) and dependency (Q20 and Q23). This suggests that these eight items cannot be grouped with other items in the scale to measure a single latent trait (visual functioning). These items are probably related to a social-emotional component. Of note, in the current sample, 187 patients (74.4%) answered that they were not currently driving (Q15). Within this group, 158 patients (84.5%) reported that they never had driven (Q15a). Therefore questions related to driving were not assessed in the Rasch Analysis due to missing data.

Differential item functioning was tested for some of the variables from Table 1 and Table 2, such as: age, gender, race, job status, marital status, education, level of income, low vision and type of eye disease (cataract, glaucoma and AMD). There was no differential item functioning for any of the variables mentioned. These results suggest that items could be interpreted similarly across subgroups of the sample.

After excluding items that were considered misfitted (Q4, Q19, Q24 and Q25) and also those items with high loadings on the principal component analysis of the residuals, such as: general health (Q1), mental health (Q3, Q21 and Q22), role limitations (Q18) and dependency (Q20 and Q23), we were able to isolate items from the NEI VFQ-25, related only to the visual function component. According to Table 4, no items were misfitted. We also performed a principal component analysis of the residuals of the revised version of the NEI VFQ-25 (items related to visual function). The final variance of the principal component was 61.2% and the unexplained variance by the contrasts is 1.64 eigenvalue units, showing no evidence of multidimensionality (Table 5). The mean ($\pm$ SD) of the person measures was -3.02 ± 1.09 logits. In figure 2, we showed the Wright item-person maps of the revised version of the NEI VFQ-25 (only items related to visual function). The separation index for person measures was 2.44, with reliability of 0.86. We also reported the

psychometric properties of the socioemotional component of the NEI VFQ-25 (Table 5).

We also investigated the association between demographic and clinical variables with the final scores of the revised version of the NEI VFQ-25. Within the clinical and demographic variables, there was a statistical relationship with the Rasch-calibrated scores in NEI VFQ-25 for the following variables in univariable models: visual acuity in the better eye ($P < 0.001$), visual acuity in the worse eye ($P < 0.001$), patients with low vision ($P < 0.001$), gender ($P < 0.001$), marital status ($P = 0.001$), employment status ($P = 0.019$), education level ($P < 0.001$) and comorbidity index ($P = 0.003$). In a multivariable analysis, only 2 variables remained statistically significant: visual acuity in the better eye ($P < 0.001$) and education level ($P = 0.002$).

DISCUSSION

In the current study, we investigated the psychometric properties of the Brazilian Portuguese version of the NEI VFQ-25 using Rasch analysis. Our results showed that the NEI VFQ-25 does not seem to be an unidimensional instrument; that is, it does not measure a single latent construct (quality of life related to visual function).[11] Although most items on the NEI VFQ-25 tap the construct of visual functioning, our results indicated that other items belonged to a different construct, namely socio-emotional component, corroborating findings from previous studies.[12, 13]

Unidimensionality of an instrument can be assessed by examining the fit statistics and principal component analysis of the residuals. Ideally items should have MNSQ values between 0.7 and 1.3. Items with MNSQ lower than 0.7 suggest a high level of predictability in the responses, indicating redundancy, [24] whereas values higher than 1.3 show an unacceptable level of noise in the responses. According to Table 3, four items (Q4, Q19, Q24 and Q25) were found to misfit. Those items

belonged to the subscales of mental health, ocular pain and role limitations. In Figure 1 we can observe a scatterplot with the items that we considered misfitted.

In addition to that, we also need to exam the principal component analysis of the residuals as a second test for unidimensionality. A high level of variance accounted for by the principal component leads to a low likelihood of additional components; a variance of 60% or greater is considered good. In the current study, the principal component analysis of the residuals showed that the variance explained by the principal component was 51.9%. Moreover, the unexplained variance explained by the first contrast was 3.38 eigenvalue units. The first contrast in the residuals reports whether there are patterns within variance that are unexplained by the principal component, which suggests a second construct is being measured.[13] According to previous studies, the current study applied the criterion that the contrast should have an eigenvalue higher than 2.0 to be considered evidence of a second construct because this would be greater than the magnitude seen with random data. Thus, our analysis showing the first contrast with a 3.38 eigenvalue units, suggests that the Brazilian Portuguese version of the NEI VFQ-25 was not unidimensional.

The loading of items onto the contrasts allows identification of which items tap different constructs. In our analysis, eight items loaded positively onto the first contrast with a correlation higher than 0.4. These items belonged to the following subscales: general health (Q1), mental health (Q3, Q21 and Q22), role limitations (Q17 and Q18) and dependency (Q20 and Q23). This suggests that these eight items cannot be grouped with other items in the scale to measure a single latent construct, such as QoL related to visual function.

We were able to isolate items from the NEI VFQ-25, related only to a visual function component, after excluding items that were considered misfitted and also those items with high loadings on the principal component analysis of the residuals. When we re-examined the fit statistics of this revised version of the NEI VFQ-25, no items were misfitted (Table 4). Moreover, the final variance of the principal component was 61.2% and the unexplained variance by the first contrast was 1.64 eigenvalue units (Table 5). These results suggest that this revised version of the NEI VFQ-25 showed no evidence of multidimensionality.

Simao et al used a “Factor analysis” and concluded that almost all subscales of NEI VFQ-25 belong to the same underlying dimension. However, careful analysis of their data suggests some evidence of multidimensionality.[16] For example, they showed that most of the subscales from the Portuguese version of the NEI VFQ-25 were influenced by central vision correlated with the first factor, while the “General vision”, “Ocular pain” and “Peripheral vision” subscales were included in a second factor.[16] We were able to find a second construct more related to a socio-emotional component formed by subscales such as: “General health”, “mental health”, “role limitations” and “dependency”, in contrast to central and peripheral vision constructs as highlighted in the previous study. This difference might be due to application of different types of analysis (Rasch as opposed to Factor Analysis). When evaluating an instrument with the Rasch model, more fundamental evidence may be provided to justify the use of scale scores on an interval level. Distances on the scales developed by the Factor Analysis approach are interpreted as equal over the full range of the scale.[31] The scale is treated as an interval scale based on ordinal level item scoring. In fact, Pesudovs et al investigated the psychometric properties of the NEI VFQ-25 with Rasch analysis in a group of patients with cataract and found that several subscales were not psychometrically sound. They concluded that the NEI VFQ-25 as an overall measure was flawed by multidimensionality.[13] In addition, Marella et al performed a similar investigation with a group of low vision patients and also found that the NEI VFQ-25 is a better performing instrument when divided into two different scales, corroborating the findings of our study. [12]

Another important characteristic of a good instrument is that items function similarly for persons at the same level of ability. Differential item functioning was tested for the following variables: age, sex, race, job status, marital status, education, level of income, low vision and type of eye disease (cataract, glaucoma and AMD). Differential item functioning occurs when subgroups of people with comparable levels of ability respond differently to an item, which implies a response to some characteristic other than item difficulty. We were not able to find evidence of differential item functioning for any of the variables mentioned. Thus, our results suggest that items from the Portuguese version of the NEI VFQ-25 could be interpreted similarly across subgroups of the sample, including different eye diseases, such as cataract, glaucoma and AMD.

We found that worse visual acuity and patients with lower education level had lower Rasch-calibrated NEI VFQ-25 scores. Even though patients with AMD had lower Rasch-calibrated scores of NEI VFQ-25 compared to cataract and glaucoma patients, when adjusting for visual acuity, the correlation with different types of eye disease in the multivariable analysis was not statistically significant, implying that visual acuity may be a better predictor for vision related QoL in comparison to the underlying cause of the vision loss. In fact, associations between worse visual acuity and QoL have already been demonstrated.[7, 32] Moreover, previous work have suggested that poor educated patients might have higher levels of emotional distress (including depression, anxiety, and anger) and physical distress (including aches and pains and malaise), which could influence the responses of the QoL questionnaire.[33]

The current study has limitations. Even though Rasch analysis is becoming the gold standard for scoring patient-reported outcome measures in ophthalmology, a multilevel model that allows simultaneous analysis of different dimensions in a multidimensional instrument could also be used.[8, 10, 34] Our sample consisted of patients with cataract, glaucoma and AMD. Thus, future studies should investigate psychometric validity of the Rasch calibrated version of the NEI VFQ-25 in a sample with more varied range of eye diseases.

CONCLUSION

Our findings indicate that the Brazilian Portuguese version of the NEI VFQ-25 is not psychometrically optimal for assessing QoL related only to visual function. Rather, we found a second trait, described as a socioemotional component from results of the Rasch analysis. Thus, in order to obtain psychometrically valid constructs, both components with their respective subscales and items (visual functioning and socioemotional) should be analyzed separately. Future studies in Brazil including patients with different eye diseases are needed to substantiate our findings and evaluate the sensitivity of this calibrated version of the NEI VFQ-25.

List of abbreviations: Quality of life (QoL); National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25); age macular degeneration (AMD); intraocular pressure (IOP); Standard automated perimetry (SAP); Mean deviation (MD); mean square standardized residuals (MNSQ).

DECLARATIONS

Ethics approval and consent to participate

This study was approved by the Ethics Committee of the University of Campinas and adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki.

Consent for publication

Not applicable

Availability of data and material

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests

Funding

None

Authors' contributions

Conception and design: RYA, FAM, JPCV

Analysis and interpretation: RYA, FAM

Data collection: RYA, MAD, CG, MB, ABR, JB, VPC

Obtained funding: none

Overall responsibility: RYA, FAM, VPC, JPCV

Acknowledgements

Not applicable

REFERENCES

1. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1995, 41:1403-1409.
2. Khanna D, Tsevat J: Health-related quality of life--an introduction. *Am J Manag Care* 2007, 13 Suppl 9:S218-223.
3. Mangione CM, Lee PP, Pitts J, Gutierrez P, Berry S, Hays RD: Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). NEI-VFQ Field Test Investigators. *Arch Ophthalmol* 1998, 116:1496-1504.
4. Suzukamo Y, Oshika T, Yuzawa M, Tokuda Y, Tomidokoro A, Oki K, Mangione CM, Green J, Fukuhara S: Psychometric properties of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25), Japanese version. *Health and Quality of Life Outcomes* 2005, 3:65-65.
5. Romero M, Vivas-Consuelo D, Alvis-Guzman N: Is Health Related Quality of Life (HRQoL) a valid indicator for health systems evaluation? *SpringerPlus* 2013, 2:664.
6. Karimi M, Brazier J: Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics* 2016, 34:645-649.
7. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD, Investigators NEIVFQFT: Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol* 2001, 119:1050-1058.
8. Medeiros FA, Gracitelli CP, Boer ER, Weinreb RN, Zangwill LM, Rosen PN: Longitudinal changes in quality of life and rates of progressive visual field loss in glaucoma patients. *Ophthalmology* 2015, 122:293-301.
9. Gracitelli CP, Abe RY, Tatham AJ, Rosen PN, Zangwill LM, Boer ER, Weinreb RN, Medeiros FA: Association Between Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Loss and Longitudinal Change in Quality of Life in Glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2015.
10. Diniz-Filho A, Abe RY, Cho HJ, Baig S, Gracitelli CP, Medeiros FA: Fast Visual Field Progression Is Associated with Depressive Symptoms in Patients with Glaucoma. *Ophthalmology* 2016, 123:754-759.
11. Massof RW, Fletcher DC: Evaluation of the NEI visual functioning questionnaire as an interval measure of visual ability in low vision. *Vision Res* 2001, 41:397-413.
12. Marella M, Pesudovs K, Keeffe JE, O'Connor PM, Rees G, Lamoureux EL: The psychometric validity of the NEI VFQ-25 for use in a low-vision population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010, 51:2878-2884.
13. Pesudovs K, Gothwal VK, Wright T, Lamoureux EL: Remediating serious flaws in the National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *J Cataract Refract Surg* 2010, 36:718-732.
14. Andrich D: Rating scales and Rasch measurement. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2011, 11:571-585.
15. Dougherty BE, Bullimore MA: Comparison of scoring approaches for the NEI VFQ-25 in low vision. *Optom Vis Sci* 2010, 87:543-548.
16. Simao LM, Lana-Peixoto MA, Araujo CR, Moreira MA, Teixeira AL: The Brazilian version of the 25-Item National Eye Institute Visual Function Questionnaire: translation, reliability and validity. *Arq Bras Oftalmol* 2008, 71:540-546.

17. Bradley C, Massof RW: Validating Translations of Rating Scale Questionnaires Using Rasch Analysis. *Ophthalmic Epidemiol* 2017, 24:1-2.
18. Chylack LT, Jr., Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL, Friend J, McCarthy D, Wu SY: The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol* 1993, 111:831-836.
19. Seddon JM, Sharma S, Adelman RA: Evaluation of the clinical age-related maculopathy staging system. *Ophthalmology* 2006, 113:260-266.
20. Coleman HR, Chan CC, Ferris FL, 3rd, Chew EY: Age-related macular degeneration. *Lancet* 2008, 372:1835-1845.
21. Boone W: Understanding Person Measures. In *Rasch Analysis in the Human Sciences*. Edited by Boone W, Staver J, Yeale M. New York: Springer; 2014: 69-92
22. Bond TG, Fox CM: Applying the Rasch Model. *Fundamental Measurement in the Human Sciences*. 2nd Edition edn; 2007.
23. Peters D, Heijl A, Brenner L, Bengtsson B: Visual impairment and vision-related quality of life in the Early Manifest Glaucoma Trial after 20 years of follow-up. *Acta Ophthalmol* 2015, 93:745-752.
24. Wright BD LJ, Gustafson JE, Martin-Lof P: Reasonable mean-square fit values. 1994, 8:370.
25. Smith EVJ: Detecting and evaluating the impact of multidimensionality using item fit statistics and principal component analysis of residuals. *J Appl Meas* 2002, 3:205-231.
26. Wright BD, Douglas GA: Best test design and selftailored testing. *Research Memorandum*. Chicago: Statistical Laboratory, Department of Education, University of Chicago; 1975.
27. Globe DR, Varma R, Torres M, Wu J, Klein R, Azen SP: Self-reported comorbidities and visual function in a population-based study: the Los Angeles Latino Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2005, 123:815-821.
28. Schulze-Bonsel K, Feltgen N, Burau H, Hansen L, Bach M: Visual acuities "hand motion" and "counting fingers" can be quantified with the freiburg visual acuity test. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006, 47:1236-1240.
29. Smith AB, Wright EP, Rush R, Stark DP, Velikova G, Selby PJ: Rasch analysis of the dimensional structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychooncology* 2006, 15:817-827.
30. Chien T-W, Wang W-C, Wang H-Y, Lin H-J: Online assessment of patients' views on hospital performances using Rasch model's KIDMAP diagram. *BMC Health Services Research* 2009, 9:135-135.
31. Prieto L, Alonso J, Lamarca R: Classical test theory versus Rasch analysis for quality of life questionnaire reduction. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003, 1:27-27.
32. Hirneiss C: The impact of a better-seeing eye and a worse-seeing eye on vision-related quality of life. *Clin Ophthalmol* 2014, 8:1703-1709.
33. Ross CE, Van Willigen M: Education and the Subjective Quality of Life. *Journal of Health and Social Behavior* 1997, 38:275-297.
34. Gortler R, Fox J-P, Twisk JWR: Why item response theory should be used for longitudinal questionnaire data analysis in medical research. *BMC Medical Research Methodology* 2015, 15:55.

Table 1. Demographic characteristics of all patients included in the study.

Parameters	Total subjects (n = 252)
Age (years)	
Mean $\pm$ SD	70.7 $\pm$ 9.9
Range	30 to 103
Gender, n (%)	
Male	109 (43.2%)
Female	143 (56.7%)
Race, n (%)	
Caucasian	204 (81.2%)
African-American	44 (17.5%)
Job status (%)	
Employed	44 (18.1%)
Unnenemployed	19 (7.8%)
Retired	180 (74.0%)
Marital status (%)	
Married	119 (69.5%)
Single	25 (14.6%)
Widowed	14 (8.1%)
Divorced	13 (7.6%)
Education (%)	
Illiterate	2 (0.8%)
Elementary school	137 (56.6%)
High school degree	58 (23.9%)
College degree	8 (3.2%)
Income per month (%)	
Lower than US\$414.00	81 (48.2%)
Between US\$414.00 and US\$2,073.00	68 (40.4%)
Between US\$2,073.00 and US\$4,147.00	17 (10.1%)
Higher than US\$4,147.00	2 (1.1%)
Comorbidity Index (%)	
Zero	71 (28.9%)
One	109 (44.4%)
Two	58 (23.6%)
Three	6 (2.4%)

Table 2. Clinical characteristics of all patients included in the study.

Parameters	Total subjects (n = 252)
LogMar Visual acuity (better eye)	
Mean $\pm$ SD	0.47 $\pm$ 0.39
LogMar Visual acuity (worse eye)	
Mean $\pm$ SD	1.17 $\pm$ 0.74
SAP MD from glaucoma (better eye) (dB)	
Mean $\pm$ SD	-4.26 $\pm$ 3.85
SAP MD OS from glaucoma (worse eye) (dB)	
Mean $\pm$ SD	-10.77 $\pm$ 9.38
Low vision, n (%)	62 (24.6%)
SD: standard deviation; SAP: standard automated perimetry; MD: mean deviation; OD: right eye; OS: left eye.	

Table 3. Fit Statistics using Rasch Analysis with respective Items and Subscales from National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25).

Questions	Items	Subscales	Measure	Infit MNSQ	Outfit MNSQ
Q1	General health	General health	-0.19	1.09	1.12
Q2	General vision	General vision	-0.30	0.62	0.77
Q3	Worry about eyesight	Mental health	-0.46	1.05	1.21
Q4	Pain around eyes	Ocular pain	0.41	1.58	2.03
Q5	Reading normal newsprint	Near vision	-0.22	0.93	0.93
Q6	Seeing well up close	Near vision	0.07	0.89	0.84
Q7	Finding objects on crowded shelf	Near vision	0.40	0.79	0.73
Q8	Street signs	Distance vision	0.13	0.91	0.92
Q9	Going downstairs at night	Distance vision	0.30	0.79	0.75
Q10	Seeing objects off to side	Peripheral vision	0.36	0.72	0.68
Q11	Seeing how people react	Social function	0.91	0.90	0.61
Q12	Matching clothes	Color vision	0.79	0.85	0.84
Q13	Visiting others	Social function	0.56	1.05	0.88
Q14	Going out to movies/plays	Distance vision	0.26	1.19	1.24
Q17	Accomplish less	Role limitations	-0.37	1.40	1.41
Q18	Limited endurance	Role limitations	-0.42	0.88	0.83
Q19	Amount of time in pain	Ocular pain	-0.18	1.65	1.75
Q20	Stay home most of the time	Dependency	-0.32	0.89	0.83
Q21	Frustrated	Mental health	-0.51	1.06	1.02
Q22	No control	Mental health	-0.32	1.01	0.92
Q23	Rely too much on others' words	Dependency	-0.51	1.07	0.87
Q24	Need much help from others	Dependency	-0.40	0.96	0.87
Q25	Embarrassment	Mental health	-0.51	1.30	0.99

MNSQ: mean square

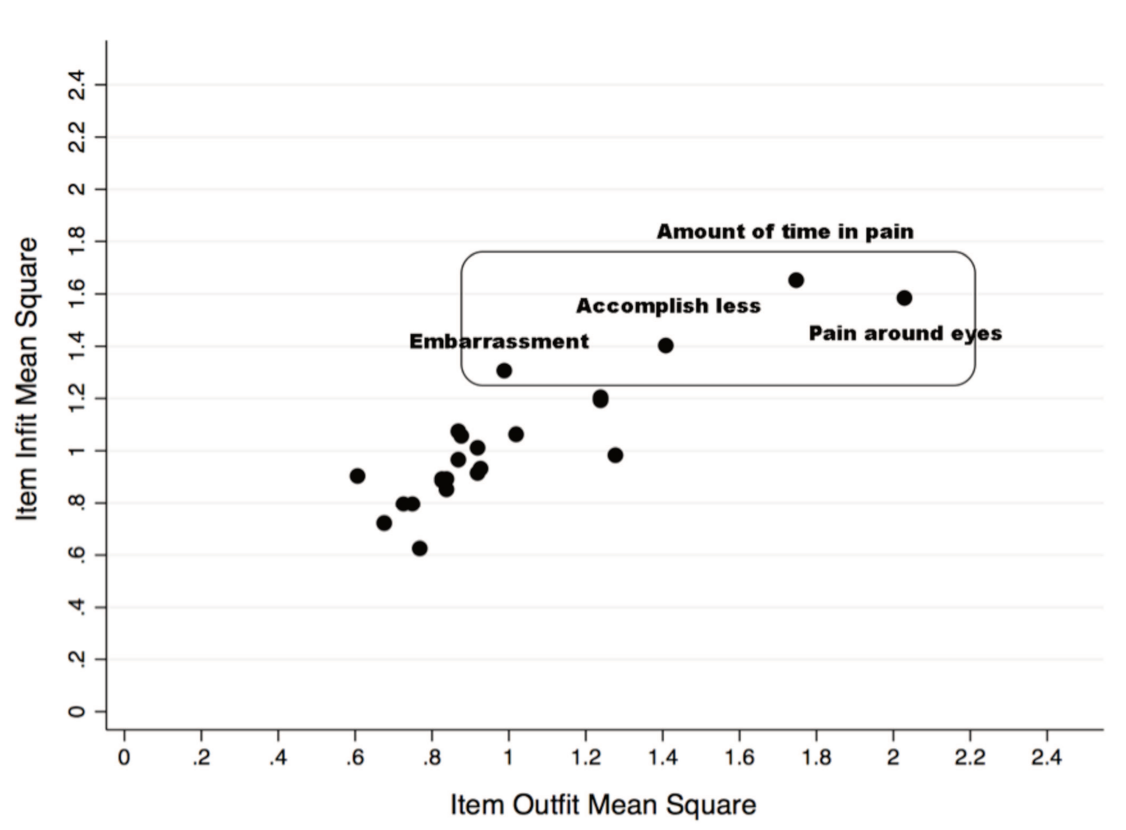
Table 4. Fit Statistics from Rasch Analysis with respective Items and Subscales using the only item related to visual function of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25).

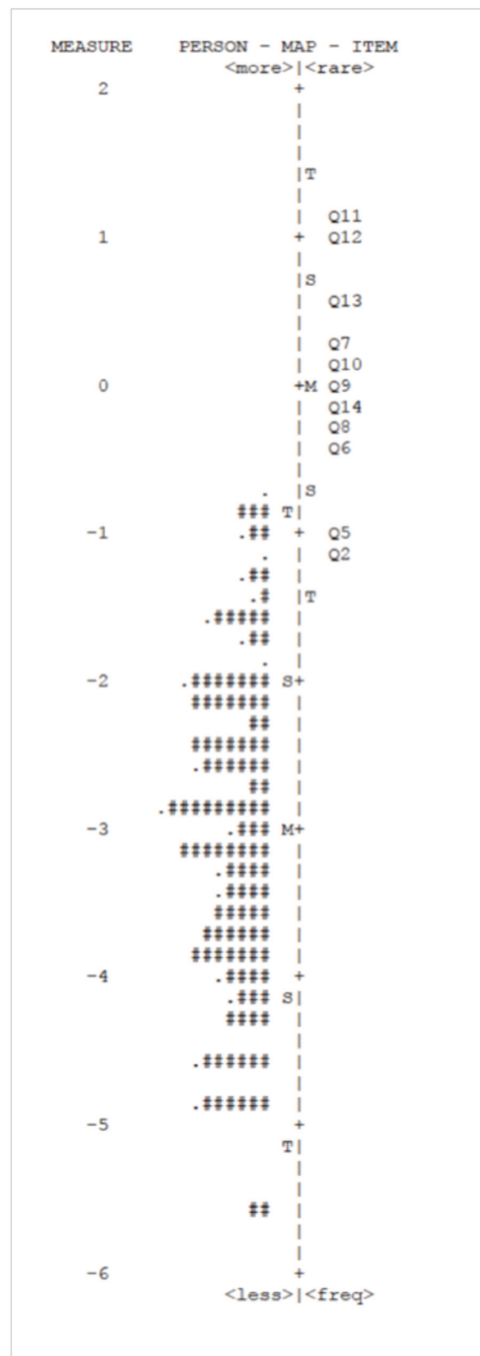
Questions	Items	Subscales	Measure	Infit MNSQ	Outfit MNSQ
Q2	General vision	General vision	-1.13	0.77	0.92
Q5	Reading normal newsprint	Near vision	-1.06	1.10	1.08
Q6	Seeing well up close	Near vision	-0.47	0.99	0.99
Q7	Finding objects on crowded shelf	Near vision	0.23	0.90	0.84
Q8	Street signs	Distance vision	-0.34	0.98	0.96
Q9	Going downstairs at night	Distance vision	0.02	0.90	1.00
Q10	Seeing objects off to side	Peripheral vision	0.14	0.75	0.71
Q11	Seeing how people react	Social function	1.17	1.00	0.88
Q12	Matching clothes	Color vision	0.97	0.88	1.04
Q13	Visiting others	Social function	0.54	1.25	1.15
Q14	Going out to movies/plays	Distance vision	-0.07	1.21	1.22
MNSQ: mean square					

Table 5. Rasch Analysis Fit Statistics of the Visual Function and Socioemotional Components from the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ 25).

Components	Visual Function	Socioemotional
Items in Scale (n)	11	8
Misfitting Items (n)	None	2 (Q1 and Q3)
Person Separation Index	2.44	1.34
Person Separation Reliability (logits)	0.85	0.64
Mean Person Measure (logits)	-3.02	-1.12
Final variance of Principal Component (%)	61.20	64.1

Figure 1. Scatterplot of infit versus outfit statistics for item measures estimated from responses to items in the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25). The box bounds the 1.3 unacceptable limits, highlighting the misfitting items inside the box.





Artigo 2

The Impact of Location of Progressive Visual Field Loss on Longitudinal Changes in Quality of Life of Glaucoma Patients

Ophthalmology Volume 123, Number 3, March 2016

Ricardo Y. Abe, MD^{1,2}, Alberto Diniz-Filho, MD, PhD¹, Vital P. Costa, MD, PhD²
Carolina P. B. Gracitelli, MD¹, Saif Baig, BS¹, Felipe A. Medeiros, MD, PhD¹

1. Visual Performance Laboratory, Department of Ophthalmology, University of California San Diego, La Jolla, California.
2. Department of Ophthalmology, University of Campinas, Campinas, Brazil.

Financial Disclosure(s):

The author(s) have made the following disclosure(s): Felipe A. Medeiros: Financial support – Alcon Laboratories (Fort Worth, TX), Bausch & Lomb (Garden City, NY), Carl Zeiss Meditec (Jena, Germany), Heidelberg Engineering (Heidelberg, Germany), Merck (White House Station, NJ), Allergan (Irvine, CA), Sensimed (Lausanne, Switzerland), Topcon (Livermore, CA), Reichert (Dewey, NY), National Eye Institute (Bethesda, MD); Research support – Alcon Laboratories (Fort Worth, TX), Allergan (Irvine, CA), Carl Zeiss Meditec (Jena, Germany), Reichert (Dewey, NY); Consultant – Allergan (Irvine, CA), Carl-Zeiss Meditec, (Jena, Germany), Novartis (Basel, Switzerland).

Supported in part by National Institutes of Health/National Eye Institute grant EY021818 (F.A.M), core grant P30EY022589; an unrestricted grant from Research to

Prevent Blindness (New York, NY); grants for participants' glaucoma medications from Alcon, Allergan, Pfizer, Merck and Santen.

The sponsor or funding organization had no role in the design or conduct of this research.

Running Head: Location of VF Loss and Changes in QoL of Glaucoma.

Correspondence: Felipe A. Medeiros, MD, PhD, Visual Performance Laboratory, Department of Ophthalmology, University of California, San Diego, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA, 92093-0946, E-mail: fmedeiros@ucsd.edu

Abbreviations: Quality of life (QoL); National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire (NEI VFQ-25); Standard automated perimetry (SAP).

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the association between rates of progressive loss in different regions of the visual field and longitudinal changes in quality of life (QoL).

Design: Prospective observational cohort study.

Participants: The study included 236 patients with glaucomatous visual field loss followed for an average of 4.3 ± 1.5 years.

Methods: All subjects had National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire (NEI VFQ-25) performed annually and standard automated perimetry (SAP) at 6-month intervals. Subjects were included if they had a minimum of 2 NEI VFQ-25 and 5 SAP tests during follow-up. Evaluation of rates of visual field change was performed using 4 different regions (central inferior, central superior, peripheral inferior, and peripheral superior) of the integrated binocular visual field. The association between change in NEI VFQ-25 Rasch-calibrated scores and change in different regions of the visual field was investigated with a joint multivariable longitudinal linear mixed model.

Main Outcome Measures: The relationship between change in QoL scores and change of mean sensitivity in different regions of the visual field.

Results: There was a significant correlation between change in the NEI VFQ-25 Rasch scores during follow-up and change in different regions of the visual field. Each 1dB/year change in binocular mean sensitivity of the central inferior area was associated with a decline of 2.6 units/year in the NEI VFQ-25 scores ($R^2 = 35\%$; $P < 0.001$). Corresponding associations with change in QoL scores for the peripheral inferior, central superior and peripheral superior areas of the visual field had R^2 values of 30%, 24% and 19%, respectively. The association for the central inferior visual field area was statistically significantly stronger than those of central superior ($P = 0.011$) and peripheral superior area ($P = 0.001$), but not the peripheral inferior area ($P = 0.171$). Greater declines in NEI VFQ-25 scores were also seen in those patients who had worse visual field sensitivity at baseline.

Conclusions: Progressive decline in sensitivity in the central inferior area of the visual field had the strongest association with longitudinal decline in QoL of glaucoma patients.

INTRODUCTION

Glaucoma is the leading cause of irreversible blindness and visual impairment worldwide.¹ Its treatment involves lowering the intraocular pressure to slow down or halt progressive retinal ganglion cell damage and prevent vision loss.² Current therapeutic options are not without side effects. Therefore, it is important to consider the rate of visual function loss and decline in quality of life (QoL) prior to initiating or modifying therapy.³

Visual function in glaucoma is measured by standard automated perimetry (SAP). The impact of this functional loss on QoL is measured by patient-reported outcomes, such as the 25-item National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire (NEI VFQ-25).⁴⁻⁶ In recent longitudinal studies, we evaluated how rates of change in SAP were associated with decline in QoL in glaucoma patients.^{3, 7} These studies have included only global measures of visual field loss, such as the integrated binocular mean sensitivity. However, an investigation of the impact that change in different regions of the visual field may have on QoL may also be important. For example, it is possible that loss of sensitivity in central areas of the visual field may carry a larger impact on QoL than loss of sensitivity in peripheral areas.⁸ Similarly, loss in the inferior visual field may have more impact than loss in the superior field.⁹

Prior studies have investigated the relationship between location of visual field damage and QoL in glaucoma patients; however, all these have employed cross-sectional designs that do not permit assessment of progressive changes in visual field and the impact on QoL. Cross-sectional studies are further limited by the individual variability in perceptions of QoL and long term compensatory mechanisms to visual loss.^{3, 10} Patients with glaucomatous damage adapt to visual function loss on activities of daily living. These compensatory mechanisms may depend on the velocity and location of damage over long periods of time, none of which can be measured in a cross-sectional study.

The purpose of this study was to evaluate and quantify the association between rates of change in different regions of the visual field and progressive

changes in QoL of glaucoma patients, as assessed by NEI VFQ-25s acquired over time.

METHODS

Subjects included in this study were selected from a prospective longitudinal study designed to evaluate functional impairment in glaucoma conducted at the Visual Performance Laboratory, Department of Ophthalmology, University of California San Diego. Written informed consent was obtained from all participants. This study received institutional review board approval and the methodology adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki and to the Health Insurance Portability and Accountability Act.

At each visit during follow-up, subjects underwent a comprehensive ophthalmic examination, including review of medical history, best corrected visual acuity, slit-lamp biomicroscopy, intraocular pressure measurement using Goldmann applanation tonometry, gonioscopy, dilated ophthalmoscopic examination using a 78-diopter lens and stereoscopic photographs of the optic nerves. Only patients with open angles on gonioscopy were included. Subjects with coexisting retinal disease, uveitis or non-glaucomatous optic disc neuropathy were excluded from the study.

This study enrolled a cohort of glaucoma patients diagnosed based on the presence of repeatable glaucomatous visual field defects at baseline. An abnormal visual field was determined by the presence of pattern standard deviation with $P < 0.05$, and/or glaucoma hemifield test result outside normal limits. Subjects were considered to have glaucoma if at least 1 eye had a repeatable glaucomatous visual field defect.

The NEI VFQ-25s were obtained annually, and SAP tests were obtained at 6-month intervals. For inclusion, all subjects were required to have had a minimum of 2 NEI VFQ-25s and at least 5 SAP tests during follow-up.

Perimetric Testing

All patients underwent SAP testing with the Swedish Interactive Threshold

Algorithm standard 24-2 strategy using the Humphrey Field Analyzer II (Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, CA). Only reliable tests were included (less than 33% fixation losses and less than 15% false positives). An integrated binocular field was obtained using the monocular fields for the right and left eyes according to the binocular summation technique described by Nelson-Quigg et al.¹¹ After the binocular summation thresholds were obtained, the 52 thresholds points were divided into 4 regions as shown in Figure 1: central inferior, central superior, peripheral inferior, and peripheral superior. The central points were located in the region encompassing approximately the central 10° of the visual field. Mean sensitivity in decibels (dB) was calculated for each one of these regions by averaging the antilogs of the individual sensitivity thresholds and then recalculating the logarithm.

Rasch Analysis of the NEI-VFQ-25 Questionnaire

QoL was assessed by the NEI VFQ-25 questionnaire.¹² This questionnaire consists of 25 questions measuring overall vision, difficulty with near-vision and distance activities, ocular pain, driving difficulties, limitations with peripheral vision and color vision, social functioning, role limitations, dependency and mental health symptoms related to vision plus an additional single-item general health rating question. Rasch analysis was performed to obtain final estimates of “person measures” or Rasch scores, summarizing the NEI-VFQ responses.

We have previously published the details of the Rasch modeling procedure in this population.³ In brief, Rasch scores can be used to express where each respondent falls on a linear scale representing the degree of impairment as measured by the NEI VFQ-25 and can be used for subsequent parametric statistical analyses.^{13 14} Person ability scores were rescaled linearly to range from 0 to 100.

Statistical Analysis

The association between change in NEI VFQ-25 scores and change in SAP sensitivity was investigated with a joint multivariable longitudinal linear mixed model.¹⁵ Details about this model have been presented elsewhere.^{16-18 19} We investigated the relationship between change in NEI VFQ-25 and change in binocular visual field sensitivity according to the different SAP regions defined in Figure 1. The

relationship was also investigated for each point in the binocular visual field. As multiple longitudinal measures were evaluated resulting in a very large number of random effects, the pairwise fitting approach of Fieuws and Verbeke was used for joint modeling of the multivariate longitudinal profiles.²⁰

Statistical analysis was performed using commercially available software Winsteps version 3.81.0 (Chicago, Illinois, USA) and Stata version 13 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA). The alpha level (type I error) was set at 0.05.

RESULTS

The study included 236 glaucoma patients followed for an average of 4.3 ± 1.5 years. Table 1 summarizes clinical and demographic characteristics of included subjects at baseline. Mean age at baseline was 73.1 ± 9.5 years. Subjects had a median of 8 (IQR: 6 to 12) SAP tests and 3 (IQR: 2 to 4) NEI VFQ-25 questionnaires. 83 patients had 2, 89 patients had 3, 53 patients had 4, 10 patients had 5 and 1 patient had 6 NEI VFQ-25 questionnaires. Mean $\pm$ standard deviation (SD) of the SAP mean deviation at baseline of worse and better eyes were -5.4 ± 5.8 and -2.2 ± 3.5 dB, respectively. There was a wide range of mean deviation values at baseline in the eyes included in the study, ranging from -28.9 to 2.5 dB. The mean sensitivity was calculated as the average of the binocular visual field threshold sensitivities for the integrated field. Average binocular mean sensitivity at baseline was 28.7 ± 3.3 dB.

Table 2 reports the associations between change in NEI VFQ-25 scores and progressive change in mean sensitivity, according to the region of the binocular visual field. Progressive decline in sensitivity in the central inferior area of the visual field had the strongest association with decline in NEI VFQ-25 scores. Each 1dB/year change in binocular mean sensitivity of the central inferior area was associated with a decline of 2.6 units/year in the NEI VFQ-25 scores ($R^2 = 35\%$; $P < 0.001$). Corresponding associations with change in NEI VFQ-25 scores for the peripheral inferior, central superior and peripheral superior areas of the visual field had R^2 values of 30%, 24% and 19%, respectively (Table 2). Loss of vision in the central inferior region corresponded to the greatest impact on NEI VFQ-25 scores when

compared to both the central superior and peripheral superior areas ($p=0.011$ and $p=0.001$, respectively). There was not statistically significant difference between the central and peripheral inferior areas ($p=0.171$). Figure 2 shows scatterplots of change in mean sensitivity versus change in NEI VFQ-25 for the different regions of the visual field.

Figure 3 shows a grayscale map illustrating R^2 values for the relationship between change in sensitivity at each visual field location and change in NEI VFQ-25 scores. Lighter areas correspond to stronger associations. In agreement with the regional results presented above, the points with strongest association with change in NEI VFQ-25 scores were those located in the central area, particularly the central inferior zone.

Change in NEI VFQ-25 scores was also associated with the severity of visual field loss at baseline (Table 2). Greater declines in NEI VFQ-25 scores were seen in those patients who had worse visual field sensitivity at baseline, with stronger association for the inferior areas compared to superior ones. For the central inferior visual field, each 1dB lower mean sensitivity at baseline was associated with a 0.15-unit/year greater decline in NEI VFQ-25 scores ($R^2= 18\%$; $P<0.001$).

DISCUSSION

In the current study we demonstrate that progressive decline in sensitivity in the central inferior area of the visual field has the strongest association with decline in QoL of glaucoma patients, as measured by the NEI VFQ-25. To our knowledge this is the first study to evaluate the relationship between rates of change in regional visual field sensitivity and patient-reported outcomes in glaucoma. By determining which areas of the visual field carry greater impact on QoL, our findings may have significant clinical implications for monitoring functional damage in patients with glaucoma and for determining aggressiveness of therapy according to the pattern of visual field loss over time.

The relationship between progressive field loss and change in NEI VFQ-25 scores was almost two times stronger for the central inferior ($R^2 = 35\%$) as compared to the peripheral superior ($R^2 = 19\%$) region of the visual field. This is not surprising, as it is likely that loss of vision in the inferior area would carry a greater impact on the ability to perform daily activities such as reading, walking down stairs or seeing objects off to the side while walking. The fact that defects in the central inferior region are likely to coexist with defects in the peripheral inferior region of the visual field of the same patient might explain why changes in mean sensitivity for the peripheral inferior region and change in NEI VFQ-25 scores ($R^2 = 30\%$) was not significantly different than that for the central inferior region ($R^2 = 35\%$) ($P=0.171$).

Although the reported associations found in our study may not be seen as surprising, their magnitudes had not been previously quantified. We demonstrated that each 1dB/year change in binocular mean sensitivity of the central inferior area was associated with a decline of 2.6 units/year in the NEI VFQ-25 scores. However, it is important to note that the decline in NEI VFQ-25 scores was also associated with baseline disease severity. For the central inferior visual field, for example, each 1dB lower mean sensitivity at baseline was associated with 0.15-unit/year greater decline in NEI VFQ-25 scores. This is again an expected result as the same amount of visual field loss over time is likely to have greater impact in the ability to perform daily activities for patients who start off with worse visual fields.

Previous studies have shown that visual field defects in glaucoma tend to progress by deepening, expansion of an existing scotoma, or through a combination of both.^{23, 24} Therefore patients with greater inferior and/or central visual field defects in both eyes at baseline are likely to need more close monitoring and to be candidates for more aggressive treatment. It is possible that certain specific tasks or items evaluated by the NEI VFQ-25 could have different associations with damage to different regions of the visual field.^{8, 21, 28} However, the validity of using subscales separately has been questioned in the literature.^{29, 30} Therefore, we have avoided the use of subscales in our work.

Study Limitations

Previous studies have reported that central visual field areas may have less variability than peripheral ones.³¹ Therefore, the stronger association with QoL found for changes in the central area could perhaps be due to more precision in the estimation of slopes of central field loss compared to peripheral ones. However, our conclusions would still be applicable in the context of how visual field measurements are routinely assessed in clinical practice. Another limitation is that a large number of patients included in the study had only a few NEI VFQ-25 questionnaires during follow-up. As responses to the questionnaires are subject to variability, this would limit the ability to obtain precise estimates of individual change in NEI VFQ-25 scores. However, inferences obtained from sample averages for comparisons of the relationships with different visual field locations, as conducted in our study, should still be valid. Another possible limitation of the study is that changes in visual field sensitivity and QoL could be caused by cataract or other media opacities.³² However, it is unlikely that media opacities would explain the regional differences found in the relationship with changes in QoL, as found in our study.

In conclusion, the results of this study demonstrate that progressive sensitivity loss occurring in the central and inferior regions of the visual field have the strongest association with decline of QoL in patients with glaucoma. By providing guidance on which patterns of visual field loss may put patients at greater risk for loss in vision-related QoL, our results may provide useful information for guiding therapeutic decisions in glaucoma.

Acknowledgments

Siamak Yousefi, Ph.D. for figure design

REFERENCES

1. Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014;121(11):2081-90.
2. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA* 2014;311(18):1901-11.
3. Medeiros FA, Gracitelli CP, Boer ER, et al. Longitudinal changes in quality of life and rates of progressive visual field loss in glaucoma patients. *Ophthalmology* 2015;122(2):293-301.
4. Spaeth G, Walt J, Keener J. Evaluation of quality of life for patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2006;141(1 Suppl):S3-14.
5. McKean-Cowdin R, Wang Y, Wu J, et al. Impact of visual field loss on health-related quality of life in glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2008;115(6):941-8.e1.
6. Freeman EE, Munoz B, West SK, et al. Glaucoma and quality of life: the Salisbury Eye Evaluation. *Ophthalmology* 2008;115(2):233-8.
7. Lisboa R, Chun YS, Zangwill LM, et al. Association between rates of binocular visual field loss and vision-related quality of life in patients with glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(4):486-94.
8. Yanagisawa M, Kato S, Kobayashi M, et al. Relationship between vision-related quality of life and different types of existing visual fields in Japanese patients. *Int Ophthalmol* 2012;32(6):523-9.
9. Sumi I, Shirato S, Matsumoto S, Araie M. The relationship between visual disability and visual field in patients with glaucoma. *Ophthalmology* 2003;110(2):332-9.
10. Huxlin KR. Perceptual plasticity in damaged adult visual systems. *Vision Res* 2008;48(20):2154-66.
11. Nelson-Quigg JM, Cello K, Johnson CA. Predicting binocular visual field sensitivity from monocular visual field results. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(8):2212-21.
12. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, et al. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol* 2001;119(7):1050-8.
13. Bond TG, Fox CM. Applying the Rasch Model. *Fundamental Measurement in the Human Sciences.*, 2nd Edition ed2007; 29-48.
14. Andrich D. Rating scales and Rasch measurement. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2011;11(5):571-85.
15. Crowther MJA, K. R. Lambert, P. C. Joint modeling of longitudinal and survival data. *Stata Journal* 2013;13(1):165-84.
16. Alencar LM, Zangwill LM, Weinreb RN, et al. A comparison of rates of change in neuroretinal rim area and retinal nerve fiber layer thickness in progressive glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(7):3531-9.
17. Medeiros FA, Zangwill LM, Alencar LM, et al. Rates of progressive retinal nerve fiber layer loss in glaucoma measured by scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol* 2010;149(6):908-15.

18. Medeiros FA, Zangwill LM, Girkin CA, et al. Combining structural and functional measurements to improve estimates of rates of glaucomatous progression. *Am J Ophthalmol* 2012;153(6):1197-205.e1.
19. Beckett LA, Tancredi DJ, Wilson RS. Multivariate longitudinal models for complex change processes. *Stat Med* 2004;23(2):231-9.
20. Fieuws S, Verbeke G. Pairwise fitting of mixed models for the joint modeling of multivariate longitudinal profiles. *Biometrics* 2006;62(2):424-31.
21. Cheng HC, Guo CY, Chen MJ, et al. Patient-reported vision-related quality of life differences between superior and inferior hemifield visual field defects in primary open-angle glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(3):269-75.
22. Gracitelli CP, Abe RY, Tatham AJ, et al. Association Between Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Loss and Longitudinal Change in Quality of Life in Glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2015.
23. Mikelberg FS, Drance SM. The mode of progression of visual field defects in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1984;98(4):443-5.
24. Boden C, Blumenthal EZ, Pascual J, et al. Patterns of glaucomatous visual field progression identified by three progression criteria. *Am J Ophthalmol* 2004;138(6):1029-36.
25. Hood DC, Raza AS, de Moraes CG, et al. Glaucomatous damage of the macula. *Prog Retin Eye Res* 2013;32:1-21.
26. Hood DC, Raza AS, de Moraes CG, et al. Initial arcuate defects within the central 10 degrees in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(2):940-6.
27. 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(3):291-7.
28. Sawada H, Yoshino T, Fukuchi T, Abe H. Assessment of the vision-specific quality of life using clustered visual field in glaucoma patients. *J Glaucoma* 2014;23(2):81-7.
29. Marella M, Pesudovs K, Keeffe JE, et al. The psychometric validity of the NEI VFQ-25 for use in a low-vision population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(6):2878-84.
30. Pesudovs K, Gothwal VK, Wright T, Lamoureux EL. Remediating serious flaws in the National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(5):718-32.
31. Heijl A, Lindgren A, Lindgren G. Test-retest variability in glaucomatous visual fields. *Am J Ophthalmol* 1989;108(2):130-5.
32. Guthauser U, Flammer J. Quantifying visual field damage caused by cataract. *Am J Ophthalmol* 1988;106(4):480-4.

Table 1. Baseline Clinical and Demographic Characteristics of Subjects Included in the Study

Characteristic	Value
Age, years	73.1 ± 9.5
Gender, % female	52.5
Race, % caucasian	65.6
% african american	32.2
% asian	2.2
SAP baseline MD (better eye), dB	-2.2 ± 3.5
SAP baseline MD (worse eye), dB	-5.4 ± 5.8
SAP baseline binocular mean sensitivity, dB	28.7 ± 3.3
Baseline NEI VFQ-25 score	68.6. ± 20.4

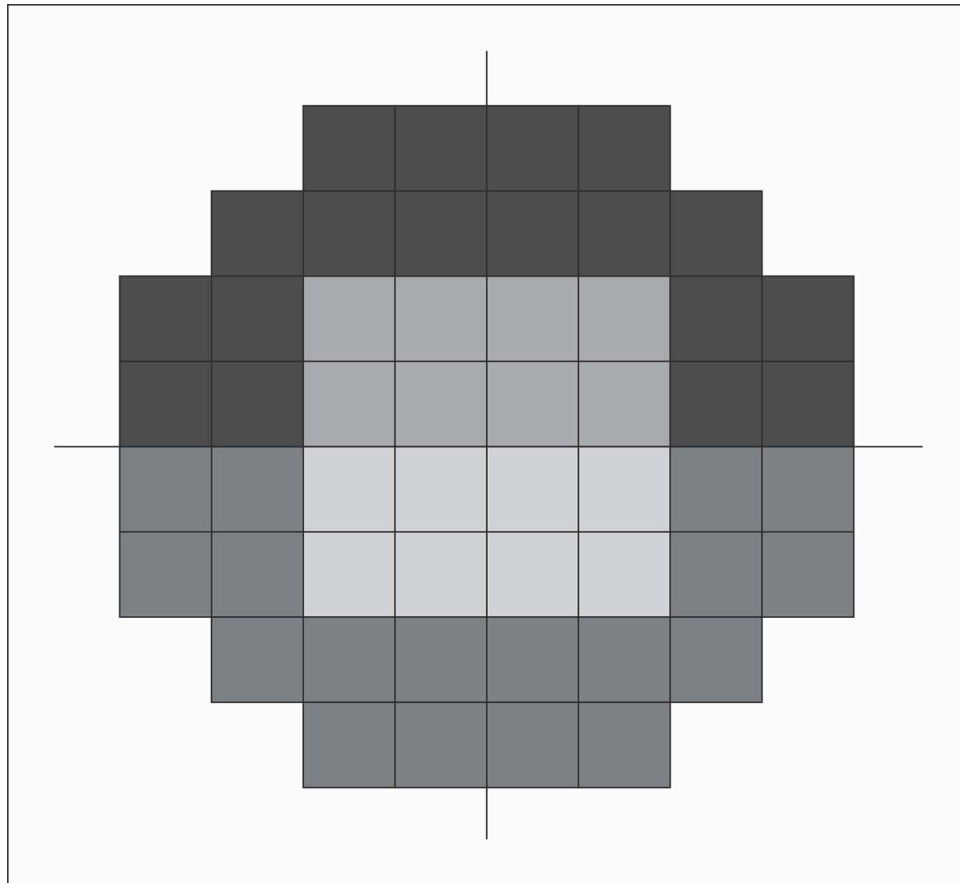
SAP: standard automated perimetry; MD: mean deviation; dB: decibels

NEI VFQ-25: National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire

Table 2. Results of the Univariable Regression Models for Prediction of Rates of Change in National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 Scores in different Regions of the Visual Field.

	Slope			Baseline		
	Coefficient	R ²	P Value	Coefficient	R ²	P Value
Central Inferior	2.62	0.35	<0.001	0.15	0.18	<0.001
Central Superior	1.81	0.24	<0.001	0.08	0.06	<0.001
Peripheral Inferior	2.29	0.30	<0.001	0.14	0.11	<0.001
Peripheral Superior	1.58	0.19	<0.001	0.07	0.05	<0.001

Figure 1. Binocular summation thresholds points divided into 4 regions: central inferior, central superior, peripheral inferior, and peripheral superior.



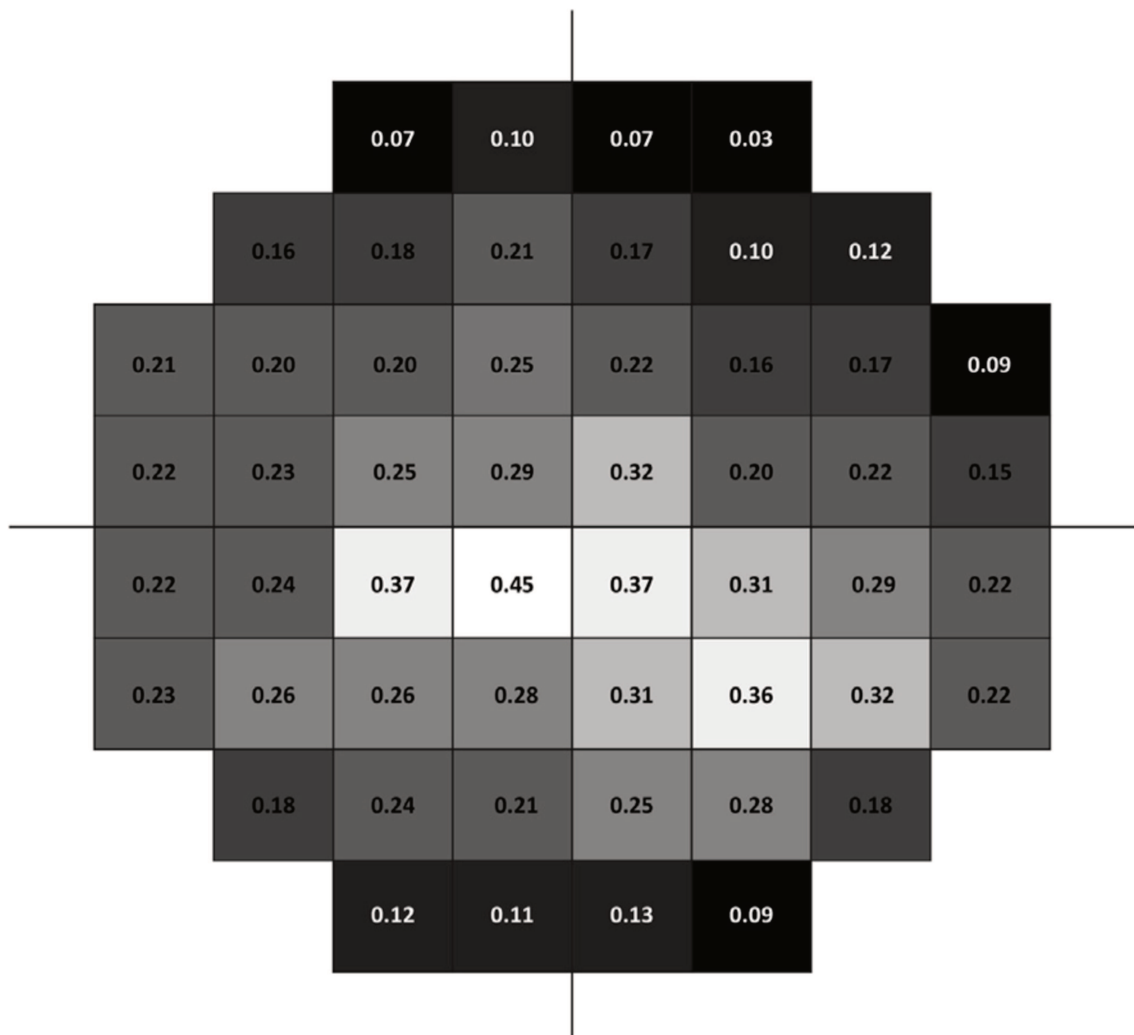
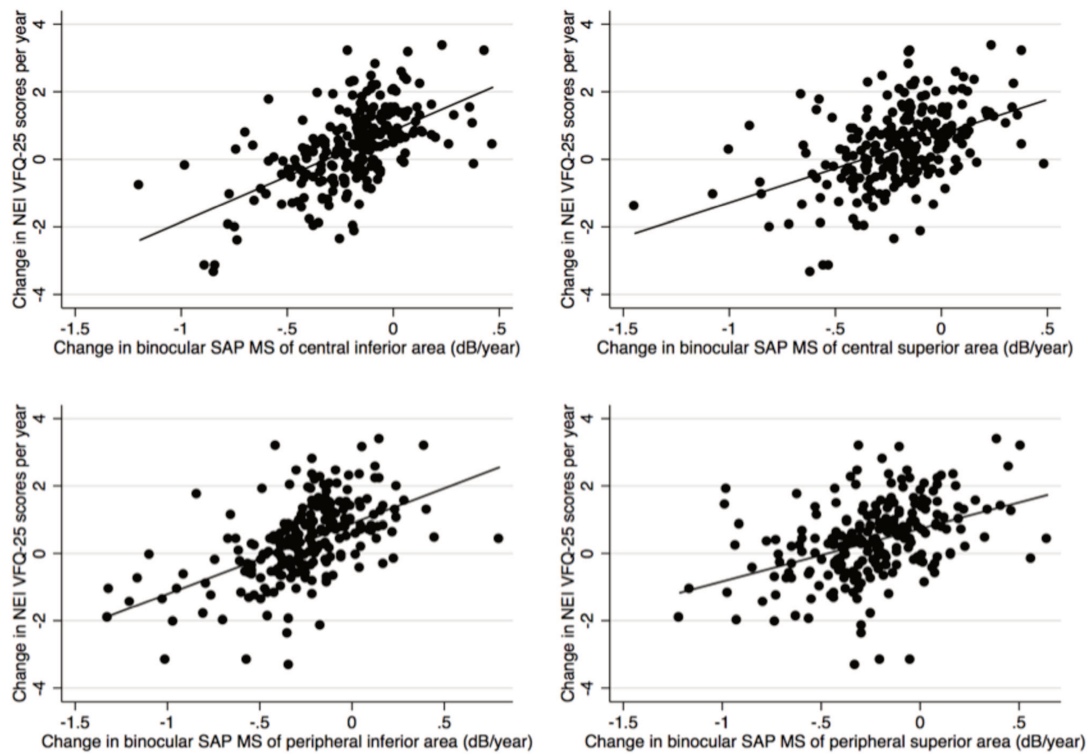


Figure 3. Grayscale map illustrating R^2 values for the relationship between change in sensitivity at each visual field location and change in National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire (NEI VFQ-25) scores. Lighter areas correspond to stronger associations. Points with strongest association with change in NEI VFQ-25 score were those located in the central area, particularly the central inferior zone.



Artigo 3

Predicting Vision-Related Disability in Glaucoma

Ricardo Y. Abe, MD,^{1,2,3} Alberto Diniz-Filho, MD² Vital P. Costa, MD,³ Zhichao Wu, PhD², and Felipe A. Medeiros, MD, PhD^{1,2}

Ophthalmology Volume 125, Number 1, January 2018

1. Visual Performance Laboratory, Duke Eye Center, Duke University, Durham, North Carolina.
2. University of California, San Diego, La Jolla, California.
3. Department of Ophthalmology, University of Campinas, Campinas, Brazil.

Financial Disclosure(s): Ricardo Y. Abe: None; Alberto Diniz-Filho: None; Vital P. Costa: None; Felipe A. Medeiros: None.

Funding: National Institutes of Health/National Eye Institute grant EY021818 (F.A.M) and a National Health and Medical Research Council Early Career Fellowship (#1104985, ZW)

Running Head: Risk of Vision-Related Disability in Glaucoma

Correspondence: Felipe A. Medeiros, MD, PhD, Hamilton Glaucoma Center, Department of Ophthalmology, University of California, San Diego, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA, 92093-0946, E-mail: fmedeiros@ucsd.edu.

Abbreviations: quality of life (QoL); 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25); standard automated perimetry (SAP); University of California, San Diego (UCSD); Swedish Interactive Threshold Algorithm (SITA); mean sensitivity (MS); mean deviation (MD); decibels (dB); latent transition analysis

(LTA) ; logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR); odds ratio (OR); confidence interval (CI).

ABSTRACT

Purpose: To present a new methodology for investigation of predictive factors associated with development of vision-related disability in glaucoma.

Design: Prospective observational cohort study.

Participants: 236 patients with glaucoma followed for an average of 4.3 ± 1.5 years.

Methods: Vision-related disability was assessed by the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) at baseline and at the end of follow-up. A latent transition analysis model was used to categorize NEI VFQ-25 results and to estimate the probability of developing vision-related disability during follow-up. Subjects were tested with standard automated perimetry (SAP) at 6-month intervals and evaluation of rates of visual field change was performed using mean sensitivity (MS) of the integrated binocular visual field. Baseline disease severity, rate of visual field loss, and duration of follow-up were investigated as predictive factors for development of disability during follow-up.

Main Outcome Measures: The relationship between baseline and rates of visual field deterioration and the probability of developing vision-related disability during follow-up.

Results: At baseline, 67 of 236 (28%) of glaucoma patients were classified as disabled based on NEI VFQ-25 results, whereas 169 (72%) were classified as non-disabled. Subjects classified as non-disabled at baseline had 14.2% probability of developing disability during follow-up. Rates of visual field loss as estimated by integrated binocular MS were almost 4 times faster for those who developed disability versus those who did not (-0.78 ± 1.00 dB/year vs. -0.20 ± 0.47 dB/year, respectively; $P < 0.001$). In the multivariable model, each 1-dB lower baseline binocular MS was associated with a 34% higher odds of developing disability over time (OR=1.34; 95% CI: 1.06-1.70; $P=0.013$). In addition, each 0.5-dB/year faster rate of loss of binocular

MS during follow-up was associated with over 3.5 times increase in the risk of developing disability (OR=3.58; 95% CI: 1.56-8.23; P=0.003).

Conclusion: A new methodology for classification and analysis of change in patient-reported quality of life outcomes allowed construction of models for predicting vision-related disability in glaucoma.

INTRODUCTION

Glaucoma is estimated to affect over 80 million people by 2020, making it the leading cause of irreversible blindness in the world.¹ As a major cause of visual loss, glaucoma can potentially affect several aspects of quality of life (QoL) and impair performance on a broad array of activities of daily living, such as reading, walking, and driving.²⁻⁹ As currently available treatments for glaucoma may have side effects, knowledge of when and how glaucoma produces disability is important, as aggressiveness of treatment should be dictated by the need to slow down the rate of visual loss to prevent disability.

Disability in glaucoma has frequently been evaluated by patient-reported questionnaires, such as the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25).¹⁰ This questionnaire contains a set of 25 questions designed to assess the dimensions of self-reported vision-target health status that are relevant for subjects with chronic eye diseases. Interpretation of NEI VFQ-25 results has usually relied on scores that summarize patients' responses to the questionnaires and which are supposed to represent the overall degree of vision-related disability. Previous investigations have shown significant relationships between visual field assessment by standard automated perimetry (SAP) and NEI VFQ-25 scores.¹¹⁻¹³ A recent study showed that both baseline visual field severity and rates of visual field loss over time were associated with the magnitude of change in NEI VFQ-25 scores over time in patients with glaucoma.¹⁴ Each 1-dB change in binocular SAP mean sensitivity per year was associated with a change of 2.9 units per year in a NEI VFQ-25 Rasch-calibrated score during the follow-up period.

Despite the previously reported associations between NEI VFQ-25 results and SAP, translating these findings into clinical practice has been difficult. In order to make treatment decisions, a clinician is often interested in being able to translate current clinical findings, such as rate of visual field loss, into an estimate of the risk that visual disability will occur in the future. For example, if the risk of future disability is high for the current rate of change, more aggressive treatment will generally be indicated in order to slow down progression. On the other hand, if the risk is low, a conservative approach might be chosen, considering benefits and potential side effects of the available treatment options.

In the present study, we investigated the relationship between baseline and rates of visual field deterioration and risk of future development of vision-related disability in glaucoma. We present an innovative approach for analysis of NEI VFQ-25 data, which allowed us to derive a predictive model relating SAP results to risk of future vision-related disability to assist in clinical decision-making in glaucoma.

METHODS

Participants from this study were included in a prospective longitudinal study designed to evaluate functional impairment in glaucoma conducted at the Visual Performance Laboratory of the University of California, San Diego (UCSD). The institutional review board approved the methods, and written informed consent was obtained from all participants. The study adhered to the Health Insurance Portability and Accountability Act, and all study methods complied with the Declaration of Helsinki guidelines for human subject research.

During follow-up, subjects underwent comprehensive ophthalmologic examinations including review of medical history, visual acuity, slit-lamp biomicroscopy, intraocular pressure measurement, gonioscopy, dilated fundoscopic examination, stereoscopic optic disc photography, and SAP using 24-2 Swedish Interactive Threshold Algorithm (SITA) Standard, Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA). Only subjects with open angles on gonioscopy were included. Subjects were excluded if they presented any other ocular or systemic disease that could affect the optic nerve or the visual field. Visual fields were excluded if they had more than 33% fixation losses or more than 15% false-positive errors. All visual fields were evaluated by the University of California San Diego Visual Field Assessment Center and were excluded in the presence of eyelid or rim artifacts, fatigue effects or evidence that the visual field results were caused by a disease other than glaucoma.¹⁵

Study Participants

To be included, subjects had to have a diagnosis of glaucoma at baseline based on the presence of repeatable (at least two consecutive) abnormal SAP results

at baseline with corresponding optic nerve damage in at least one eye. An abnormal SAP result was defined as a pattern standard deviation with $P < 0.05$, and/or Glaucoma Hemifield Test results outside normal limits.

Subjects completed the NEI VFQ-25 questionnaire at baseline and at the end of follow-up. For the duration of follow-up, subjects were also tested with SAP SITA 24-2 at approximately 6-month intervals. In order to evaluate binocular visual field loss, sensitivities of the monocular SAP threshold sensitivities of the right and left eyes were used to calculate an integrated binocular visual field, according to the binocular summation model described by Nelson-Quigg et al.¹⁶ Evaluation of rates of visual field change was performed by fitting ordinary least squares linear regressions using the mean sensitivity (MS) of the integrated binocular visual field over time. Rates of change were also obtained for mean deviation (MD) values for the better and worse eyes, classified according to baseline MD.

During follow-up, participants were treated at the discretion of the attending the ophthalmologist.

NEI VFQ-25 Questionnaire

Vision-related QoL was assessed by NEI VFQ-25 questionnaires.¹⁰ The NEI VFQ-25 consists of 25 questions measuring overall vision, difficulty with near-vision and distance activities, ocular pain, driving difficulties, limitations with peripheral vision and color vision, social functioning, role limitations, dependency and mental health symptoms. For the present study, items related to dependency, mental health and role limitations were excluded from the analysis of NEI VFQ-25 data as they have been previously shown to belong to a separate socio-emotional dimension, not directly related to visual functioning.^{14, 17, 18} In addition, the two items belonging to the subscale of ocular pain were also excluded as ocular pain would likely produce changes in QoL that are not directly related to those produced by loss of vision from glaucoma. The remaining 14 questions were used to assess vision-related disability status based on the NEI VFQ-25. This approach has been used in several previous publications investigating the relationship between SAP and vision-related QoL measured by the NEI VFQ-25.^{14, 18-21}

Latent Transition Analysis

A latent transition analysis (LTA) model was used to characterize vision-related disability from NEI VFQ-25 results and to investigate the probability of developing disability during follow-up. An LTA model is an extension of a latent class model to longitudinal data.²² The term latent means that an error-free latent variable is postulated. This latent variable corresponded to vision-related disability, which is not measured directly. Instead, it is measured indirectly by the NEI VFQ-25 questionnaire items. Unlike the latent variable, the observed variables are subject to errors. In latent class analysis, the latent classes are defined by the criterion of "conditional independence." This means that, within each latent class, each variable is statistically independent of every other variable. In other words, latent classes are defined such that, if one removes the effect of latent class membership on the data, all that remains is randomness (understood here as complete independence among measures). Previous work has argued that this criterion leads to the most natural and useful groups.²²

There were two time points, corresponding to the baseline and end of follow-up and only the questionnaires obtained at those two time points were considered. At each time point, a categorical latent class variable (disability) was postulated. Subjects were then classified into two mutually exclusive latent classes, disabled and non-disabled, based on the results of the NEI VFQ-25 questionnaires at each time point. The model estimated the probability of membership to each class at each time point based on the questionnaire responses and assigned the individual to the class with highest probability of membership. The LTA model was used to study the probability of transitioning between classes. For example, a subject that is classified as non-disabled at baseline could stay as non-disabled at the end of follow-up or could transition to the disabled class. As hypothesized in this study, a transition to the disabled state would have a high chance of happening if the subject had a large amount of visual field loss during follow-up. Conversely, a subject that is disabled at baseline could stay disabled, but could alternatively become non-disabled at follow-up. Even though glaucomatous visual field loss is not expected to improve, a transition to a non-disabled state could happen, for example, if the subject finds himself less limited by the disease, or from an intervention that could improve vision,

such as cataract surgery.

Although models with larger number of latent classes would be possible, the model with two classes at each time point had the best fit, as assessed by Bayesian Information Criterion.²³ The entropy of the model was 0.889. The entropy measures the uncertainty in classification of individuals to the latent classes based on their pattern of responses.²⁴ In other words, it measures the extent to which the groups identified in the latent class analysis are different from one another. Entropy values close to 1.0 indicate clear delineation of classes with a cut-off of 0.8 generally used to represent good classification.

Demographic, Clinical and Socio-economic Variables

Socio-economic questionnaires were also administered to patients at the time of the baseline NEI VFQ-25. These questionnaires contained a survey about demographics, history of ocular and medical conditions, marital status, health insurance coverage, degree of education and income. As these variables could potentially affect patient perceptions about QoL, they were considered as potential factors in predicting development of vision-related disability. These variables were categorized for inclusion in the models as marital status (married [yes/no]), presence of health insurance (yes/no), degree of education (at least high school degree [yes/no]) and income (less than \$25,000/year [yes/no]).

Visual acuity was measured during follow-up using an Early Treatment Diabetic Retinopathy chart and logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) measurements were used in the analyses. Change in visual acuity during follow-up was calculated as the difference between the logMAR visual acuity at the last follow-up visit and baseline visit. The better eye at baseline was considered for the purpose of analysis of change in visual acuity. History of cataract surgery during follow-up was also recorded.

Statistical Analysis

Descriptive statistics included mean and standard deviation for normally distributed variables, and median and interquartile range for non-normally distributed variables.

Normality assumption was assessed by inspection of histograms and using Shapiro-Wilk tests.

The LTA model classified subjects into two mutually exclusive latent classes, disabled and non-disabled, based on the results of the NEI VFQ-25 questionnaires at each time point (baseline and end of follow-up). After that, a logistic regression model was used to evaluate factors associated with the probability of transitioning from a non-disabled class at baseline to a disabled class at follow-up. For the dependent variable in the logistic model, a subject was assigned 1 if he transitioned from non-disabled to disabled during follow-up and zero if he remained as non-disabled. Univariable odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CI) were then estimated for each potential predictive factor, including age, gender, race, socio-economic variables, baseline disease severity, rate of visual field loss, and duration of follow-up. A parsimonious multivariable model was built considering variables that had $P < 0.20$ in univariable analyses as well as variables deemed to be important confounders, such as duration of follow-up. Separate multivariable models were run for integrated binocular MS, MD of the better eye and MD of worse eye in order to avoid multicollinearity issues.

The alpha level (type I error) was set at 0.05. Statistical analyses were performed with MPLUS 7.1 (Muthén & Muthén, Los Angeles) and Stata version 14 (StataCorp, College Station, TX).

RESULTS

The study included 236 glaucoma patients followed for an average of 4.3 ± 1.5 years (range: 0.8 to 6.7 years), with an average of 9.0 ± 4.3 SAP tests over time. Table 1 presents demographic and clinical variables of the studied population. At baseline, 67 of 236 (28%) of glaucoma patients were classified as disabled based on NEI VFQ-25 results, whereas 169 (72%) were classified as non-disabled (Table 1). Mean age was 74.4 ± 10.2 years and 72.7 ± 9.3 years in the disabled and non-disabled groups, respectively ($P = 0.245$). The mean baseline MD of the better eye was -3.9 ± 4.9 dB in the disabled group versus -1.4 ± 2.4 dB in the non-disabled group ($P < 0.001$). For the worse eye, corresponding values were -9.0 ± 7.2 dB and -

4.0 ± 4.4 dB, respectively ($P < 0.001$). The mean NEI VFQ-25 Rasch-calibrated score was -1.16 ± 0.59 in the disabled group versus 0.27 ± 0.67 in the non-disabled group ($P < 0.001$).

From the LTA model, the 169 glaucoma subjects classified as non-disabled at baseline had 85.8% probability of remaining in this classification at the end of follow-up. However, the model estimated a probability of 14.2% of transitioning from a non-disabled to a disabled state, i.e., developing disability during follow-up. Table 2 shows visual field parameters of subjects who developed disability during follow-up versus those who remained non-disabled. Subjects who transitioned to a disabled state had worse disease at baseline, with average MD of the better eye of -3.0 ± 2.2 dB versus -1.2 ± 2.3 dB for subjects who remained non-disabled ($P < 0.001$) (Figure 1A) Significant differences were also seen for the worse eye (average MD of -6.2 ± 5.8 dB versus -3.7 ± 4.1 dB, respectively; $P = 0.011$). Subjects who transitioned to disability over time lost an average of 3.0 dB in the better eye and 4.1 dB in the worse eye during follow-up (Figure 1B) Subjects who remained non-disabled during follow-up had, on average, losses of 0.9 dB and 0.5 dB in the better and worse eyes during follow-up, respectively (Table 2).

Rates of visual field loss as estimated by integrated binocular MS were almost 4 times faster for those who developed disability versus those who did not (-0.78 ± 1.00 dB/year vs. -0.20 ± 0.47 dB/year, respectively; $P < 0.001$) (Table 2). Figure 1C shows distributions of rates of change in integrated binocular MS for subjects who developed disability over time versus those who remained non-disabled. Change in visual acuity during follow-up was of very small magnitude and similar between patients who developed disability and those who did not (0.03 ± 0.15 logMAR vs. 0.03 ± 0.13 logMAR, respectively; $P = 0.800$).

Table 3 shows univariable ORs associated with developing disability. Baseline disease severity and rates of visual field change over time were significantly associated with risk of developing disability, with the largest effects seen for integrated binocular MS, compared to measurements from better and worse eyes. Each 1-dB lower baseline MS was associated with a 44% higher odds of developing disability over time (OR=1.44; 95% CI: 1.19-1.74; $P < 0.001$). Each 0.5-dB/year faster rate of loss of MS during follow-up was associated with over 5 times increase in the

odds of developing disability (OR=5.23; 95% CI: 2.30-11.90; $P<0.001$). Older age was also associated with increased risk in the univariable model (OR=2.12 per decade older; 95% CI: 1.25-3.59; $P=0.005$), whereas baseline visual acuity was of borderline significance (OR=1.40 per 0.1 worse logMAR, 95% CI: 0.98-2.00; $P=0.063$).

In multivariable models adjusting for age, baseline visual acuity and duration of follow-up, visual field parameters were still significantly associated with risk of developing disability, with parameters from the integrated binocular visual field showing the largest effects (Table 3). Each 1-dB lower baseline binocular MS was associated with a 34% higher odds of developing disability over time (OR=1.34; 95% CI: 1.06-1.70; $P=0.013$). Each 0.5-dB/year faster rate of loss of binocular MS during follow-up was associated with over 3.5 times increase in the risk of developing disability (OR=3.58; 95% CI: 1.56-8.23; $P=0.003$). Figure 2 shows probabilities of developing disability during follow-up for different rates of binocular MS loss over time and levels of baseline binocular MS. The effect of rates of visual field loss on the probability of developing disability varied for different levels of baseline disease severity. For the same rate of visual field loss, subjects with worse baseline disease had greater increase in the probability of developing disability. This is illustrated by Figure 3, which shows marginal effects of rate of visual field loss on the probability of developing disability for different levels of baseline disease severity.

From the 67 glaucoma subjects that were classified as disabled at baseline, 14 (21%) transitioned from a disabled to a non-disabled state. Those subjects who transitioned to a non-disabled state had on average a change of -0.4 ± 1.4 dB in binocular MS during follow-up versus -1.3 ± 1.4 dB in those subjects who remained disabled ($P=0.050$). Cataract surgery in the better eye during follow-up was significantly associated with transitioning from a disabled to a non-disabled state (OR=4.20; 95% CI: 1.07-16.53; $P=0.040$). No other factors had statistically significant associations.

DISCUSSION

In the current study, we introduced a new methodology for investigation of

predictive factors associated with development of vision-related disability in patients with glaucoma. Our results showed that baseline disease severity and magnitude of change in the visual field over time were significantly associated with risk of developing disability. Most importantly, our model allowed quantification of the impact of these factors and construction of predictive models. Such models could potentially assist clinicians when assessing how to best use clinical information from perimetry in predicting future vision-related disability in glaucoma. In addition, they may help to provide guidance in determining rates of visual field loss that can be considered relevant for impacting QoL with the purpose of establishing therapeutic endpoints for clinical trials.

At baseline, 28% of glaucoma patients were classified as disabled, based on analysis of the NEI VFQ-25 questionnaires. As expected, these subjects had significantly worse visual field results compared to those classified into the non-disabled group. For the worse eye, average MD values were -9.0 and -4.0 dB, respectively; whereas for the better eye, corresponding numbers were -3.9 and -1.4 dB, respectively. Although previous studies have demonstrated significant associations between degree of visual field loss on SAP and patient-reported QoL outcomes,^{8, 11-14} our results provide additional information by allowing a categorization of the impact of visual field loss into classes of disability. Even though disability could actually be seen as a continuous latent construct measured by the NEI VFQ-25, a two-group classification was favored in the latent class analysis model. The high entropy measure of the model indicated a low degree of uncertainty in classifying subjects. Such categorization can be beneficial in interpreting results. For example, although commonly accepted classifications of visual field loss have suggested that MD values better than -6 dB are indicative of mild field loss,^{25, 26} our results suggest that when dealing with the better eye of a patient, lesser degrees of field loss could already be associated with significant vision-related disability.

One of the benefits of the classification method for NEI VFQ-25 results used in our study was to allow the quantification of the predictive ability of factors associated with development of disability over time by LTA. We showed that each 1-dB lower baseline MS was associated with a 44% higher risk of developing disability over time in the multivariable model. Faster rate of visual field loss over time was also associated with higher chance of disability with each 0.5-dB/year loss in MS

increasing by over 5 times the odds of developing disability. Figure 2 helps to put these numbers in perspective. A glaucoma patient with baseline MS of 31 dB, corresponding roughly to an intact visual field in the better eye at baseline, and who is progressing at a rate of -0.5 dB/year, has a risk of only 13% of developing disability in 5 years. The probability of disability increases to 35% if the rate of change is -1.0 dB/year and to 87% if the rate is -2 dB/year. If the subject has worse disease severity at baseline with MS of 26 dB, corresponding roughly to a baseline MD of -5 dB in the better eye, the risk of disability in 5 years is 39% for a rate of change of -0.5 dB/year, increasing to 70% if the rate is -1.0 dB/year and to 97% if the rate of field loss is -2.0 dB/year. It is worth noting that a rate of -1.0 dB/year will correspond to a 5 dB loss in 5 years in binocular sensitivity. Therefore, it is not surprising that it will carry a significant risk of disability even for a patient who started out with a normal field in the better eye, but it will be devastating and carry a much higher risk of disability for a subject who already had a significant loss at baseline in the better eye. These results are in agreement with previous studies demonstrating an association between visual field change over time and change in NEI-VFQ 25 scores,^{14, 19-21, 27} however, they provide a quantification of risk that can be more easily incorporated in clinical practice.

Even though integrated binocular visual fields are dominated by results of the better eye, the model incorporating changes in the integrated binocular field over time performed somewhat better in predicting disability than the one relying on the better eye. Previous cross-sectional studies have suggested that analysis of the better eye provides similar information than that obtained from analysis of binocular data.²⁸ However, although baseline binocular sensitivity values were strongly correlated with MD values of the better eye at baseline ($R^2=88\%$), it is important to note that the definition of better eye may become confusing when one evaluates longitudinal data. For example, the better eye at baseline may not remain as the better eye during follow-up depending on the amount of change that occurs in this eye compared to the other eye. Interestingly, a much stronger correlation was noted between slopes of the better and worse eye as defined at baseline in patients who developed disability over time ($R^2=49\%$) versus those who did not ($R^2=25\%$), suggesting that subjects who develop disability may present more often with bilateral progression.

The main purpose of glaucoma treatment should be to prevent a decline in

patient-reported QoL. When deciding whether and how to intervene therapeutically, a clinician should consider the risk that the patient will experience a significant decline in QoL through the remaining expected years of life. A quantification of the impact of visual field loss on the risk of disability as presented in our study could be used to assist in such management decisions. By having information of the amount of visual field loss at baseline, a clinician could determine what would be an acceptable rate of deterioration over the expected remaining years of life so as to not incur a significant risk of disability. This could be used in determining the required aggressiveness of therapy to slow down the rate of change. It should be noted, however, that predictions of future rate of disease deterioration and life expectancy for individual patients might be challenging.

A proportion of patients moved from a classification of disabled to non-disabled during the study. These subjects had lesser changes on visual field over time (average of -0.4 dB loss in MS) than those who remained as disabled (-1.3 dB) and those who developed disability (-3.0 dB). The greater stability of visual fields might have contributed for them to report an improvement in QoL, as subjects may have adapted to their existing losses. However, the main indicator predicting improvement was cataract surgery performed in the better eye, which was associated with an OR of 4.20 in reporting improvement over time. These findings agree with previous observations regarding the benefit of cataract surgery on visual fields of patients with glaucoma.²⁹

The current study has limitations. Disability was assessed only by responses to the NEI VFQ-25 questionnaires. Although self-reported QoL indicators are fundamentally important, there may be disagreements between patients' perceptions of their disabilities and their actual performance on daily activities. Future studies should investigate the ability of SAP information in predicting disability quantified by performance-based measures. It should be noted that patient responses to the NEI VFQ-25 questionnaires might also have been influenced by their potential knowledge about the status of their visual fields over time. However, even though patients might have been aware of whether their fields were progressing or stable, it is unlikely that such bias would result in a clear quantitative relationship between magnitude of field loss and risk of disability as found in our study. Future studies using objective measures of patient performance and disability should help clarify this issue. It is also

likely that SAP information does not capture the whole impact of glaucoma on visual function. For example, our study included only SAP testes acquired with the 24-2 strategy, which evaluates only a small number of points in the macular region, as well as a limited region in the periphery. Recent investigations have shown that glaucoma patients may show macular defects not detected by SAP 24-2.³⁰ In addition, visual field defects in the far periphery not covered by SAP 24-2 may also be important in determining the impact of glaucoma on patient-reported QoL.^{20,31} Future studies should attempt to investigate whether inclusion of additional structural and functional tests may improve prediction of patient-reported disability in glaucoma. Our study was not able to quantify change in coexisting systemic diseases or health status that could have potentially influenced questionnaire responses over time. However, we believe that it is unlikely that such changes would have greatly impacted the associations found in our study, especially considering the average follow-up of approximately 4 years. As another limitation, categorization of NEI VFQ results as performed in the study may induce misclassifications of some subjects, particularly those whose results are close to the cut-off, as a result of variability and noise of the instrument. Despite this fact, categorization of tests results can help in interpretation and identification of predictive factors, as shown in our study.

In conclusion, we introduced a new methodology for classification and analysis of change in patient-reported QoL outcomes in glaucoma. The method allowed quantification of the ability of parameters from SAP in predicting change in QoL over time. Such predictive models may assist clinicians in determining the required aggressiveness of treatment in glaucoma according to the need to slow down rates of visual field change to prevent disability.

REFERENCES

1. Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014;121:2081-2090.
2. Gutierrez P, Wilson MR, Johnson C, et al. Influence of glaucomatous visual field loss on health-related quality of life. *Arch Ophthalmol* 1997;115:777-784.
3. Mills RP, Janz NK, Wren PA, Guire KE. Correlation of visual field with quality-of-life measures at diagnosis in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS). *J Glaucoma* 2001;10:192-198.
4. Broman AT, Munoz B, Rodriguez J, et al. The impact of visual impairment and eye disease on vision-related quality of life in a Mexican-American population: proyecto VER. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3393-3398.
5. Freeman EE, Munoz B, West SK, et al. Glaucoma and quality of life: the Salisbury Eye Evaluation. *Ophthalmology* 2008;115:233-238.
6. Ramulu P. Glaucoma and disability: which tasks are affected, and at what stage of disease? *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:92-98.
7. Nguyen AM, van Landingham SW, Massof RW, et al. Reading ability and reading engagement in older adults with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:5284-5290.
8. Richman J, Lorenzana LL, Lankaranian D, et al. Relationships in glaucoma patients between standard vision tests, quality of life, and ability to perform daily activities. *Ophthalmic Epidemiol* 2010;17:144-151.
9. Mathews PM, Rubin GS, McCloskey M, et al. Severity of vision loss interacts with word-specific features to impact out-loud reading in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:1537-1545.
10. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, et al. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1050-1058.
11. Jampel HD. Glaucoma patients' assessment of their visual function and quality of life. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2001;99:301-317.
12. McKean-Cowdin R, Wang Y, Wu J, et al. Impact of visual field loss on health-related quality of life in glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2008;115:941-948 e941.
13. Nassiri N, Mehravaran S, Nouri-Mahdavi K, Coleman AL. National Eye Institute Visual Function Questionnaire: usefulness in glaucoma. *Optom Vis Sci* 2013;90:745-753.
14. Medeiros FA, Gracitelli CP, Boer ER, et al. Longitudinal changes in quality of life and rates of progressive visual field loss in glaucoma patients. *Ophthalmology* 2015;122:293-301.
15. Sample PA, Girkin CA, Zangwill LM, et al. The African Descent and Glaucoma Evaluation Study (ADAGES): design and baseline data. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1136-1145.
16. Nelson-Quigg JM, Cello K, Johnson CA. Predicting binocular visual field sensitivity from monocular visual field results. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2212-2221.

17. Massof RW, Fletcher DC. Evaluation of the NEI visual functioning questionnaire as an interval measure of visual ability in low vision. *Vision Res* 2001;41:397-413.
18. Marella M, Pesudovs K, Keeffe JE, et al. The psychometric validity of the NEI VFQ-25 for use in a low-vision population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2878-2884.
19. Abe RY, Gracitelli CP, Diniz-Filho A, et al. Frequency Doubling Technology Perimetry and Changes in Quality of Life of Glaucoma Patients: A Longitudinal Study. *Am J Ophthalmol* 2015;160:114-122 e111.
20. Gracitelli CP, Abe RY, Tatham AJ, et al. Association between progressive retinal nerve fiber layer loss and longitudinal change in quality of life in glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:384-390.
21. Abe RY, Diniz-Filho A, Costa VP, et al. The Impact of Location of Progressive Visual Field Loss on Longitudinal Changes in Quality of Life of Patients with Glaucoma. *Ophthalmology* 2016;123:552-557.
22. Collins LM, Lanza ST. *Latent Class and Latent Transition Analysis: With Applications in the Social, Behavioral, and Health Sciences*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc., 2010.
23. Nylund KL, Asparoutiov T, Muthen BO. Deciding on the number of classes in latent class analysis and growth mixture modeling: A Monte Carlo simulation study. *Structural Equation Modeling-a Multidisciplinary Journal* 2007;14:535-569.
24. Berlin KS, Parra GR, Williams NA. An Introduction to Latent Variable Mixture Modeling (Part 2): Longitudinal Latent Class Growth Analysis and Growth Mixture Models. *Journal of Pediatric Psychology* 2014;39:188-203.
25. Hodapp E, Parrish RKI, Anderson DR. *Clinical Decisions in Glaucoma*. St Louis: Mosby, Co, 1993.
26. 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.
27. Lisboa R, Chun YS, Zangwill LM, et al. Association between rates of binocular visual field loss and vision-related quality of life in patients with glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:486-494.
28. Arora KS, Boland MV, Friedman DS, et al. The relationship between better-eye and integrated visual field mean deviation and visual disability. *Ophthalmology* 2013;120:2476-2484.
29. Lee JW, Morales E, Yu F, et al. Effect of cataract extraction on the visual field decay rate in patients with glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:1296-1302.
30. Grillo LM, Wang DL, Ramachandran R, et al. The 24-2 Visual Field Test Misses Central Macular Damage Confirmed by the 10-2 Visual Field Test and Optical Coherence Tomography. *Transl Vis Sci Technol* 2016;5:15.
31. Odden JL, Mihailovic A, Boland MV, et al. Evaluation of Central and Peripheral Visual Field Concordance in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:2797-2804.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of glaucoma subjects classified as disabled versus non-disabled per responses to NEI VFQ-25 questionnaire at baseline.

Characteristic	Disabled (n=67)	Non-disabled (n=169)	P value
Age, years	74.4 ± 10.2	72.7 ± 9.3	0.245
Gender, % female	42%	50%	0.272
Race, % black	24%	36%	0.085
SAP 24-2 baseline MD of better eye, dB	-3.9 ± 4.9	-1.4 ± 2.4	<0.001
SAP 24-2 baseline MD of worse eye, dB	-9.0 ± 7.2	-4.0 ± 4.4	<0.001
SAP 24-2 baseline integrated binocular MS, dB	26.8 ± 4.3	29.5 ± 2.4	<0.001
NEI VFQ-25 Rasch-calibrated, units	-1.16 ± 0.59	0.27 ± 0.67	<0.001
Baseline Visual acuity of better eye, logMAR	0.03 ± 0.12	0.03 ± 0.17	0.308
Education, % with at least high school degree	88%	93%	0.229
Income, % lower than \$25,000	13%	10%	0.455
Marital status, % married	48%	54%	0.354
Health insurance, % yes	97%	96%	0.676

NEI VFQ-25: National Eye Institute Visual Function Questionnaire; SAP: standard automated perimetry; MD: mean deviation; dB: decibels; MS: mean sensitivity; logMAR: logarithm of the minimum angle of resolution.

Values are presented as mean ± standard deviation, unless otherwise noted.

Table 2. Visual field parameters for subjects who were non-disabled at baseline but developed disability during follow-up versus those who remained non-disabled.

Visual Field Parameter	Developed Disability (n=23)	Remained Non-disabled (n=146)	P value
Baseline SAP integrated binocular MS, dB	27.7 ± 2.2	29.7 ± 2.4	<0.001
Rate of change in SAP integrated binocular MS, dB/year	-0.78 ± 1.00	-0.20 ± 0.47	<0.001
Total change in SAP integrated binocular MS during follow-up, dB	-3.0 ± 3.6	-0.8 ± 1.6	<0.001
Baseline SAP MD in the better eye, dB	-3.0 ± 2.2	-1.2 ± 2.3	<0.001
Rate of change in SAP MD in the better eye, dB/year	-0.79 ± 1.02	-0.23 ± 0.56	<0.001
Total change in SAP MD in the better eye during follow-up, dB	-3.0 ± 3.7	-0.9 ± 1.9	<0.001
Baseline SAP MD in the worse eye, dB	-6.2 ± 5.8	-3.7 ± 4.1	0.011
Rate of change in SAP MD in the worse eye, dB/year	-1.17 ± 1.95	-0.13 ± 0.76	<0.001
Total change in SAP MD in the worse eye during follow-up, dB	-4.1 ± 6.4	-0.5 ± 2.7	<0.001

SAP: standard automated perimetry; MS: mean sensitivity; dB: decibels; MD: mean deviation.

Table 3. Odds ratios from univariable and multivariable logistic regression analyses investigating factors associated with development of vision-related disability during follow-up in the glaucoma patients classified as non-disabled at baseline, as assessed by the results of NEI VFQ-25 questionnaires.

Parameter	Univariable		Multivariable*	
	Odds Ratio (95% CI)	P Value	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Baseline SAP MS, per 1 dB lower	1.44 (1.19 – 1.74)	<0.001	1.34 (1.06 – 1.70)	0.013
Rate of change in SAP MS, per 0.5 dB/year faster loss	5.23 (2.30 – 11.90)	<0.001	3.58 (1.56 – 8.23)	0.003
Baseline SAP MD in the better eye, per 1 dB lower	1.31 (1.10 – 1.56)	0.003	1.26 (1.05 – 1.52)	0.016
Rate of change in better eye SAP MD, per 0.5 dB/year faster loss	3.57 (1.92 – 6.64)	<0.001	3.28 (1.64 – 6.57)	0.001
Baseline SAP MD in the worse eye, per 1 dB lower	1.13 (1.04 – 1.22)	0.006	1.12 (1.01 – 1.24)	0.049
Rate of change in worse eye SAP MD, per 0.5 dB/year faster loss	2.73 (1.59 – 4.71)	<0.001	2.31 (1.33 – 4.03)	0.003
Baseline visual acuity in the better eye, per 0.1 logMAR worse	1.40 (0.98 – 2.00)	0.063	N/A	N/A
Change in visual acuity of the better eye, per 0.1 logMAR worse	1.01 (0.72 – 1.41)	0.975	N/A	N/A
Age, per decade older	2.12 (1.25 – 3.59)	0.005	N/A	N/A
Gender, female	0.59 (0.24 – 1.45)	0.253	N/A	N/A
Ancestry, African descent	0.77 (0.30 – 1.99)	0.585	N/A	N/A
Education, at least high school degree	0.44 (0.11 – 1.76)	0.244	N/A	N/A
Income, lower than \$25,000	0.71 (0.19 – 2.68)	0.610	N/A	N/A
Marital status, married	0.61 (0.24 – 1.57)	0.307	N/A	N/A
Health Insurance, yes	0.94 (0.11 – 8.21)	0.958	N/A	N/A
Follow-up time, per 1 year longer	1.13 (0.83 – 1.55)	0.440	N/A	N/A

* Multivariable models adjusted for age, visual acuity at baseline, and duration of follow-up. Separate multivariable models were run for integrated binocular MS, better-eye MD and worse-eye MD. Abbreviations: SAP: standard automated perimetry; MS: integrated binocular mean sensitivity; MD: mean deviation; dB: decibels; NEI VFQ-25: National Eye Institute Visual Function Questionnaire; logMAR: logarithm of the minimum angle of resolution; N/A, not applicable.

Figure 1. A) Distribution of values of baseline mean deviation (MD) of the better eye in subjects who were non-disabled at baseline but developed disability during follow-up versus those from subjects who remained non-disabled during follow-up. **B)** Distribution of values of total change in mean deviation (MD) over time of the better eye in subjects who were non-disabled at baseline but developed disability during follow-up versus those from subjects who remained non-disabled during follow-up. **C)** Distribution of rates of change in the integrated binocular field mean sensitivity (MS) over time for subjects who developed disability versus those who remained non-disabled during follow-up.

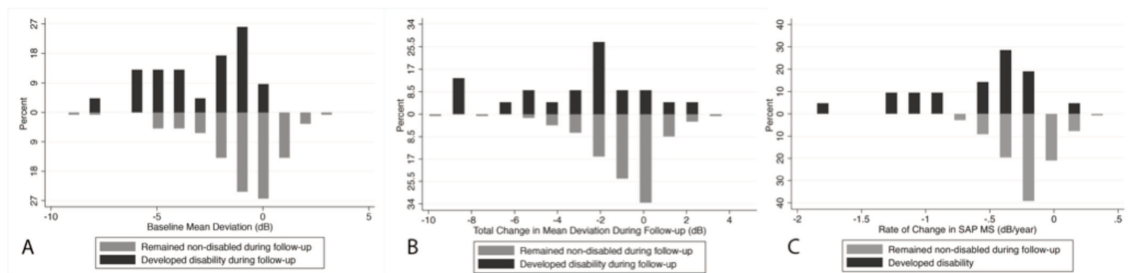


Figure 2. The relationship between probability of developing disability during follow-up and rates of change in integrated binocular mean sensitivity (MS). Faster rates of change were associated with higher probabilities of disability. The graph also shows that subjects with worse baseline MS had overall higher probabilities of developing disability.

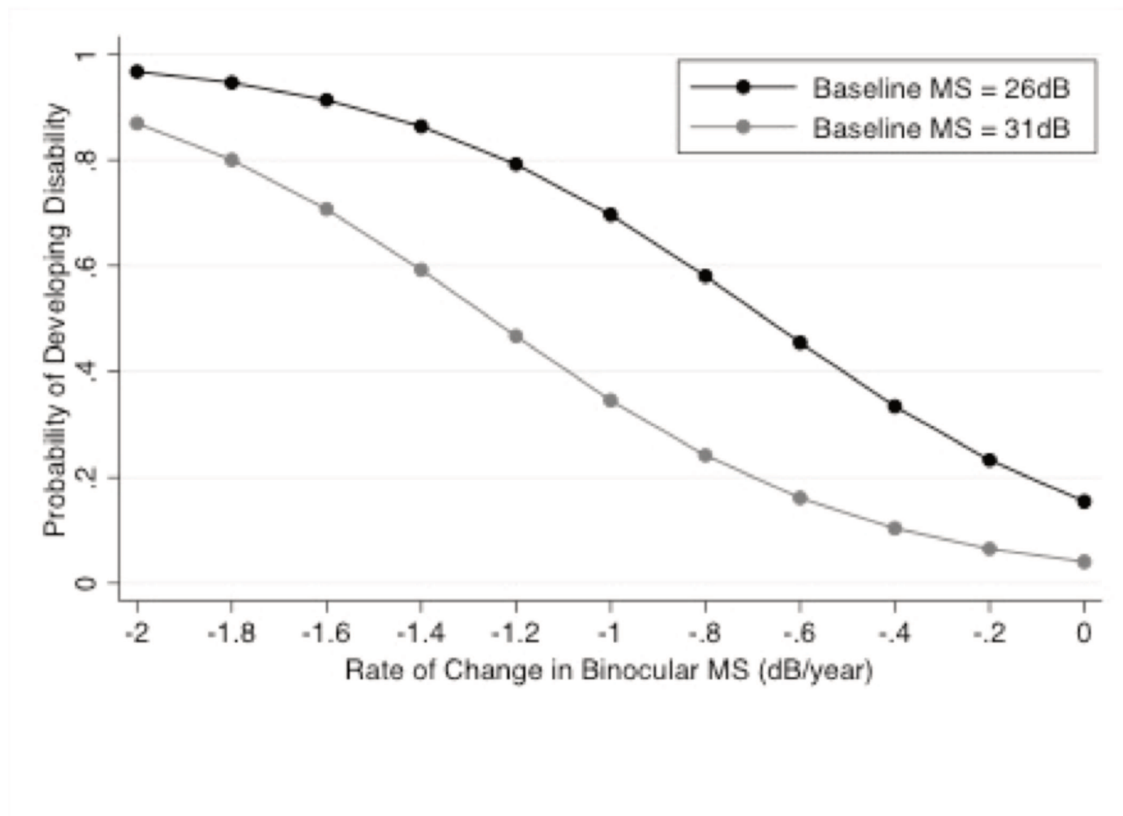
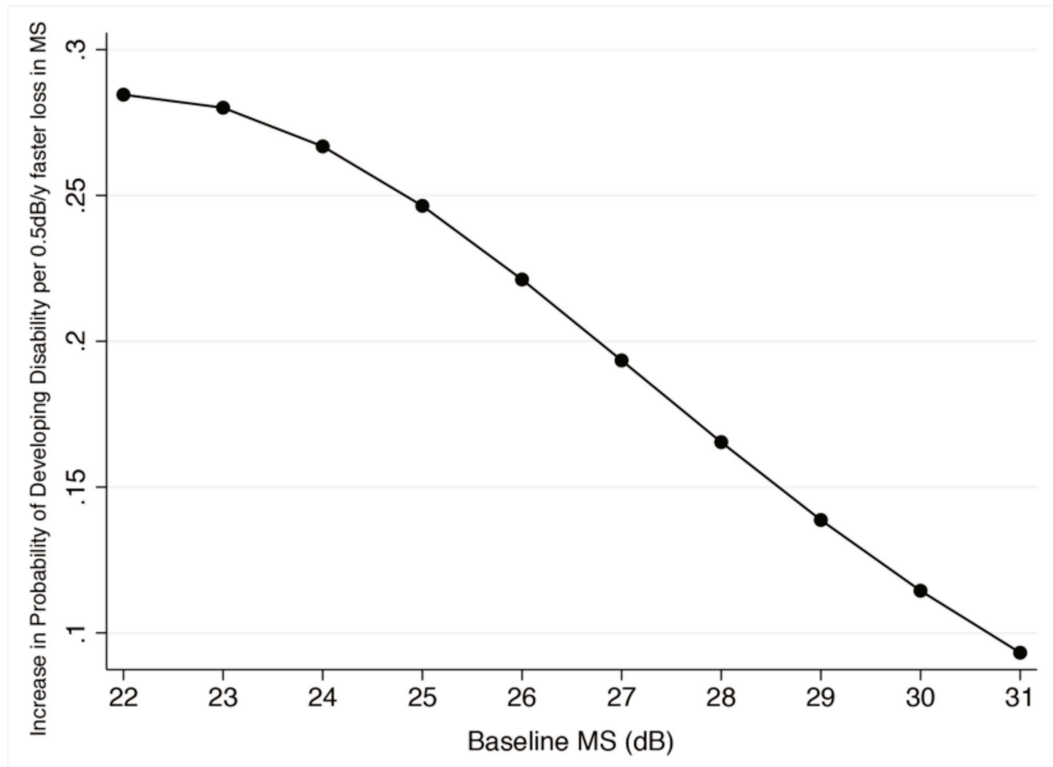


Figure 3. The relationship between increase in probability of developing visual disability during follow-up and rates of visual field change in binocular mean sensitivity (MS) varied according to baseline disease severity. For subjects with worse disease severity, there was a greater impact of rates of change in increasing the probability of disability.



5. DISCUSSÃO GERAL

O primeiro estudo aqui apresentado comprova que a versão portuguesa do NEI VFQ-25 não é unidimensional, evidenciando itens que podem estar relacionados a um componente sócio-emocional. Além disso, o segundo estudo demonstrou que uma piora na sensibilidade retiniana no exame de perimetria computadorizada, especificamente na região central inferior apresenta a maior correlação com a queda nos índices de QV em pacientes com glaucoma. Finalmente, apresentamos uma nova metodologia utilizando dados do NEI VFQ-25 e da perimetria computadorizada para classificar e estimar o risco de pacientes com glaucoma desenvolverem deficiência visual ao longo do seguimento.

A QV relacionada à saúde vem sendo utilizada em diversos ensaios clínicos como desfechos primário ou secundário, visto que é crucial entendermos o impacto que as doenças podem acarretar na vida de um indivíduo.⁶⁸⁻⁷⁰ Além disso, políticas de saúde pública também utilizam resultados de questionários de QV para avaliar a eficácia de suas intervenções e realizar estudos de custo-efetividade de uma determinada intervenção.⁷¹ Existem diferentes tipos de instrumentos para avaliar a QV. Os perfis de saúde globais avaliam diversos aspectos da QV do indivíduo e medidas de utilidade são utilizados para estudos de custo-efetividade.⁶⁹ Além disso, existem instrumentos que avaliam uma função específica, como no caso do NEI VFQ-25, que investiga a QV relacionada à função visual.

A perda visual causada pelo glaucoma está relacionado com a queda na QV.²² O glaucoma pode comprometer a QV do paciente de diversas formas, tais como no momento do diagnóstico da doença devido ao estigma do glaucoma ser associado à cegueira. Além disso, o uso diário dos colírios também afeta a QV do paciente, não apenas devido ao uso crônico de medicação, mas também os possíveis efeitos colaterais dos colírios.⁷² Num estudo populacional longitudinal do “*Los Angeles Latino Eye Study*”, até pacientes não diagnosticados e não tratados de glaucoma já apresentavam piores índices de QV, mostrando que apesar do conhecimento do paciente sobre o diagnóstico poder ter uma interferência em sua

percepção de QV, outros fatores também estariam envolvidos.³⁰ Estudos têm demonstrado que o glaucoma está associado com pior equilíbrio postural e maiores taxas de quedas de própria altura, além de piora no desempenho em testes de direção veicular e maiores chances dos pacientes se envolverem em acidentes automobiísticos.^{13,16,73} Mesmo em fases iniciais da doença, quando o glaucoma geralmente causa uma perda na periferia do campo visual do paciente, pode ocorrer queda na QV, ocasionando dificuldades de adaptação a diferentes condições de luminosidade, maior dificuldade para leitura e menor sensibilidade ao contraste.^{10,74,75}

Dentre os diferentes instrumentos para avaliar a qualidade de vida em pacientes com glaucoma, o NEI VFQ-25 é o mais utilizado. Peters et al., no ensaio clínico do “*Early Manifest Glaucoma Trial*”, mostraram que pacientes com “*Visual Field Index*” menor que 50% ou um MD pior que -18dB no melhor olho, apresentavam piores índices de QV mensurados através do NEI VFQ-25.⁷⁶ McKean-Cowdin et al., no “*Los Angeles Latino Eye Study*”, também revelaram que houve uma correlação significativa entre a queda nos escores das subescalas do NEI VFQ-25 e a perda de campo visual da perimetria computadorizada (usando dados de campos visuais monoculares e binoculares integrados).³⁰

Quando utilizamos um instrumento para avaliar um aspecto subjetivo como a QV, é preciso nos certificarmos de que o instrumento utilizado seja previamente validado. A validade refere-se à legitimidade das interpretações que são feitas a partir do questionário.³⁵ A versão portuguesa do NEI VFQ-25 foi traduzida por Ferraz et al. num grupo de pacientes com catarata.⁴⁷ Estudos prévios utilizaram o NEI VFQ-25 em pacientes com diferentes doenças oculares na população brasileira, aplicando uma análise fatorial para validação psicométrica.^{29,40,41} O primeiro estudo aqui apresentado foi pioneiro ao utilizar a análise de Rasch para validação psicométrica da versão em português do NEI VFQ-25 num grupo de pacientes brasileiros com diferentes doenças oculares. A análise de Rasch é considerada hoje o padrão-ouro para validação de instrumentos, tais como o NEI VFQ-25 e estudos recentes em diferentes populações, vem empregando seu modelo estatístico para melhor interpretação de seus resultados.⁷⁷⁻⁷⁹

Para avaliação da unidimensionalidade do instrumento, a análise de Rasch fornece dois parâmetros. O ajuste dos itens e a análise de componentes principais de resíduos. O ajuste dos itens mostrou que 4 itens estavam fora do ajuste e estes itens pertenciam às subescalas de: saúde mental, dor ocular e limitações. Mesmo após a exclusão desses 4 itens, a análise de componentes principais de resíduos mostrou uma variância de 51,9%, ou seja, abaixo do valor esperado de 60%, indicando que o instrumento não era unidimensional. Ao investigarmos quais itens estava causando essa alteração, identificamos 8 itens, que provavelmente pertencem a um outro componente, não relacionado com a função visual. Estes itens pertenciam à subescala de: saúde geral, saúde mental, limitações e dependência. Dessa forma, após a remoção destes 8 itens, a variância final do componente principal chegou a 61,2%, indicando que o instrumento era unidimensional. O presente estudo corrobora achados prévios de que o NEI VFQ-25 em sua forma original não é unidimensional, sugerindo dois componentes: um componente de QV relacionada à função visual e outro relacionado à um componente socio-emocional.^{37,38}

A análise de Rasch permite também avaliarmos o DIF, que busca estabelecer se há viés nos itens em relação a diferentes grupos, ou seja, espera-se que pessoas de diferentes grupos, mas que possuam o mesmo nível de habilidade, tenham a mesma probabilidade de acerto no item. Ao aplicarmos o DIF para as variáveis idade, gênero, raça, situação de trabalho, estado civil, escolaridade, renda familiar, tipo de doença ocular e baixa visão, não encontramos valores de DIF estatisticamente significativos, indicando que a versão portuguesa do NEI VFQ-25 poderia ser interpretada em diferentes subgrupos, sem ocorrência de viés. É importante ressaltar que não aplicar a análise de Rasch nos resultados do NEI VFQ-25 não inviabiliza a interpretação dos dados obtidos. Contudo, ao aplicarmos a metodologia descrita, é possível obter informações mais precisas em relação a QV relacionada à função visual. No primeiro estudo, excluímos as questões relacionadas à condução de veículos, pelo fato da maioria dos pacientes não possuírem carro e não dirigirem. Dessa forma, excluindo as questões do componente sócio-emocional, restaram apenas 11 questões (Q2, Q5, Q6, Q7, Q8, Q9, Q10, Q11, Q12, Q13 e Q14) relacionadas exclusivamente à função visual. Infelizmente, a simples somatória dos escores dessas questões não é suficiente, pois uma das vantagens da aplicação da

análise de Rasch é converter os dados ordinais para uma escala intervalar, levando à maior precisão, menor erro padrão e menor impacto dos dados não preenchidos da amostra.^{80,81}

O presente estudo apresenta uma série de limitações. Não houve correlação da gravidade da doença com os índices de QV obtidos através do NEI VFQ-25, visto que este não era o objetivo principal do estudo. Apesar do DIF demonstrar não haver diferenças nas respostas ao NEI VFQ-25, de acordo com as diferentes variáveis da amostra, foram incluídos apenas pacientes do ambulatório de oftalmologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP. Dessa forma, a amostra do estudo continha em sua maioria pacientes que apresentavam apenas curso fundamental e renda familiar aproximada entre 1-2 salários mínimos.⁸² Estudos futuros poderão investigar as propriedades psicométricas em populações com níveis de escolaridade e renda familiar diferentes. Uma outra limitação foi a escassez de informação sobre as comorbidades associadas dos pacientes. Apesar de termos utilizado um índice de comorbidades, não foi possível detalhar a severidade de cada doença de maneira individualizada.⁵⁹

No glaucoma, o exame da perimetria computadorizada é o padrão-ouro para detectar progressão funcional da doença. Existe uma correlação entre queda na QV e a perda de campo visual, já demonstrada em diversos estudos.⁸³⁻⁸⁵ Porém, Medeiros et al. foram os primeiros a avaliar pacientes com glaucoma seguidos de maneira longitudinal, mostrando que a perda de campo visual medida através da perimetria computadorizada ao longo do tempo está associada com a queda na QV, de acordo com resultados do NEI VFQ-25 calibrados pela análise de Rasch.⁴² No glaucoma, podem ocorrer diversos tipos de perda no campo visual, e cada padrão pode apresentar uma resposta diferente na percepção do paciente ao realizar as atividades do cotidiano.⁴³ Diversos estudos já mostraram que a perda da visão central na perimetria computadorizada causa maior impacto na QV dos pacientes com glaucoma.⁴³⁻⁴⁶ Entretanto, nenhum estudo mostrou essa associação de maneira longitudinal, ou seja, até o presente momento não havia estudo correlacionando qual região do campo visual (central, periférica, inferior ou superior) apresentava maior correlação com índices de QV em pacientes com glaucoma.

No segundo estudo, demonstramos que a região central inferior do campo visual da perimetria computadorizada apresentou maior correlação com os escores de QV do NEI VFQ-25 calibrados pela análise de Rasch. A correlação foi quase duas vezes maior em comparação com a região periférica superior ($R^2 = 35\%$ versus $R^2 = 19\%$). Para cada 1dB/ano de mudança na sensibilidade retiniana binocular da região central inferior, houve uma queda de 2,6 unidades no escore do NEI VFQ-25. Essa associação se mostrou significativa também para a severidade da doença no exame inicial. Ou seja, pacientes com doença mais avançada apresentavam piores escores do NEI VFQ-25. O estudo da região central do campo visual tem sido crescentemente investigado nos últimos anos, pois apesar do glaucoma começar mais comumente com um defeito de campo visual periférico, alguns pacientes podem apresentar um dano na região central nas fases iniciais da doença. Assim, o estudo da região central do campo visual têm se mostrado como um novo local para fazer o diagnóstico precoce da doença, seja através de métodos funcionais ou estruturais.^{86,87}

A visão central está relacionada diretamente com atividades cotidianas tais como a leitura, caminhada, desviar de objetos durante o caminhar e capacidade de condução veicular.^{45,88-91} Sumi et al., num estudo com 147 pacientes com glaucoma, investigaram a relação entre índice de QV e diferentes regiões do campo visual. Em seus resultados, demonstraram que a região de 5 graus inferior ao ponto de fixação apresentou maior correlação com a queda na QV.⁹² Sun et al., num estudo transversal com 161 pacientes, investigaram o impacto do glaucoma sobre a QV utilizando um questionário para avaliar a performance de atividades do cotidiano e a perimetria computadorizada em diferentes regiões.⁹³ A região central do melhor olho se correlacionou significativamente com todas subescalas do instrumento de performance em atividades do cotidiano.

Uma das limitações de nosso estudo foi não utilizar a perimetria computadorizada com estratégia 10-2 para estudar melhor o dano central. Anteriormente limitada a pacientes com glaucoma avançado e ilha de visão central residual, a estratégia 10-2 hoje mostra-se útil para detectar o dano precoce em pacientes com glaucoma inicial.⁸⁷ Em estudo recente, Blumberg et al. compararam num estudo transversal com 113 pacientes com glaucoma, a relação entre perimetria computadorizada 24-2 e 10-2 com índices de QV do NEI VFQ-25.⁷⁸ O modelo de

regressão linear contendo a perimetria computadorizada com estratégia 10-2 apresentou maior correlação com índices de QV em comparação com o modelo com a estratégia 24-2. Diferentemente no nosso estudo, o desenho do estudo citado foi transversal. Dessa forma, estudos futuros poderão realizar essa avaliação comparativa de maneira longitudinal.

Um das limitações no uso do NEI VFQ-25 é a incapacidade de demonstrar se um determinado escore no questionário implica de fato uma deficiência significativa a ponto de afetar a QV do paciente. Nesse sentido, o uso de modelos matemáticos poderia de alguma forma nos auxiliar a discriminar os pacientes que apresentam deficiência visual significativa com base nos dados do NEI VFQ-25. Nosso terceiro estudo utilizou a análise de classes latente e LTA para classificar os pacientes como deficientes visuais e sem deficiência visual, de acordo com achados do NEI VFQ-25.

É preciso ressaltar que o termo deficiência visual neste estudo não se refere à pacientes com acometimento importante da visão, como nas definições de cegueira e visão subnormal pela Organização Mundial da Saúde.⁹⁴ É importante ressaltar que os pacientes de nosso estudo apresentavam acuidade visual média de 0,03 logMAR no melhor olho em ambos os grupos (com deficiência e sem deficiência). Dessa forma, o termo deficiência visual empregado neste estudo é utilizado apenas para classificar os pacientes em dois grupos distintos, de acordo com os resultados do NEI VFQ-25 e não se refere a pacientes com cegueira ou visão subnormal.

A LTA é uma extensão do modelo de classes latentes cujo objetivo é a identificação de uma série de subgrupos mutuamente exclusivos de indivíduos com base em um conjunto de variáveis categóricas observáveis (itens do NEI VFQ-25) relacionadas à variável latente de interesse (deficiência visual).^{63,64} A análise de classes latentes já foi utilizada em estudos anteriores na oftalmologia. See et al. investigaram se a confirmação diagnóstica do tracoma poderia ser aperfeiçoada utilizando testes clínicos e laboratoriais e aplicando a análise de classes latentes para estimar as respectivas sensibilidade e especificidade.⁹⁵ Wollstein et al. utilizaram um modelo de classes latente para identificar pacientes com glaucoma em progressão utilizando dados de exames funcionais e estruturais.⁹⁶ Em seu estudo, cinco diferentes grupos de pacientes foram discriminados pela análise de classes

latente. Em nosso estudo, apenas duas classes distintas foram discriminadas, pois apresentaram os melhores valores de BIC e de entropia.

No exame inicial, 28% dos pacientes foram classificados como deficientes e 72% (169 pacientes) como sem deficiência visual, de acordo com os resultados do NEI VFQ-25. Nenhum dado além dos itens do NEI VFQ-25 foram utilizados para fazer a classificação dos pacientes. Como esperado, os pacientes com deficiência apresentavam piores valores de MD em comparação com o grupo sem deficiência (MD de -9,0dB versus -4,0dB no pior olho e MD de -3.9dB versus -1.4dB no melhor olho). Em nossa prática clínica, comumente utilizamos a classificação de Anderson para definir a gravidade do glaucoma.⁴⁸ Dessa forma, o achado de nosso estudo é interessante pois mostra que mesmo em casos onde o glaucoma é considerado inicial (MD > -6dB), o paciente já pode apresentar um grau de deficiência visual que interfere na sua QV.⁴⁸ Wang et al., numa revisão sistemática, investigaram o impacto do glaucoma na QV em diferentes estágios da doença empregando o “*Glaucoma Quality of Life-15 Questionnaire*”.⁹⁷ Mesmo nas fases iniciais da doença, a diferença entre os escores de QV era estatisticamente diferentes entre o grupo com glaucoma e o grupo controle. Rulli et al., em estudo recente, acompanharam 2940 pacientes italianos com glaucoma e comprovaram que, mesmo em fases iniciais da doença, ocorre uma queda na QV.⁹⁸ O impacto do glaucoma nas fases iniciais da doença, nas quais o campo visual é pouco afetado, pode ser explicado pelo próprio medo do paciente em ficar cego, pelo uso crônico de colírios ou ainda por componentes da função visual não avaliados pela perimetria computadorizada, tais como visão de cores, sensibilidade ao contraste e percepção de movimento.^{32,98-102}

Dos 169 pacientes sem deficiência no exame inicial, 26 converteram para um estado de deficiência ao final do seguimento. Com o uso da LTA, foi possível estimar o risco de conversão, utilizando dados da perimetria computadorizada. Dessa forma, para cada 1dB pior no MD do melhor olho no exame inicial, ocorreu um risco de 26% do paciente desenvolver deficiência visual ao longo do seguimento. E para cada 0,5dB/ano de piora no MD do melhor olho, o risco do paciente desenvolver a deficiência era 3 vezes maior. Tanto a gravidade da doença no exame inicial, quanto à velocidade de progressão do glaucoma durante o seguimento são fatores de risco para o desenvolvimento de deficiência visual ao longo do tempo. É importante ressaltar que a análise multivariada foi realizada de forma separada para a MS

(sensibilidade retiniana binocular) e para o MD do melhor e pior olho, tanto para o valor em dB do exame inicial, quanto para taxa de mudança ao longo do seguimento (dB/ano). Dessa forma, três diferentes modelos de regressão multivariada foram criados. Em todas elas, observa-se que a magnitude do risco de desenvolver a deficiência foi maior para a taxa de mudança em detrimento do valor do MD no exame inicial, sugerindo que a velocidade de progressão implicaria em maior risco para desenvolver deficiência visual. Esse achado reforça a importância de não apenas fazer o diagnóstico precoce da doença, mas também, assim que estabelecido o diagnóstico, determinar e limitar a velocidade de progressão da doença.

6. CONCLUSÕES

1. Realizou-se a validação psicométrica da versão portuguesa do NEI VFQ-25 através da análise de Rasch. O instrumento não é unidimensional, pois contém itens que podem estar relacionados a um componente sócio-emocional, não relacionado com a função visual.
2. Demonstrou-se que uma piora na sensibilidade retiniana no exame de perimetria computadorizada, especificamente na região central inferior, apresenta a maior correlação com a queda nos índices de QV em pacientes com glaucoma seguidos longitudinalmente.
3. Apresentamos uma nova metodologia utilizando dados do NEI VFQ-25 e da perimetria computadorizada para classificar os pacientes com glaucoma no exame inicial e estimar o risco dos pacientes desenvolverem deficiência visual ao longo do seguimento.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*. 2014;311(18):1901-1911.
2. Quigley HA. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 1999;18(1):39-57.
3. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology*. Published online: June 26 2014.
4. Sakata K, Sakata LM, Sakata VM, et al. Prevalence of glaucoma in a South brazilian population: Projeto Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(11):4974-4979.
5. WHO. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res*. 1993;2(2):153-159.
6. Broman AT, Munoz B, Rodriguez J, et al. The impact of visual impairment and eye disease on vision-related quality of life in a Mexican-American population: proyecto VER. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(11):3393-3398.
7. Freeman EE, Munoz B, West SK, Jampel HD, Friedman DS. Glaucoma and quality of life: the Salisbury Eye Evaluation. *Ophthalmology*. 2008;115(2):233-238.
8. Cesareo M, Ciuffoletti E, Ricci F, et al. Visual disability and quality of life in glaucoma patients. *Prog Brain Res*. 2015;221:359-374.
9. Ramulu PY, West SK, Munoz B, Jampel HD, Friedman DS. Glaucoma and Reading Speed: The Salisbury Eye Evaluation Project. *Archives of ophthalmology*. 2009;127(1):82-87.
10. Nguyen AM, van Landingham SW, Massof RW, Rubin GS, Ramulu PY. Reading ability and reading engagement in older adults with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(8):5284-5290.

11. Haymes SA, LeBlanc RP, Nicolela MT, Chiasson LA, Chauhan BC. Glaucoma and on-road driving performance. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(7):3035-3041.
12. Crabb DP, Smith ND, Rauscher FG, et al. Exploring eye movements in patients with glaucoma when viewing a driving scene. *PLoS One*. 2010;5(3):e9710.
13. Gracitelli CP, Tatham AJ, Boer ER, et al. Predicting Risk of Motor Vehicle Collisions in Patients with Glaucoma: A Longitudinal Study. *PLoS One*. 2015;10(10):e0138288.
14. Ramulu PY, Maul E, Hochberg C, Chan ES, Ferrucci L, Friedman DS. Real-World Assessment of Physical Activity in Glaucoma Using an Accelerometer. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1159-1166.
15. Haymes SA, Leblanc RP, Nicolela MT, Chiasson LA, Chauhan BC. Risk of falls and motor vehicle collisions in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(3):1149-1155.
16. Diniz-Filho A, Boer ER, Gracitelli CP, et al. Evaluation of Postural Control in Patients with Glaucoma Using a Virtual Reality Environment. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1131-1138.
17. Ramulu P. Glaucoma and disability: which tasks are affected, and at what stage of disease? *Curr Opin Ophthalmol*. 2009;20(2):92-98.
18. Black AA, Wood JM, Lovie-Kitchin JE, Newman BM. Visual impairment and postural sway among older adults with glaucoma. *Optom Vis Sci*. 2008;85(6):489-497.
19. Medeiros FA, Weinreb RN, R Boer E, Rosen PN. Driving simulation as a performance-based test of visual impairment in glaucoma. *J Glaucoma*. 2012;21(4):221-227.
20. Vandenbroeck S, De Geest S, Zeyen T, Stalmans I, Dobbels F. Patient-reported outcomes (PRO's) in glaucoma: a systematic review. *Eye (Lond)*. 2011;25(5):555-577.
21. Khadka J, McAlinden C, Pesudovs K. Quality assessment of ophthalmic questionnaires: review and recommendations. *Optom Vis Sci*. 2013;90(8):720-744.

22. Spaeth G, Walt J, Keener J. Evaluation of quality of life for patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(1 Suppl):S3-14.
23. Browne C, Brazier J, Carlton J, Alavi Y, Jofre-Bonet M. Estimating quality-adjusted life years from patient-reported visual functioning. *Eye (Lond)*. 2012;26(10):1295-1301.
24. Nelson P, Aspinall P, Papasouliotis O, Worton B, O'Brien C. Quality of life in glaucoma and its relationship with visual function. *J Glaucoma*. 2003;12(2):139-150.
25. Lee BL, Gutierrez P, Gordon M, et al. The Glaucoma Symptom Scale. A brief index of glaucoma-specific symptoms. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(7):861-866.
26. Mangione CM, Lee PP, Pitts J, Gutierrez P, Berry S, Hays RD. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). NEI-VFQ Field Test Investigators. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(11):1496-1504.
27. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, et al. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(7):1050-1058.
28. Jampel HD. Glaucoma patients' assessment of their visual function and quality of life. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2001;99:301-317.
29. Simao LM, Lana-Peixoto MA, Araujo CR, Moreira MA, Teixeira AL. The Brazilian version of the 25-Item National Eye Institute Visual Function Questionnaire: translation, reliability and validity. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71(4):540-546.
30. McKean-Cowdin R, Wang Y, Wu J, Azen SP, Varma R, Group LALES. Impact of visual field loss on health-related quality of life in glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2008;115(6):941-948.e941.
31. Kulkarni KM, Mayer JR, Lorenzana LL, Myers JS, Spaeth GL. Visual field staging systems in glaucoma and the activities of daily living. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(3):445-451.e443.
32. Abe RY, Gracitelli CP, Diniz-Filho A, Zangwill LM, Weinreb RN, Medeiros FA. Frequency Doubling Technology Perimetry and Changes in Quality of Life of Glaucoma Patients: A Longitudinal Study. *Am J Ophthalmol*. 2015.

33. Gracitelli CP, Abe RY, Tatham AJ, et al. Association Between Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Loss and Longitudinal Change in Quality of Life in Glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015.
34. Abe RY, Diniz-Filho A, Costa VP, Gracitelli CP, Baig S, Medeiros FA. The Impact of Location of Progressive Visual Field Loss on Longitudinal Changes in Quality of Life of Patients with Glaucoma. *Ophthalmology*. 2016;123(3):552-557.
35. Oliveira SM. *O modelo de Rasch para avaliar o inventário de ansiedade na escola - Tese de doutorado*. Itatiba: Departamento de Psicologia, Universidade São Francisco; 2012.
36. Kowalski JW, Rentz AM, Walt JG, et al. Rasch analysis in the development of a simplified version of the National Eye Institute Visual-Function Questionnaire-25 for utility estimation. *Qual Life Res*. 2012;21(2):323-334.
37. Marella M, Pesudovs K, Keeffe JE, O'Connor PM, Rees G, Lamoureux EL. The psychometric validity of the NEI VFQ-25 for use in a low-vision population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(6):2878-2884.
38. Pesudovs K, Gothwal VK, Wright T, Lamoureux EL. Remediating serious flaws in the National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36(5):718-732.
39. Warrian KJ, Spaeth GL, Lankaranian D, Lopes JF, Steinmann WC. The effect of personality on measures of quality of life related to vision in glaucoma patients. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(3):310-315.
40. Sant'Anna NV, Schor P, Lipener C, Uras R. [Comparative analysis of visual function and the quality of life index with eyeglasses or a progressive contact lens]. *Arq Bras Oftalmol*. 2006;69(3):349-359.
41. Marback RF, Maia OO, Jr., Morais FB, Takahashi WY. Quality of life in patients with age-related macular degeneration with monocular and binocular legal blindness. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007;62(5):573-578.
42. Medeiros FA, Gracitelli CP, Boer ER, Weinreb RN, Zangwill LM, Rosen PN. Longitudinal changes in quality of life and rates of progressive visual field loss in glaucoma patients. *Ophthalmology*. 2015;122(2):293-301.
43. Cheng HC, Guo CY, Chen MJ, Ko YC, Huang N, Liu CJ. Patient-reported vision-related quality of life differences between superior and inferior hemifield

- visual field defects in primary open-angle glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(3):269-275.
44. Desapriya E, Hewapathirane DS, Pike I. Central visual field loss and driving. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(6):819-821.
 45. Murata H, Hirasawa H, Aoyama Y, et al. Identifying areas of the visual field important for quality of life in patients with glaucoma. *PLoS One.* 2013;8(3):e58695.
 46. Yuki K, Asaoka R, Tsubota K. The relationship between central visual field damage and motor vehicle collisions in primary open-angle glaucoma patients. *PLoS One.* 2014;9(12):e115572.
 47. Ferraz EVAP, Lima CA, Cella W, Arieta CEL. Adaptação de questionário de avaliação da qualidade de vida para aplicação em portadores de catarata. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia.* 2002;65:293-298.
 48. Hodapp E, Parrish RK, Anderson DR. *Clinical decisions in glaucoma.* St. Louis: CV Mosby; 1993.
 49. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *The Lancet.* 2004;363(9422):1711-1720.
 50. Chylack LT, Jr., Wolfe JK, Singer DM, et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(6):831-836.
 51. Seddon JM, Sharma S, Adelman RA. Evaluation of the clinical age-related maculopathy staging system. *Ophthalmology.* 2006;113(2):260-266.
 52. Coleman HR, Chan CC, Ferris FL, 3rd, Chew EY. Age-related macular degeneration. *Lancet.* 2008;372(9652):1835-1845.
 53. Bond TG, Fox CM. *Applying the Rasch Model. Fundamental Measurement in the Human Sciences.* 2nd Edition ed2007.
 54. Boone WJ. Rasch Analysis for Instrument Development: Why, When, and How? *CBE Life Sciences Education.* 2016;15(4):rm4.
 55. Embretson SE, Reise SP. *Item response theory for psychologists.* New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 2000.
 56. Fernandes DC, Prieto G, Delgado AR. Construção e análise pelo modelo de Rasch de dois testes computadorizados de memória de reconhecimento. *Psicologia: Reflexão e Crítica.* 2015;28:49-60.

57. Sisto FF, Takahashi LT, Cecilio Fernandes D. Estudo da dimensionalidade da escala de comprometimento organizacional pelo modelo de Rasch. *Psicologia: teoria e prática*. 2014;16:141-155.
58. Smith EVJ. Detecting and evaluating the impact of multidimensionality using item fit statistics and principal component analysis of residuals. *J Appl Meas*. 2002;3:205–231.
59. Globe DR, Varma R, Torres M, Wu J, Klein R, Azen SP. Self-reported comorbidities and visual function in a population-based study: the Los Angeles Latino Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(6):815-821.
60. Nelson-Quigg JM, Cello K, Johnson CA. Predicting binocular visual field sensitivity from monocular visual field results. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(8):2212-2221.
61. Alencar LM, Zangwill LM, Weinreb RN, et al. A comparison of rates of change in neuroretinal rim area and retinal nerve fiber layer thickness in progressive glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(7):3531-3539.
62. Crowther MJA, K. R. Lambert, P. C. Joint modeling of longitudinal and survival data. *Stata Journal*. 2013;13(1):165-184.
63. Collins LM, Lanza ST. *Latent Class and Latent Transition Analysis: With Applications in the Social, Behavioral, and Health Sciences*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2010.
64. Mastella JO. *ANÁLISE DE CLASSES LATENTES: DA TEORIA À PRÁTICA*: Instituto de Matemática e Estatística - Departamento de Estatística, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2015.
65. Junior CA. *Epidemiology of subtypes of depression: latent class analysis of depressive symptoms in a population-based sample of São Paulo Metropolitan Area*: Departamento de Psiquiatria - Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo; 2012.
66. Weich S, McBride O, Hussey D, Exeter D, Brugha T, McManus S. Latent class analysis of co-morbidity in the Adult Psychiatric Morbidity Survey in England 2007: implications for DSM-5 and ICD-11. *Psychol Med*. 2011;41(10):2201-2212.
67. Hagenaars JA, L. MA. *Applied Latent Class Analysis*. United Kingdom at the University Press, Cambridge 2002.

68. Croog SH, Levine S, Testa MA, et al. The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. *N Engl J Med*. 1986;314(26):1657-1664.
69. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med*. 1993;118(8):622-629.
70. Andresen EM, Meyers AR. Health-related quality of life outcomes measures. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000;81(12 Suppl 2):S30-45.
71. Lorgelly PK, Lawson KD, Fenwick EAL, Briggs AH. Outcome Measurement in Economic Evaluations of Public Health Interventions: a Role for the Capability Approach? *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2010;7(5):2274-2289.
72. Skalicky SE, Goldberg I, McCluskey P. Ocular surface disease and quality of life in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(1):1-9.e2.
73. Diniz-Filho A, Boer ER, Elhosseiny A, Wu Z, Nakanishi M, Medeiros FA. Glaucoma and Driving Risk under Simulated Fog Conditions. *Translational Vision Science & Technology*. 2016;5(6):15.
74. Janz NK, Wren PA, Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE. Quality of life in newly diagnosed glaucoma patients : The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology*. 2001;108(5):887-897; discussion 898.
75. Amanullah S, Okudolo J, Rahmatnejad K, et al. The relationship between contrast sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness in patients with glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(12):2415-2422.
76. Peters D, Heijl A, Brenner L, Bengtsson B. Visual impairment and vision-related quality of life in the Early Manifest Glaucoma Trial after 20 years of follow-up. *Acta Ophthalmologica*. 2015;93(8):745-752.
77. Nickels S, Schuster AK, Singer S, et al. The National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) - reference data from the German population-based Gutenberg Health Study (GHS). *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):156.
78. Blumberg DM, De Moraes CG, Prager AJ, et al. Association Between Undetected 10-2 Visual Field Damage and Vision-Related Quality of Life in Patients With Glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(7):742-747.

79. Chun YS, Lee DI, Kwon J, Park IK. Comparison of Impact of Monocular and Integrated Binocular Visual Fields on Vision-related Quality of Life. *J Glaucoma*. 2017;26(3):283-291.
80. Massof RW, Fletcher DC. Evaluation of the NEI visual functioning questionnaire as an interval measure of visual ability in low vision. *Vision Res*. 2001;41(3):397-413.
81. Andrich D. Rating scales and Rasch measurement. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011;11(5):571-585.
82. Kuo YS, Liu CJ, Cheng HC, Chen MJ, Chen WT, Ko YC. Impact of socioeconomic status on vision-related quality of life in primary open-angle glaucoma. *Eye (Lond)*. 2017;31(10):1480-1487.
83. Parrish RK, 2nd. Visual impairment, visual functioning, and quality of life assessments in patients with glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1996;94:919-1028.
84. Jampel HD, Schwartz A, Pollack I, Abrams D, Weiss H, Miller R. Glaucoma patients' assessment of their visual function and quality of life. *J Glaucoma*. 2002;11(2):154-163.
85. Broman AT, Munoz B, Rodriguez J, et al. The Impact of Visual Impairment and Eye Disease on Vision-Related Quality of Life in a Mexican-American Population: Proyecto VER. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2002;43(11):3393-3398.
86. Hood DC, Raza AS, de Moraes CG, Liebmann JM, Ritch R. Glaucomatous damage of the macula. *Prog Retin Eye Res*. 2013;32:1-21.
87. Hood DC, Raza AS, de Moraes CG, et al. Initial arcuate defects within the central 10 degrees in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(2):940-946.
88. Coeckelbergh TR, Cornelissen FW, Brouwer WH, Kooijman AC. The effect of visual field defects on eye movements and practical fitness to drive. *Vision Res*. 2002;42(5):669-677.
89. Fujita K, Yasuda N, Oda K, Yuzawa M. [Reading performance in patients with central visual field disturbance due to glaucoma]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2006;110(11):914-918.

90. Burton R, Saunders LJ, Crabb DP. Areas of the visual field important during reading in patients with glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*. 2015;59(2):94-102.
91. Kwon M, Huisingh C, Rhodes LA, McGwin G, Jr., Wood JM, Owsley C. Association between Glaucoma and At-fault Motor Vehicle Collision Involvement among Older Drivers: A Population-based Study. *Ophthalmology*. 2016;123(1):109-116.
92. Sumi I, Shirato S, Matsumoto S, Araie M. The relationship between visual disability and visual field in patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 2003;110(2):332-339.
93. Sun Y, Lin C, Waisbourd M, et al. The Impact of Visual Field Clusters on Performance-based Measures and Vision-Related Quality of Life in Patients With Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2016;163:45-52.
94. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*. 2004;82(11):844-851.
95. See CW, Alemayehu W, Melese M, et al. How Reliable Are Tests for Trachoma?—A Latent Class Approach. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(9):6133-6137.
96. Wollstein G, Bilonick RA, Ishikawa H, et al. Latent Class Regression (LCR) Analysis for Detecting Glaucoma Progression. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012;53(14):218-218.
97. Wang Y, Alnwisi S, Ke M. The impact of mild, moderate, and severe visual field loss in glaucoma on patients' quality of life measured via the Glaucoma Quality of Life-15 Questionnaire: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(48):e8019.
98. Rulli E, Quaranta L, Riva I, et al. Visual field loss and vision-related quality of life in the Italian Primary Open Angle Glaucoma Study. *Sci Rep*. 2018;8(1):619.
99. Chan EW, Chiang PP, Liao J, et al. Glaucoma and associated visual acuity and field loss significantly affect glaucoma-specific psychosocial functioning. *Ophthalmology*. 2015;122(3):494-501.
100. Balkrishnan R, Bond JB, Byerly WG, Camacho FT, Anderson RT. Medication-related predictors of health-related quality of life in glaucoma patients enrolled

- in a medicare health maintenance organization. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2003;1(2):75-81.
101. Shabana N, Cornilleau Peres V, Carkeet A, Chew PT. Motion perception in glaucoma patients: a review. *Surv Ophthalmol*. 2003;48(1):92-106.
 102. Rauscher FG, Chisholm CM, Edgar DF, Barbur JL. Assessment of novel binocular colour, motion and contrast tests in glaucoma. *Cell Tissue Res*. 2013;353(2):297-310.

8. ANEXOS

Anexo 1. NEI VFQ 25

1 - Como você acha que está a sua saúde?	
Excelente	1
Muito boa	2
Boa	3
Regular	4
Ruim	5
2 - Como você acha que está a sua visão (com óculos ou lentes de contato, se usuário)?	
Excelente	1
Boa	2
Regular	3
Ruim	4
Muito ruim	5
Completamente cego	6
3 - Você tem se preocupado com sua visão?	
Não	1
Um pouco	2
Algumas vezes	3
A maior parte do tempo	4
O tempo todo	5
4 - Você tem sentido dor ou desconforto nos seus olhos (por ex.: coceira, queimação, dor)? Sim ou não? Esta dor ou desconforto é:	
Não sinto	1
Fraca	2
Moderada	3
Severa	4
Muito severa	5
5 - Você tem dificuldade para ler jornal, livro ou revista?	
Não tenho dificuldade	1
Pouca dificuldade	2
Dificuldade moderada	3
Muita dificuldade	4
Deixou de ler por causa da visão	5
Deixou de ler por outros motivos, ou não se interessa por leitura	6
6 - Você tem dificuldade para cozinhar, costurar ou ver coisas de perto?	
Não tenho dificuldade	1
Pouca dificuldade	2
Dificuldade moderada	3
Muita dificuldade	4
Deixou de fazer devido a visão	5
Deixou de fazer por outros motivos, ou não se interessa por isso	6
7 - Por causa da sua visão, você tem tido dificuldade para achar coisas quando se encontram misturadas a outros objetos (talher, sapato, roupa)?	
Não tenho dificuldade	1
Pouca dificuldade	2
Dificuldade moderada	3
Muita dificuldade	4
Deixou de fazer devido a visão	5
Deixou de fazer por outros motivos, ou não se interessa por isso	6
8 - Você tem dificuldade para ler placas na rua ou letreiro do ônibus?	
Não tenho dificuldade	1
Pouca dificuldade	2
Dificuldade moderada	3
Muita dificuldade	4
Deixou de ler devido a visão	5
Deixou de ler por outros motivos, ou não se interessa por isso	6

9 - Você tem tido dificuldade para descer escadas?

Não tenho dificuldade	1
Pouca dificuldade	2
Dificuldade moderada	3
Muita dificuldade	4
Deixou de fazer devido a visão	5
Deixou de fazer por outros motivos, ou não se interessa por isso	6

10 - Você tem tido dificuldade para enxergar os objetos a seu lado quando você está andando sozinho (anda tropeçando nas coisas?)

Não tenho dificuldade	1
Pouca dificuldade	2
Dificuldade moderada	3
Muita dificuldade	4
Deixou de fazer devido a visão	5
Deixou de fazer por outros motivos, ou não se interessa por isso	6

11 - Você tem dificuldade para conversar com os amigos ou parentes por causa da sua visão?

Não tenho dificuldade	1
Pouca dificuldade	2
Dificuldade moderada	3
Muita dificuldade	4
Deixou de fazer devido a visão	5
Deixou de fazer por outros motivos, ou não se interessa por isso	6

12 - Você tem dificuldade, por causa da visão, para diferenciar as cores?

Não tenho dificuldade	1
Pouca dificuldade	2
Dificuldade moderada	3
Muita dificuldade	4
Deixou de trocar de roupa sozinho por causa da visão	5
Deixou de fazer por outros motivos, ou não se interessa por isso	6

13 - Você tem dificuldade, por causa da visão, para reunir-se com os amigos ou parentes em suas casas, em festas ou em reuniões?

Não tenho dificuldade	1
Pouca dificuldade	2
Dificuldade moderada	3
Muita dificuldade	4
Deixou de fazer devido a visão	5
Deixou de fazer por outros motivos, ou não se interessa por isso	6

14 - Você tem dificuldade, por causa da visão, para olhar as pessoas quando estão do outro lado da rua?

Não tenho dificuldade	1
Pouca dificuldade	2
Dificuldade moderada	3
Muita dificuldade	4
Deixou de assistir por causa da visão	5
Deixou de assistir por outros motivos, ou não se interessa por isso	6

15 - Você dirige, mesmo que de vez em quando?	
SIM	1
(vá para questão 15c)	
NÃO	2
15a- Você nunca dirigiu ou desistiu de dirigir?	
NUNCA DIRIGIU	1
(vá para parte 3, questão 17)	
DESISTIU	2
15b- Se você desistiu, foi devido à visão, por outras razões ou as duas coisas ao mesmo tempo?	
PRINCIPALMENTE PELA VISÃO	1
(vá para parte 3, questão 17)	
POR OUTROS MOTIVOS	2
(vá para parte 3, questão 17)	
PELA VISÃO E OUTROS MOTIVOS	3
(vá para parte 3, questão 17)	
15c- Você tem dificuldade para dirigir, durante o dia, em lugares conhecidos?	
Não tenho dificuldade	1
Pouca dificuldade	2
Moderada dificuldade	3
Muita dificuldade	4
16 - Você tem dificuldade para dirigir durante a noite?	
Não tenho dificuldade	1
Pouca dificuldade	2
Dificuldade moderada	3
Muita dificuldade	4
Deixou de dirigir devido a visão	5
Deixou de dirigir por outros motivos, ou não se interessa por isso	6
17 - Você tem deixado de realizar coisas que gosta por causa da sua visão?	
Sempre	1
A maioria das vezes	2
De vez em quando	3
Poucas vezes	4
Nunca	5
18 - Você se acha limitado para trabalhar ou realizar outras atividades por causa da visão?	
Sempre	1
A maioria das vezes	2
De vez em quando	3
Poucas vezes	4
Nunca	5
19 - Você sente desconforto nos olhos ou em volta deles (por ex.: queimação, coceira, dor) que faz você deixar de fazer coisas que gosta?	
Sempre	1
A maioria das vezes	2
De vez em quando	3
Poucas vezes	4
Nunca	5
20 - Você fica muito tempo em casa por causa da sua visão?	
Sempre	1
A maioria das vezes	2
De vez em quando	3
Poucas vezes	4
Nunca	5
21 - Você tem se sentido triste por causa da sua visão?	
Sempre	1
A maioria das vezes	2
De vez em quando	3
Poucas vezes	4
Nunca	5

22 -Você tem sentido receio de fazer coisas que estava acostumado a fazer (cozinhar, lavar roupa, trabalhar com ferramentas etc.) por causa da visão?

Sempre	1
A maioria das vezes	2
De vez em quando	3
Poucas vezes	4
Nunca	5

23 -Você, por causa da visão, depende do que as outras pessoas falam?

Sempre	1
A maioria das vezes	2
De vez em quando	3
Poucas vezes	4
Nunca	5

24 - Por causa da sua visão, você tem precisado da ajuda dos outros?

Sempre	1
A maioria das vezes	2
De vez em quando	3
Poucas vezes	4
Nunca	5

25 - Por causa da sua visão, você tem tido receio de fazer as coisas com medo de passar vergonha, p.e. entrar no banheiro errado, não falar com pessoas conhecidas, urinar fora do sanitário etc.?

Sempre	1
A maioria das vezes	2
De vez em quando	3
Poucas vezes	4
Nunca	5

Anexo 2. Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP .

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS 								
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP								
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA Título da Pesquisa: Impacto na qualidade de vida nos pacientes portadores de catarata, glaucoma e degeneração macular relacionada à idade no Hospital de Olhos de Divinolândia e no Hospital de Clínicas da Unicamp. Pesquisador: Jose Paulo Cabral de Vasconcellos Área Temática: Versão: 2 CAAE: 47862215.0.0000.5404 Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP Patrocinador Principal: Financiamento Próprio DADOS DO PARECER Número do Parecer: 1.304.097 Apresentação do Projeto: Reavaliação de projeto onde estudará o impacto da qualidade de vida nos pacientes portadores de catarata, glaucoma e degeneração macular relacionada a idade. Na versão que foi inicialmente submetida o estudo seria feito somente em Divinolândia e na atual foi incluído o HC Unicamp. O estudo compreenderá dois tipos de abordagem. Na primeira, o estudo será do tipo transversal de base populacional para comparar o impacto de vida entre as principais afecções oculares. Na segunda abordagem, para avaliar o impacto do tratamento, o estudo será do tipo observacional coorte que incluirá pacientes portadores das três afecções oculares que serão avaliados prospectivamente no HOD e no HC-UNICAMP. Objetivo da Pesquisa: Objetivo Primário: Primário: Descrever e comparar o impacto da catarata, do glaucoma, da DMRI, e do estrabismo/ambliopia na qualidade de vida dos indivíduos portadores destas afecções oculares no Hospital de Olhos de Divinolândia (HOD) e no Hospital de Clínicas da Unicamp (HC-UNICAMP) por meio do questionário NEI-VFQ25. Objetivo Secundário: Secundário: Avaliar o impacto do tratamento da catarata, glaucoma, DMRI e do estrabismo na								
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="border: none;">Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126</td> <td style="border: none;">CEP: 13.083-887</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Bairro: Barão Geraldo</td> <td style="border: none;">Município: CAMPINAS</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">UF: SP</td> <td style="border: none;">Telefone: (19)3521-8936</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Fax: (19)3521-7187</td> <td style="border: none;">E-mail: cep@fcm.unicamp.br</td> </tr> </table>	Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126	CEP: 13.083-887	Bairro: Barão Geraldo	Município: CAMPINAS	UF: SP	Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@fcm.unicamp.br
Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126	CEP: 13.083-887							
Bairro: Barão Geraldo	Município: CAMPINAS							
UF: SP	Telefone: (19)3521-8936							
Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@fcm.unicamp.br							

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.304.097

qualidade de vida desses pacientes

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Este estudo envolve o mínimo de risco ao paciente pois trata-se da aplicação de um questionário para avaliação da qualidade de vida e de sua condição sócio econômica. O estudo não solicita nenhum exame físico ou oftalmológico adicional na rotina do paciente atendido no hospital de olhos de Divinolândia

Benefícios:

A partir da avaliação da qualidade de vida do paciente que aborda aspectos relacionados ao bem estar geral e atividades diárias relacionadas a função visual, pode-se identificar eventuais dificuldades associadas a redução da acuidade visual e propor formas para contorná-las. Além disso, a determinação de padrões de redução da qualidade de vida em determinadas afecções oculares pode ajudar no direcionamento de recursos e procedimentos para uma melhor assistência na saúde ocular.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquis sobre o impacto na qualidade de vida nos pacientes portadores de catarata, glaucoma e degeneração macular relacionada à idade no Hospital de Olhos de Divinolândia e no Hospital de Clínicas da Unicamp onde será realizado exame médico oftalmológico de rotina e aplicação de questionário de qualidade de vida relacionado a acuidade visual durante as consultas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos estão adequados.

O TCLE foi modificado com uso de linguagem simples conforme solicitação e as modificações realizadas foram incluídas no projeto original e modificados na plataforma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.304.097

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_528670.pdf	25/09/2015 14:43:25		Aceito
Outros	FOLHArostoQV.pdf	25/09/2015 14:41:06	Jose Paulo Cabral de Vasconcellos	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	CartaJPCVRevisorespdf.pdf	25/09/2015 07:33:12	Jose Paulo Cabral de Vasconcellos	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS**



Continuação do Parecer: 1.304.097

Outros	ProjetoQV2JPCVPDF.pdf	25/09/2015 07:26:13	Jose Paulo Cabral de Vasconcellos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2QVJPVCPDF.pdf	25/09/2015 07:23:16	Jose Paulo Cabral de Vasconcellos	Aceito
Outros	JPCV RG.pdf	02/08/2015 09:14:19		Aceito
Outros	QV foto JPCV.pdf	02/08/2015 09:13:38		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	QV 3_final_TCLE_versao_marco_2015.pdf	02/08/2015 09:07:11		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	QV Divinolândia JPCV Glaucoma.pdf	31/07/2015 07:22:41		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	QV Divinolândia JPCV DMRI.pdf	31/07/2015 07:22:19		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	QV Divinolândia JPCV catarata.pdf	31/07/2015 07:21:36		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Qualidade_de_vida_Ze 270515.pdf	31/07/2015 07:20:35		Aceito
Folha de Rosto	QV folha rosto.pdf	31/07/2015 07:18:25		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 30 de Outubro de 2015

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

De: Equipe Plataforma Brasil <plataformabrasil@saude.gov.br>

Data: 17 de agosto de 2017 10:17:27 GMT-5

Para: Ricardo Yuji Abe <ricardoabe85@yahoo.com.br>

Assunto: PLATBR - Citação no Projeto de Pesquisa

Prezado (a) Sr. (a) Ricardo Yuji Abe,

Você foi incluído como Equipe do Projeto no Projeto de Pesquisa Impacto na qualidade de vida nos pacientes portadores de catarata, glaucoma e degeneração macular relacionada à idade no Hospital de Olhos de Divinolândia(CONDERG-Hospital Regional de Divinolândia) e no Hospital de Clínicas da Unicamp. que tem como Pesquisador Responsável Jose Paulo Cabral de Vasconcellos em 17/08/2017.

Atenciosamente,

Plataforma Brasil

www.saude.gov.br/plataformabrasil

plataformabrasil@saude.gov.br

Esta é uma mensagem automática. Favor não responder este e-mail.

Anexo 3. Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade da Califórnia – San Diego – UCSD.

UNIVERSITY OF CALIFORNIA, SAN DIEGO

UCSD

BERKELEY • DAVIS • IRVINE • LOS ANGELES • MERCED • RIVERSIDE • SAN DIEGO • SAN FRANCISCO



SANTA BARBARA • SANTA CRUZ

LINDA M. ZANGWILL, Ph.D.
Professor
Department of Ophthalmology – Hamilton Glaucoma Center

TO: Michael Caligiuri
Director of Clinical Research Protections Program
Mailcode 0052

RE: Project #071153: Amendment
Diagnostic Innovations in Glaucoma Study (DIGS)

DATE: February 2, 2010

Dear Dr. Caligiuri,

We wish to amend protocol #071153 as follows:

1. We are eliminating three tests of visual function, short-wavelength automated perimetry, high-pass resolution perimetry, and motion automated perimetry based on our findings that these instruments do not add to our ability to diagnose and manage glaucoma and because our specific aims related to them have been met. We are also eliminating time domain Stratus OCT imaging of the optic nerve head because we have replaced this test with the newer spectral domain OCT imaging instruments.
2. We are removing some visual function tests where specific aims have been met and testing is no longer needed.
3. We are adding a digital camera to take optic disc stereophotographs because film stereophotographs are more expensive and require a wait time for the film to be developed and reviewed.
4. We are adding several standard questionnaires to assess health-related quality of life and socioeconomic status. The National Eye Institute 25-Item Visual Functioning Questionnaire (VFQ-25) will be used to assess vision-related quality of life. The Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) will be used to assess general health-related quality of life. Both the VFQ-25 and the SF-36 have been shown to be reliable and valid in individuals with glaucoma. The VFQ-25 and the SF-36 questionnaires will be self-administered or administered by study personnel and applied to the full cohort once during the study and at close out. The Socioeconomic questionnaire is comprised of questions on demographics, access to eye care and health insurance coverage asked in other large population-based studies. The Socioeconomic questionnaire will be self-administered and applied to the full cohort once during the study. The three questionnaires are non-invasive and low risk. The three

Department of Ophthalmology, Shiley Eye Center
University of California, San Diego
9500 Gilman Drive • La Jolla, California 92093-0946
Office: (858) 534-7686 • Fax: (858) 534-1625
Email: zangwill@glaucoma.ucsd.edu

questionnaires will add approximately 25 minutes to the total testing time. Participants are identified only by their Study Participant ID number on the questionnaires and data is handled in the same confidential manner as all other data as outlined in our original protocol.

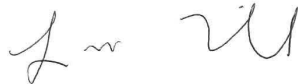
5. We will be transferring participants and including past data from the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) into the African Descent and Glaucoma Evaluation Study (ADAGES) arm of DIGS from New York Eye and Ear (NYEE) Infirmary, one of the sites in ADAGES. We have already received approval to include the OHTS participants from the UCSD site (copy of approval letter attached). We are now adding those participants from NYEE who give written consent to participate and/or for use of their past data.

6. We are submitting two study letters for approval. One study letter notifies a participant about a disqualifying condition, and the other letter notifies a participant about a suspicious finding observed during the optic disc photograph or visual field test. Both letters have been previously approved (copy of approval letter attached). The only modification made to both letters is the addition of Felipe Medeiros, MD, Co-Investigator.

7. We are removing mention of Lyne Racette, PhD, Lita Piano-Warlen, OD, COT, Mona Ueda, BS, COA, and Mayra Clemente, AA who no longer work at UCSD.

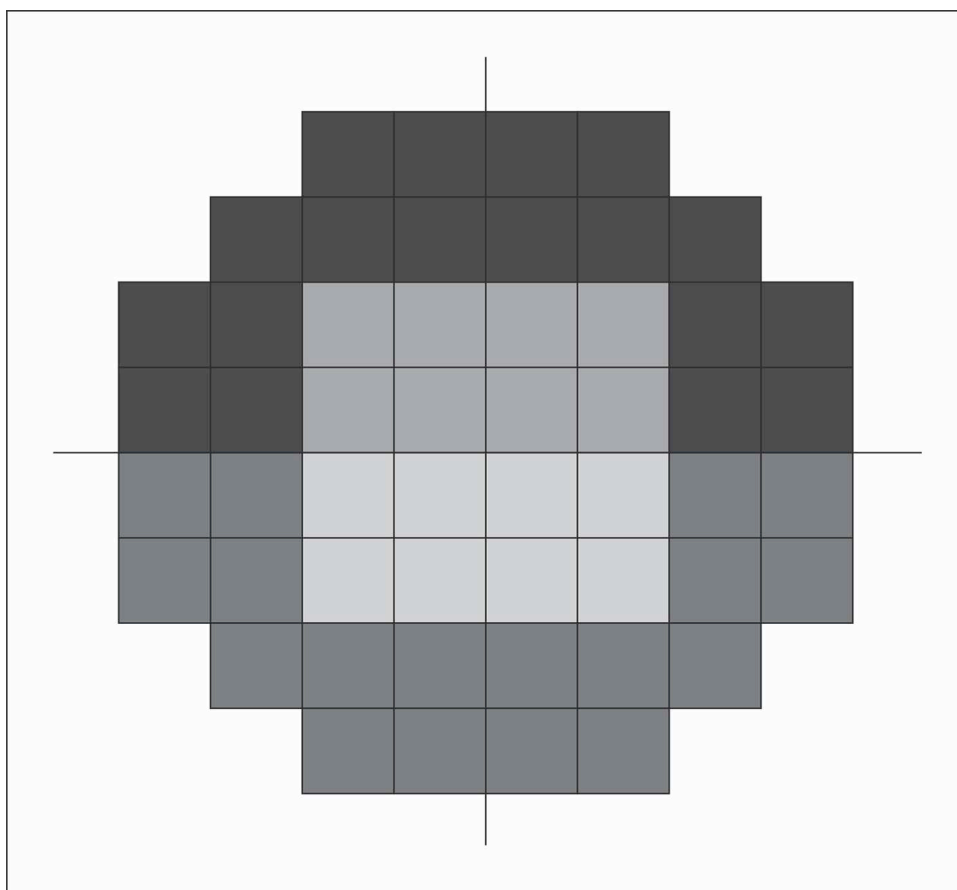
8. We have also updated the Bibliography and Conflicts of Interest sections.

Sincerely,



Linda M. Zangwill, PhD
Principal Investigator

Anexo 4. Campo visual binocular dividido em 4 regiões distintas (central inferior, central superior, periférica inferior e periférica superior).



Anexo 5. Permissão junto à editora para a inclusão do artigo “*The Impact of Location of Progressive Visual Field Loss on Longitudinal Changes in Quality of Life of Glaucoma Patients*” na tese, em atendimento à legislação que rege o direito autoral.

Rightslink® by Copyright Clearance Center

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet>



RightsLink®

Account Info

Help





Title: The Impact of Location of Progressive Visual Field Loss on Longitudinal Changes in Quality of Life of Patients with Glaucoma

Author: Ricardo Y. Abe, Alberto Diniz-Filho, Vital P. Costa, Carolina P.B. Gracitelli, Saif Baig, Felipe A. Medeiros

Publication: Ophthalmology

Publisher: Elsevier

Date: March 2016

Copyright © 2016, Elsevier

Logged in as:
Ricardo Abe
Account #:
3001245858

LOGOUT

Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between Ricardo Y Abe ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your order details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License number	Reference confirmation email for license number
License date	Feb, 12 2018
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Ophthalmology
Licensed Content Title	The Impact of Location of Progressive Visual Field Loss on Longitudinal Changes in Quality of Life of Patients with Glaucoma
Licensed Content Author	Ricardo Y. Abe, Alberto Diniz-Filho, Vital P. Costa, Carolina P.B. Gracitelli, Saif Baig, Felipe A. Medeiros
Licensed Content Date	March 2016
Licensed Content Volume	123
Licensed Content Issue	3
Licensed Content Pages	6
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	full article
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	Yes
Will you be translating?	No
Title of your thesis/dissertation	Glaucoma and Quality of Life
Expected completion date	Mar 2018
Estimated size (number of pages)	120
Requestor Location	Mr. Ricardo Abe Rua Castro Alves 507 Sao Paulo, SP 01532001 Brazil Attn: Mr. Ricardo Abe GB 494 6272 12
Publisher Tax ID	
Billing Type	Invoice
Billing address	Mr. Ricardo Abe Rua Castro Alves 507 Sao Paulo, Brazil 01532001

Anexo 6. Permissão junto à editora para a inclusão do artigo “*Predicting Vision-Related Disability in Glaucoma*” na tese, em atendimento à legislação que rege o direito autoral.

Rightslink® by Copyright Clearance Center

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet>

RightsLink®

Account
Info

Help



Title: Predicting Vision-Related Disability in Glaucoma
Author: Ricardo Y. Abe, Alberto Diniz-Filho, Vital P. Costa, Zhichao Wu, Felipe A. Medeiros

Publication: Ophthalmology

Publisher: Elsevier

Date: January 2018

Copyright © 2018, Elsevier

Logged in as:

Ricardo Abe

Account #:

3001245858

LOGOUT

Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between Ricardo Y Abe ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your order details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License number	Reference confirmation email for license number
License date	Feb, 12 2018
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Ophthalmology
Licensed Content Title	Predicting Vision-Related Disability in Glaucoma
Licensed Content Author	Ricardo Y. Abe, Alberto Diniz-Filho, Vital P. Costa, Zhichao Wu, Felipe A. Medeiros
Licensed Content Date	January 2018
Licensed Content Volume	125
Licensed Content Issue	1
Licensed Content Pages	9
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	full article
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	Yes
Will you be translating?	No
Title of your thesis/dissertation	Glaucoma and Quality of Life
Expected completion date	Mar 2018
Estimated size (number of pages)	120
Requestor Location	Mr. Ricardo Abe Rua Castro Alves 507 Sao Paulo, SP 01532001 Brazil Attn: Mr. Ricardo Abe
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
Billing Type	Invoice
Billing address	Mr. Ricardo Abe Rua Castro Alves 507 Sao Paulo, Brazil 01532001 Attn: Mr. Ricardo Abe
Total	0.00 USD