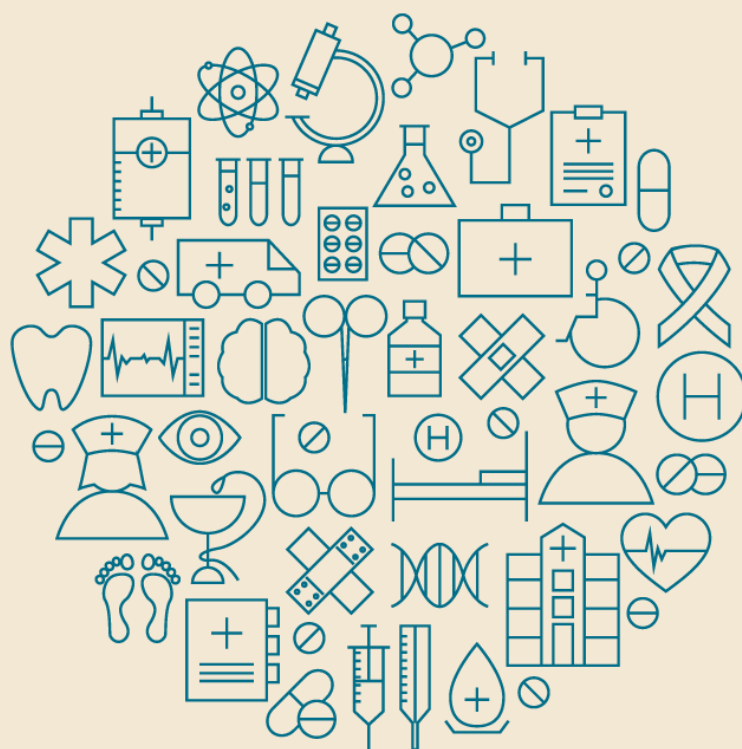


Tomografia de Coerência Óptica para esclarecimento diagnóstico em suspeitos de glaucoma



AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos
Gerência Geral de Regulação Assistencial
Gerência de Assistência à Saúde

Tomografia de Coerência Óptica para esclarecimento diagnóstico em suspeitos de glaucoma

Elaborado por:

PEB/COPPE/UFRJ

NECTES/FACULDADE DE FARMÁCIA/UFRJ

Rio de Janeiro - RJ

Junho/2020

O presente modelo de relatório externo foi elaborado com base no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS.

SUMÁRIO

1. Apresentação.....	7
2. Resumo Executivo.....	8
3. Condição clínica	11
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	11
Definição da doença, complicações e comorbidades associadas.....	11
Tratamento.....	12
Dados epidemiológicos	13
Impacto da doença em morbidade, qualidade de vida, carga da doença e custos	15
3.2. Diagnóstico recomendado para suspeitos de glaucoma.....	15
Diretriz Internacional	17
Diretrizes Nacionais.....	18
Posicionamento da tecnologia no fluxograma atual de tratamento	20
4. A Tecnologia	21
4.1. Descrição	21
4.2. OCT no Rol da ANS	24
4.3. Ficha técnica – Tomografia de Coerência Óptica.....	25
5. Análise da evidência.....	29
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	29
5.2. Avaliação crítica da demanda	31
5.3. Resultados dos estudos incluídos	41
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES).....	45
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)	52
5.6. Avaliação por outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde.....	56
5.7. Implementação	58
5.8. Considerações finais.....	58
6. Referências.....	61

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Linha do tempo mostrando a evolução de vários tipos de tomografia de coerência óptica	21
Figura 2 - Fluxograma da seleção das evidências	40
Figura 3 - Gráfico de floresta de acurácia diagnóstica dos parâmetros de RNFL em pacientes com glaucoma pré-perimétrico. Adaptado de Kansal et al. ³	44
Figura 4 - Gráfico de floresta de acurácia diagnóstica dos parâmetros de Mácula – GCC e GC IPL em pacientes com glaucoma pré-perimétrico. (Adaptado de Kansal et al. ³).	44
Figura 5 - Modelo de árvore de decisão elaborado pelos pareceristas	47
Figura 6 - Análise sensibilidade univariada do modelo de custo-efetividade elaborado pelos pareceristas	49

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento	7
Quadro 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)	29
Quadro 3 - Avaliação pelo parecerista dos estudos selecionados pelo proponente	34
Quadro 4 - Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)	37
Quadro 5 - Avaliação da OCT em associação com diagnóstico convencional no esclarecimento diagnóstico de suspeitos de glaucoma por agências de ATS.	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tempo até a próxima avaliação para indivíduos com suspeita de glaucoma de ângulo aberto crônico (GAAC) e para indivíduos com hipertensão ocular (OHT) em tratamento.	17
Tabela 2. Tomógrafos de coerência óptica.	23
Tabela 3. Tomógrafos de Coerência Óptica apresentados pelo proponente no formulário de submissão.	25
Tabela 4. Estratégias de busca apresentadas pelo demandante.	30
Tabela 5. Estratégia de busca utilizada em cada base de dados pelo proponente.	39
Tabela 6 - Custo e efetividade incrementais do uso da OCT no diagnóstico de glaucoma segundo o estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente.....	46
Tabela 7 - Parâmetros clínicos e epidemiológicos empregados no novo modelo de árvore de decisão elaborado pelos pareceristas.	47
Tabela 8 - Custos apurados para cada um dos ramos no novo modelo de árvores de decisão elaborado pelos pareceristas.....	48
Tabela 9 - Custo e efetividade incrementais do uso da OCT no diagnóstico de glaucoma segundo o estudo de avaliação econômica elaborado pelos pareceristas.....	49
Tabela 10 - Cálculo da população elegível	53
Tabela 11 – Impacto orçamentário total	54
Tabela 12 - Impacto orçamentário incremental	54

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I: Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

ANEXO II: Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

ANEXO III: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

ANEXO IV: Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

ANEXO V: Análise de qualidade dos estudos incluídos

ANEXO VI: Principais estudos excluídos na seleção dos pareceristas.

O presente modelo de relatório externo foi baseado no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da Gerência de Assistência à Saúde - GEAS/GGRAS/DIPRO, da ANS.

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à acurácia, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário da tomografia de coerência óptica para esclarecimento diagnóstico em suspeitos de glaucoma, visando avaliar sua inclusão de DUT no Rol.

Quadro 1 - Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
37435.614aYx6NsDNw6	9746913	Conselho Brasileiro de Oftalmologia

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Tomografia de coerência óptica – monocular.

Indicação: esclarecimento diagnóstico em suspeitos de glaucoma, por atenderem a pelo menos um dos critérios abaixo: 1. *Discos ópticos com relação escavação/disco $> 0,6$ e $< 0,9$; assimetria da relação escavação/disco entre os olhos $> 0,2$; afinamentos localizados do anel neural.* 2. *Pressão intraocular > 21 mmHg.*

Introdução: o glaucoma constitui um grupo de doenças crônicas e neuropáticas, caracterizadas pela deterioração funcional progressiva do nervo óptico e das células ganglionares da retina¹. As múltiplas etiologias e apresentações do glaucoma comumente dificultam o diagnóstico da doença em estágios iniciais¹. Um suspeito de glaucoma é um indivíduo com achados clínicos e/ou fatores de risco que indicam uma probabilidade maior de desenvolver a doença². O padrão-ouro para diagnóstico de glaucoma é a avaliação do disco óptico para alterações estruturais e campimetria para monitorar alterações na função. Entretanto, a OCT (do inglês, *optic coherence technology*) tem desempenhado um papel crescente no diagnóstico de glaucoma e na quantificação de danos estruturais³ e a Sociedade Brasileira de Glaucoma (SBG) indica seu uso no diagnóstico de pacientes suspeitos de terem a doença na avaliação quantitativa da RFNL (do inglês, *retinal nerve fiber layer*), com a ressalva de que, nesse subgrupo, a acurácia diagnóstica é menor do que nos pacientes com a doença. Assim um resultado de teste positivo ou negativo pela OCT não confirma o diagnóstico, sendo necessário combinar esses achados as informações de outros testes⁴, tais como: campimetria e retinografia/estereofotografia⁵. Atualmente os exames de diagnóstico convencional disponíveis no Rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) são a avaliação oftalmológica (potencial de acuidade visual, tonometria, paquimetria ultrassônica e ultrassonografia biomicroscópica ocular), campimetria manual ou computadorizada, retinografia e gonioscopia ocular⁶.

Pergunta: OCT em conjunto com o diagnóstico convencional possui acurácia no diagnóstico de pacientes com suspeita de glaucoma ou glaucoma pré-perimétrico, quando comparado ao diagnóstico convencional, no âmbito da Saúde Suplementar?

Evidências científicas: as evidências aqui apresentadas são da metanálise de Kansal et al.³, na qual foram incluídos 150 estudos com 16.104 olhos glaucomatosos e 11.543 normais de controle. Esse trabalho foi considerado o mais recente e atendendo aos critérios de busca efetuados para o PTC. A acurácia diagnóstica da OCT agregada total (*pooled*) variou de 0,632 a 0,915 dependendo do

equipamento e da área da imagem, não sendo encontradas diferenças significativas entre os diferentes equipamentos por parâmetro investigado (área investigada). Para o subgrupo de interesse, pacientes com suspeita de glaucoma, pode-se adotar os achados de acurácia (medida pela AUROC (área sob a curva ROC) para o subgrupo de pacientes com glaucoma pré-perimétrica. No estudo, este subgrupo consistiu em 1.711 olhos com glaucoma pré-perimétrico oriundos de 39 estudos, sendo que a AUROC para o parâmetro RNFL médio geral foi de 0,831 (IC95% 0,808 a 0,854), apresentando valor mais elevado do que os obtidos para a camada plexiforme interna das células ganglionares da mácula (GCIPL) médio da mácula (0,762, IC95% 0,708 a 0,816) e o GCC médio da mácula (0,797, IC95% 0,768 a 0,825). A acurácia diagnóstica foi mais favorável ao diagnóstico em pacientes com maior gravidade do glaucoma e a precisão diagnóstica dos exames de RNFL e regiões maculares segmentadas (GCIPL, GCC) foram semelhantes e superiores à espessura total da macular.

Avaliação econômica: Foi apresentada uma análise de custo-efetividade comparando o diagnóstico clínico do glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA), com ou sem confirmação com a OCT, sob a perspectiva da saúde suplementar e com horizonte temporal de 1 ano. O caso base constituiu-se de pacientes com idade maior que 60 anos que apresentassem pressão intraocular maior que 21 mmHg ou danos no nervo óptico. A análise do proponente demonstrou que o uso da OCT é *cost saving*, resultando em uma economia de R\$ 97,70 por paciente diagnosticado corretamente. Devido a falhas no modelo apresentado, um novo modelo foi elaborado o qual indicou que o uso da OCT gera uma economia de R\$ 38,78 por diagnóstico correto quando considerados pacientes com idade a partir de 40 anos. Cabe ressaltar, no entanto, que este resultado se baseia em pressupostos questionáveis sob o ponto de vista da prática clínica. Além disso, a escassez de evidências robustas sobre a acurácia dos métodos diagnósticos, bem como sobre a epidemiologia da doença e o curto horizonte de tempo da análise geram dúvida quanto à capacidade do modelo em prever as consequências econômicas da adoção da tecnologia.

Avaliação de impacto orçamentário (AIO): Análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente contém imprecisões que foram corrigidas em um novo cálculo de AIO. Este novo cálculo concluiu que a adoção da OCT gera uma economia de R\$ 44.505,12 no primeiro ano, chegando a um total de R\$ 667.518,34 após 5 anos da incorporação da tecnologia. Dentre as limitações da análise está o cálculo da população elegível, visto que as evidências sobre a prevalência e incidência da doença, bem como sobre a elegibilidade ao procedimento são escassas. Soma-se a isso o fato de que os custos das alternativas foram derivados do modelo de custo-efetividade que, por sua vez, apresenta

limitações e pressupostos questionáveis. Desta forma, é razoável supor que existe incerteza quanto à concretização da economia de recursos promovida pela adoção da tecnologia.

Experiência internacional: até o presente momento, OCT em conjunto com o diagnóstico convencional para diagnóstico de suspeitos de glaucoma não foi avaliado por parte das agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde internacionais. A exceção parece ser o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), que recomenda o uso de OCT para busca ativa (*case-finding*) de casos para encaminhamento à investigação diagnóstica de glaucoma de ângulo aberto⁷, visando otimizar o diagnóstico de glaucoma na atenção primária e, assim, só encaminhar ao especialista os casos de maior suspeita. Entretanto a diretriz afirma que é possível que a OCT detecte alterações estruturais que não serão traduzidas em perda funcional, levando ao tratamento desnecessário, cujo excesso está associado a efeitos colaterais e aumento dos custos com saúde⁷. Vale ressaltar, ainda, a atualização em andamento da diretriz de diagnóstico de glaucoma da *Haute Autorité de Santé*⁸, na França, previsto para outubro de 2020, que está sendo conduzida uma vez que as recomendações de 2006 não incluem novas técnicas automatizadas para o diagnóstico de glaucoma, como a OCT, que permitem a detecção precoce de danos do nervo óptico antes do início da deficiência visual⁸.

Considerações Finais: Na literatura a vantagem do uso da OCT nos pacientes em suspeita de doença seria a identificação precoce de glaucoma entre os suspeitos de glaucoma, grupo no qual o desafio diagnóstico é maior (NICE⁷). Neste sentido, as informações obtidas na OCT poderiam em conjunto com os exames, atualmente em uso na prática clínica, possibilitar um diagnóstico precoce, visando a desaceleração do processo degenerativo do nervo óptico e a redução na progressão da doença. Contudo, a literatura também aponta que a eficácia da SD-OCT é dependente de seu operador⁹, e que os resultados da OCT também estão sujeitos a artefatos, como características de pacientes em função de doenças oculares e artefatos causados por falhas no algoritmo do dispositivo de OCT, captura das imagens por movimento ou opacidade do meio entre outros^{5; 10}.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Definição da doença, complicações e comorbidades associadas

O glaucoma constitui um grupo de doenças crônicas e neuropáticas, caracterizadas pela deterioração funcional progressiva do nervo óptico e das células ganglionares da retina¹. A progressão da doença resulta na diminuição da sensibilidade visual, no desenvolvimento de lesão característica do disco óptico (“escavação”) e em possível cegueira irreversível¹¹. O glaucoma é considerado um problema de saúde pública, sendo a principal causa de incapacitação visual da atualidade. Acomete cerca de 70 milhões de indivíduos mundialmente, dos quais 10% apresentam cegueira permanente¹².

O glaucoma pode ser classificado em glaucoma de ângulo aberto (74% dos casos registrados), glaucoma de ângulo fechado, glaucoma congênito ou glaucoma associado a síndromes, de acordo com a visualização do ângulo iridocorneano. Podem, ainda, ser subclassificados em primário (etiologia genética) ou secundário (consequência de doenças predisponentes, traumas ou uso de medicamentos) segundo a etiologia da doença^{12; 13}.

O glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA), por exemplo, é associado com lesões características, como o afinamento generalizado ou localizado do anel neural, principalmente nos pólos superior e inferior da regra ISNT (indivíduos saudáveis possuem a rima inferior mais espessa, seguida da superior, nasal e temporal)¹⁴; estreitamento progressivo da rima neural associado ao aumento da escavação do disco óptico; anormalidades localizadas e difusas na região peripapilar do disco óptico e das fibras nervosas; hemorragias nas rimas, região peripapilar do disco óptico e lâmina cribiforme; assimetria do disco óptico devido à perda de tecido neural; e atrofia extensa da região peripapilar. A deformação e remodelamento da cabeça do nervo óptico devido ao aumento da pressão intraocular (PIO) também resultam em escavações no disco óptico, o que leva à visualização de um ângulo aberto na câmara anterior¹⁵.

As múltiplas etiologias e apresentações do glaucoma comumente dificultam o diagnóstico da doença em estágios iniciais. Estima-se que cerca de 50-90% dos pacientes com glaucoma permanecem sem diagnóstico apropriado, enquanto quase metade dos pacientes diagnosticados e em tratamento com hipotensores oculares não necessitam do mesmo ou recebem doses excessivas. Neste cenário, se torna essencial a avaliação adequada dos pacientes suspeitos de glaucoma para o manejo do excesso e da carência de diagnóstico destas doenças¹.

Um suspeito de glaucoma é um indivíduo com achados clínicos e/ou fatores de risco que indicam uma probabilidade maior de desenvolver a doença². A PIO é um fator de risco importante na avaliação de suspeita de glaucoma. Há um aumento exponencial no risco do desenvolvimento da doença com PIO progressivamente maior, apesar de nem todos os indivíduos com PIO elevada desenvolverem a doença¹⁶. O *Ocular Hypertension Treatment Study* (OHTS) relatou que um aumento de 1 mmHg na PIO foi associado a um aumento de 10% no risco relativo de conversão para glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA)¹⁷. A PIO elevada também é um fator comumente responsável pelo sobrediagnóstico do glaucoma. Devido aos riscos percebidos da PIO elevada, o tratamento com hipotensores oculares é normalmente iniciado em suspeitos de glaucoma com PIO elevada, apesar da ausência de outras características da doença¹⁸.

Outro fator comum em pacientes com suspeita de glaucoma é a presença de uma relação escavação/disco óptico (C/D) aumentada¹⁶. O sinal que diferencia pacientes com glaucoma de pacientes suspeitos, independentemente da PIO, é a perda progressiva do campo visual glaucomatoso¹⁶. Em resumo, os indivíduos geralmente são considerados suspeitos de glaucoma devido à presença de qualquer uma das seguintes características¹:

- PIO elevada: a hipertensão ocular (OHT) é definida como PIO > 22 mmHg (2 desvios padrão acima da média), obtida em três exames consecutivos, na ausência de outras características anormais nos discos ópticos, campo visual ou na camada de fibra nervosa da retina (RNFL).
- Aparência da cabeça do nervo óptico ou da RNFL sugestiva de dano glaucomatoso;
- Defeito inexplicável no campo visual consistente com glaucoma;
- Ângulos anormais;
- História familiar forte de glaucoma grave e outros fatores de risco.

Tratamento

O objetivo principal da terapia do glaucoma é retardar a deterioração visual, e uma vez que a PIO é o único parâmetro modificável no glaucoma, ela é o principal alvo das modalidades terapêuticas. O manejo de suspeitos de glaucoma, particularmente em indivíduos com PIO elevada, foi amplamente influenciado pelos estudos *Ocular Hypertension Treatment Study* (OHTS)¹⁷ e *European Glaucoma Prevention Study* (EGPS)¹⁹, dois ensaios clínicos de cinco anos realizados para determinar o benefício do tratamento de suspeitos de glaucoma com OHT. No estudo OHTS (n=1.636 participantes; PIO 24-32 mm Hg), 9,5% dos indivíduos não tratados desenvolveram GPAA ao longo de 5 anos, comparado

com 4,4% dos indivíduos que receberam tratamento¹⁷. Entretanto, os resultados do estudo EGPS não conseguiu detectar uma diferença estatisticamente significativa entre terapia médica e placebo na redução da incidência de GPAA em uma grande população de pacientes com OHT com risco moderado de desenvolver GPAA (*hazard ratio* [HR] de 0,73; intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 0,51-1,06; $p = 0,1$)¹⁹.

Para uma doença de progressão lenta como o glaucoma, a observação é sempre uma escolha¹⁶. A decisão de iniciar o tratamento em suspeitos de glaucoma é desafiadora, pois exige que o clínico sintetize múltiplos fatores de risco para progressão e preveja quais pacientes provavelmente desenvolverão a doença. Ferramentas clínicas, como a *Scoring Tool for Assessing Risk* e o *RAND-UCLA Appropriateness Method*, foram desenvolvidas para auxiliar os clínicos a integrar os inúmeros fatores de risco para o glaucoma e estratificar um paciente suspeito em níveis de risco baixo, intermediário ou elevado. A imagiologia do nervo óptico também auxilia na decisão de iniciar o tratamento. Tais informações objetivas podem contribuir para a personalização da discussão com os pacientes em termos de vantagens da terapia versus observação, entretanto devem ser ponderadas em termos de custos do tratamento e qualidade de vida do indivíduo²⁰. O tratamento de pacientes suspeitos de glaucoma comumente ocorre no caso de confirmação da progressão, em caso de PIO em níveis em que é muito provável que ocorra dano ou quando os fatores de risco são predominantemente favoráveis à necessidade de terapia para preservar a visão¹⁶.

Segundo o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de glaucoma ²¹, o objetivo primário do tratamento de glaucoma consiste na redução da PIO, utilizando medicamentos tópicos na forma de colírios (betabloqueadores, parassimpaticomiméticos, agonistas alfa-adrenérgicos, inibidores da anidrase carbônica e análogos das prostaglandinas e prostamidas). É necessário estipular uma PIO alvo para cada indivíduo (25% a 30% inferior à PIO basal), a partir da qual não há documentação de progressão da doença, ou seja, sem aumento da escavação do nervo óptico ou do dano do campo visual²¹.

Dados epidemiológicos

Até onde temos conhecimento, não foram encontrados dados epidemiológicos de pacientes suspeitos de glaucoma no Brasil. Deste modo, os estudos descritos a seguir contém informações epidemiológicas no cenário internacional para este grupo de pacientes.

No estudo observacional de coorte prospectiva *African Descent and Glaucoma Evaluation Study* (ADAGES), que avaliou 636 olhos de 357 suspeitos de glaucoma com campo visual normal (PIO média de 22-26 mm Hg), se observou um risco de desenvolvimento de danos no campo visual entre duas a três vezes maior em indivíduos afrodescendentes, comparado com indivíduos de descendência europeia (HR de 2,03 [IC95% 1,15-3,57] para PIO média de 22mmHg; HR de 2,71 [1,39-5,29] para PIO média de 24 mmHg; e HR de 3,61 [1,61-8,08] para PIO média de 26 mmHg)²².

A população do estudo observacional *The Gangnam Eye Study*²³ compreendeu 948 indivíduos com achados sugestivos de glaucoma, que foram submetidos a uma avaliação com tonometria de aplanção e perimetria automatizada padrão. As incidências em 5 anos de pacientes suspeitos de GPAA foi de 0,72% (36 indivíduos). A taxa de progressão do suspeito de GPAA para o GPAA foi de 4,75% ao ano. Em indivíduos com PIO basal > 21 mmHg, a incidência de GPAA suspeito ou GPAA foi significativamente maior do que nos indivíduos com PIO basal ≤ 21 mmHg (32% vs. 1,05%; p <0,001). Uma análise multivariada mostrou que a progressão de suspeita de GPAA para GPAA foi significativamente associada à idade mais avançada (*odds ratio* [OR], 1,07; IC 95%: 1,03-1,10), maior PIO basal (OR, 1,10; IC95%: 1,01–1,24), maior índice de massa corporal (OR, 1,15; IC95%, 1,03–1,31) e maior nível de hematócrito (OR, 1,22; IC95%, 1,08–1,43)²³.

Outro estudo observacional investigou a incidência e os fatores de risco de glaucoma, em pacientes coreanos suspeitos de glaucoma de tensão normal, que perderam o acompanhamento por pelo menos 24 meses. A incidência de glaucoma em 72 olhos de 72 pacientes suspeitos de glaucoma de pressão normal foi de 9,7% por aproximadamente 44 meses, a uma taxa de 2,6% ao ano. Os fatores de risco para glaucoma nesses pacientes foram a PIO basal alta e uma RNFL média menos espessa²⁴.

Em uma análise retrospectiva de 939 prontuários entre outubro de 2011 e outubro de 2013, 331 pacientes foram identificados com suspeita de glaucoma na comunidade afro-caribenha do sul da Flórida. A incidência de um diagnóstico suspeito de glaucoma foi de 35,3%, os indivíduos apresentavam uma PIO mediana de 22,0 mmHg (desvio-padrão [DP]: 19-25) e relação C/D mediana de 0,60 (DP 0,4-0,8), sugerindo que a população afro-caribenha é de alto risco para glaucoma²⁵.

Para 2040, estima-se que o número de indivíduos com glaucoma seja de cerca de 111,8 milhões, mundialmente. Em 2013, as estimativas de prevalência global de todos os tipos de glaucoma e GPAA apenas foram de 3,54% e 3,05%, respectivamente, contabilizando para 64,26 e 44,11 milhões de casos. A maior prevalência estimada de GPAA foi de 4,20% na África, seguida de 3,65% na América Latina e Caribe. A menor prevalência estimada foi de 2,31% na Ásia²⁶.

Impacto da doença em morbidade, qualidade de vida, carga da doença e custos

O glaucoma resulta no comprometimento da qualidade de vida dos indivíduos acometidos, principalmente devido ao acometimento do campo visual, unilateral ou bilateral²⁷. Indivíduos com acometimento bilateral apresentam menores escores de qualidade de vida do que indivíduos sem a doença, além de mobilidade reduzida, perda de autonomia, e comprometimento de funções e atividades cotidianas como: leitura, caminhadas e direção de veículos automotores^{27; 28}. Pacientes com glaucoma apresentam probabilidade três vezes maior de quedas e seis vezes maior de se envolverem em acidentes automotores²⁹. É importante ressaltar que o impacto psicológico aumenta com a progressão da doença, à medida que ocorre evolução da perda visual, desencadeando nos indivíduos o medo de cegueira permanente, reclusão social, depressão e ansiedade^{27; 28}.

Outros fatores como custos de tratamento e eventos adversos associados aos tratamentos para glaucoma são frequentemente relacionados à diminuição da qualidade de vida dos pacientes com GPAA²⁸. Os medicamentos são responsáveis pela maioria dos custos do tratamento de suspeitos de glaucoma, enquanto o custo das avaliações clínicas permaneceu estável. O diagnóstico precoce da doença limita os custos diretos e indiretos. A estratificação de risco de suspeitos de glaucoma pode identificar aqueles que se beneficiariam mais com a terapia. Os custos gerais do tratamento do glaucoma podem ser limitados pela prevenção da progressão precoce da doença. A identificação e o monitoramento de suspeitos de glaucoma ajudariam a minimizar os custos gerais caso a terapia de redução da PIO fosse reservada aos indivíduos suspeitos de glaucoma de alto risco ou com doença precoce. Entretanto, uma vez que a taxa de progressão para cegueira em paciente em particular ainda não foi elucidada, o momento mais custo-efetivo para iniciar a terapia de redução da PIO permanece incerto³⁰.

3.2. Diagnóstico recomendado para suspeitos de glaucoma

Em caso de suspeita de glaucoma, o indivíduo é encaminhado a um oftalmologista para avaliação clínica e documentação da aparência do disco óptico, da espessura da córnea, do campo visual computadorizado e para a aferição da PIO³¹. O diagnóstico de suspeita de glaucoma de ângulo aberto ou fechado é comumente realizado em uma única visita, entretanto, testes de acompanhamento em série aumentam ou diminuem o nível da suspeita¹⁶. Durante o monitoramento, o glaucoma é

diagnosticado em caso de progressão de danos no disco óptico ou do campo visual, e o paciente passa a receber tratamento para a redução da PIO ³¹.

Os padrões-ouro atualmente aceitos para o diagnóstico de glaucoma são a avaliação do disco óptico para alterações estruturais e a perimetria computadorizada acromática (SAP) para monitorar alterações na função. Entretanto, tecnologias de imagem, como a OCT, têm desempenhando um papel crescente no diagnóstico de glaucoma, no monitoramento da progressão da doença e na quantificação de danos estruturais³.

A PIO é um fator importante na avaliação de suspeita de glaucoma, uma vez que há um aumento exponencial no risco do desenvolvimento da doença com uma PIO progressivamente maior. Entretanto, nem todos os indivíduos com PIO acima da média desenvolvem a doença, o que torna apenas o uso da PIO um parâmetro não aconselhável para o diagnóstico do glaucoma. A PIO é utilizada para o diagnóstico do glaucoma especificamente quando não é possível visualizar o nervo óptico e o teste de campo visual não pode ser realizado. Neste cenário, caso a acuidade visual esteja diminuída e a PIO esteja elevada, um diagnóstico de glaucoma poderá ser assumido¹⁶.

Ao gerenciar pacientes com PIO elevada, é vital distinguir os indivíduos suspeitos com maior probabilidade de progressão para o glaucoma em si. Os fatores principais associados a um risco aumentado de conversão para GPAA, por exemplo, incluem ³:

- PIO basal elevada
- História familiar de glaucoma
- História de oclusão de veias retinianas
- Hemorragia de disco
- Miopia alta (> 6 D)
- Indivíduos em idade avançada (> 70 anos).

Além do aumento da PIO, o outro fator comum para suspeita de glaucoma é a "escavação" ou uma relação escavação/disco aumentada, visualizada na fundoscopia de retina. A distinção e classificação entre escavação fisiológica e patológica não é trivial, e pode ser subjetiva, mesmo quando realizada por um especialista na área. A escavação glaucomatosa pode envolver escavação de disco com perda de borda neurorretiniana, entalhe focal, nasalização de vasos sanguíneos, exibição da lâmina cribrosa (pontos laminares), atrofia peripapilar da zona beta, hemorragia lascada e defeitos crescentes da RNFL. Os especialistas suspeitam de glaucoma quando a área do disco óptico é maior que 3,0 mm¹⁶. A escavação patológica do disco óptico é mais frequentemente causada pelo glaucoma, entretanto

também pode ser observada em outras condições neuro-oftálmicas menos comuns, que devem ser descartadas antes do diagnóstico de glaucoma ¹⁶.

Diretriz Internacional

National Institute for Health and Care Excellence (2017)⁷

No caso de pacientes com suspeita de glaucoma de ângulo aberto crônico e com OHT, a realização de tonometria de aplanção de Goldmann e biomicroscopia de fundo, quando indicado clinicamente, são recomendados em cada avaliação. A avaliação do campo visual por perimetria computadorizada acromática também é recomendada e, quando indicado clinicamente, recomenda-se repetir o teste do campo visual nos indivíduos com campos visuais previamente documentados como normais ou com suspeita de danos⁷.

Nos indivíduos com suspeita de glaucoma de ângulo aberto crônico e com OHT, os riscos de conversão para glaucoma e de perda da visão devem ser reavaliados para definir o tempo até a próxima reavaliação. O julgamento clínico deve ser utilizado para avaliar o controle da PIO e o risco de conversão em glaucoma de ângulo aberto (dano na cabeça do nervo óptico e defeito no campo visual), e o esquema de reavaliação deve ser realizado segundo a Tabela 1. Em cada reavaliação, o paciente deve ser questionado sobre sua saúde geral e, se apropriado, sobre os fatores que afetam a adesão ao tratamento, incluindo comprometimento cognitivo e quaisquer efeitos colaterais do tratamento (quando aplicável)⁷.

Tabela 1. Tempo até a próxima avaliação para indivíduos com suspeita de glaucoma de ângulo aberto crônico (GAAC) e para indivíduos com hipertensão ocular (OHT) em tratamento.

Conversão para GAAC/conversão de OHT para GAAC	Controle da PIO	Tempo até a próxima avaliação ¹
Não detectada ou incerta ²	Não	Revisar o plano de manejo e reavaliar entre 1 e 4 meses
Incerta ²	Sim	Reavaliar entre 6 e 12 meses
Não detectada	Sim	- Reavaliar entre 12 e 18 meses para conversão para GAAC - Reavaliar entre 18 e 24 meses para conversão de OHT para GAAC

¹Utilize o julgamento clínico para decidir quando a próxima consulta deve ocorrer dentro do intervalo recomendado.

² Conversão incerta inclui informações precisas insuficientes (talvez porque o indivíduo não pôde comparecer à avaliação).

Fonte: Adaptado de NICE 2017⁷.

Diretrizes Nacionais

Sociedade Brasileira de Glaucoma (2015⁴;2019^{5, 10})

O padrão-ouro para o diagnóstico de glaucoma ainda é avaliação clínica do disco óptico e campimetria acromática (ou perimetria)⁵. A documentação de discos ópticos suspeitos de glaucoma deve ser realizada preferencialmente com fotografias estereoscópicas, com assimetria de escavação maior do que 0,2 sendo um sinal de suspeita de glaucoma⁴. Apesar da documentação fotográfica do disco óptico e da camada de fibras nervosas (retinografia ou estereofotografia) ser essencial para a avaliação e seguimento de suspeitos de glaucoma, a interpretação desses exames é realizada de maneira subjetiva, além de ser dependente do grau de experiência do examinador⁵, o que muitas vezes inviabiliza a confirmação de algumas alterações suspeitas por meio desses testes convencionais⁵.

Adicionalmente, quando há suspeita de dano glaucomatoso, a OCT pode ser utilizada para a avaliação quantitativa da RFNL, na região ao redor do disco óptico, visando confirmar se há ou não perda dessas fibras no indivíduo suspeito comparado com outros saudáveis e da mesma idade. O uso de OCT é recomendado nos casos suspeitos de glaucoma ou com lesão inicial até moderada, entretanto não é recomendado na presença de lesão glaucomatosa avançada (com redução acentuada da camada de fibras nervosas e do anel neural)⁴. Recomenda-se que os resultados da OCT sejam combinados com os da campimetria e retinografia/estereofotografia para melhor acurácia diagnóstica⁵.

Outros exames complementares contribuem para o diagnóstico do glaucoma. A anamnese é essencial para a avaliação de antecedentes clínicos, como presença de diabetes e hipertensão arterial sistêmica e tratamentos prévios (cirurgias vitreoretinianas, fotocoagulação a laser e uso de colírios corticoides e hipotensores)⁴. Na prática clínica, o tonômetro de Goldmann é o padrão-ouro para aferir a PIO de pacientes suspeitos de glaucoma. Entretanto, a aferição da PIO é influenciada pela espessura corneana, fazendo com que tal exame também seja recomendado para todos os suspeitos de glaucoma¹⁰. A paquimetria ultrassônica é considerada o padrão-ouro para medir a espessura corneana central (ECC) em pacientes suspeitos de glaucoma e com OHT, sendo considerada essencial na propedêutica nestes grupos de pacientes⁴. Outro sinal é a visualização de poros da lâmina cribiforme, especialmente se observados na presença de assimetria de escavação, sem assimetria do nervo. Adicionalmente, a gonioscopia deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita de glaucoma⁴.

Vale ressaltar que a associação entre os achados de todos os exames, como tonometria, paquimetria, gonioscopia, campimetria, retinografia e OCT, é que possibilitará o verdadeiro diagnóstico do

glaucoma⁴. Na maioria das vezes, a suspeita de glaucoma não é confirmada, sendo necessário o seguimento periódico destes pacientes com exame oftalmológico completo e exames complementares para posterior definição diagnóstica de glaucoma¹⁰. Durante o seguimento, a comparação dos resultados dos exames em diferentes datas permite a avaliação da conversão para glaucoma em si, a partir da documentação da espessura da camada de fibras nervosas (se permaneceu igual ou reduziu ao longo do tempo)⁴.

Os fatores de risco para a conversão de suspeito (especificamente pacientes com OHT) para glaucomatoso são relevantes para estimar o risco de progressão, e devem ser detectados na anamnese e no exame oftalmológico (ex: idade avançada, presença de hemorragia de disco, aumento da relação escavação-disco e PIO elevada) ou nos exames complementares (ex: espessura da córnea $\leq 555 \mu\text{m}$ e aumento do desvio padrão na perimetria)¹⁰. Além destes fatores clássicos, observou-se em estudos que parâmetros obtidos por OCT, como a redução de $10 \mu\text{m}$ na espessura global da CFNR ou no quadrante inferior obtidos por OCT, estão associados com aumento do risco de conversão para glaucoma¹⁰.

É recomendado que, para pacientes com OHT, o exame oftalmológico (incluindo medida de acuidade visual, aferição da PIO e avaliação biomicroscópica do disco óptico) seja realizado a cada 6-12 meses, enquanto os testes para avaliação de campo visual, documentação do disco óptico e da camada de fibras nervosas, e gonioscopia sejam realizados anualmente¹⁰. De maneira específica, recomenda-se que a campimetria seja realizada 1-2 vezes ao ano em pacientes com suspeita de progressão lenta, e 2-3 vezes ao ano em pacientes com suspeita de progressão moderada ou rápida (- 1 a - 2 dB/ano). É recomendado, ainda, que indivíduos com OHT ou com papilas suspeitas realizem OCT anualmente, para a detecção de progressão do defeito estrutural na RFNL e na cabeça do nervo óptico¹⁰.

PCDT de glaucoma do Ministério da Saúde (2018)²¹

Vale ressaltar que o PCDT²¹ de glaucoma do Ministério da Saúde não apresentar um protocolo detalhado para manejo e diagnóstico de suspeitos de glaucoma. A diretriz apenas descreve que, em casos de PIO aumentada sem danos do nervo óptico ou alteração no campo visual, o paciente é classificado como suspeito de glaucoma devido à OHT. De maneira resumida, a diretriz estabelece a documentação do nervo óptico e a análise da camada de fibras nervosas devem ser realizadas em

pacientes suspeitos de glaucoma, assim como exames complementares que não foram especificados pelo documento.

Em relação a OCT, a diretriz não faz especificações para seu uso diagnóstico, entretanto descreve que, até o momento de sua publicação, não existia evidência científica suficiente para embasar o uso deste procedimento no acompanhamento dos pacientes com glaucoma ²¹.

Tecnologias já disponíveis no Rol de Eventos e Procedimentos de 2018

Atualmente, os seguintes procedimentos estão disponíveis no Rol de Procedimentos e Eventos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)⁶:

- Avaliação oftalmológica: potencial de acuidade visual, tonometria, paquimetria ultrassônica e ultrassonografia biomicroscópica ocular.
- Avaliação do campo visual: campimetria manual ou computadorizada.
- Avaliação do disco óptico e da camada de fibras nervosas: retinografia
- Avaliação do ângulo da câmara anterior: gonioscopia ocular.

Apesar da OCT estar contemplada no rol vigente da ANS, o uso deste procedimento não está previsto para o diagnóstico de pacientes suspeitos de glaucoma (ver item 4.2).

Posicionamento da tecnologia no fluxograma atual de tratamento

Segundo a recomendação da Sociedade Brasileira de Glaucoma, a OCT é recomendada nos casos suspeitos de glaucoma ou com lesão inicial até moderada, visando a avaliação quantitativa da RFNL, na região ao redor do disco óptico⁴. Os resultados da OCT devem ser interpretados juntamente aos obtidos por técnicas convencionais de avaliação do disco óptico e da camada de fibras nervosas, como a campimetria e retinografia/estereofotografia⁵, pois isoladamente ele com confere diagnóstico.

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

A OCT é uma ferramenta de imagem computadorizada que complementa a retinografia (ou fotografia de fundo de olho)¹⁶. É uma modalidade de imagem não invasiva e sem contato, que fornece imagens de seção transversal de alta resolução dos tecidos oculares (retina, nervo óptico e segmento anterior)³². De maneira mais específica, a OCT fornece informações quantitativas sobre a camada de fibras nervosas da retina (RNFL), a cabeça do nervo óptico e a camada de células ganglionares, com alta reprodutibilidade³².

A aquisição de imagens é análoga ao ultrassom, onde as ondas de luz são utilizadas no lugar de ondas sonoras. A luz infravermelha de baixa coerência é direcionada para o tecido que está sendo fotografado, a partir do qual se espalha em grandes ângulos. Um interferômetro (divisor de feixe) é utilizado para registrar o caminho dos fótons dispersos e criar imagens tridimensionais³². A Figura 1 mostra a evolução deste equipamento ao longo dos anos³³.

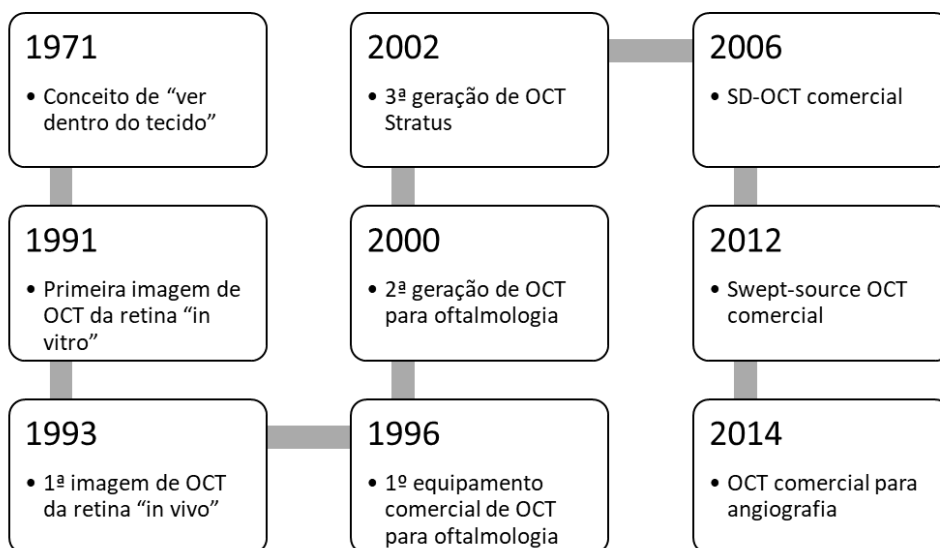


Figura 1 - Linha do tempo mostrando a evolução de vários tipos de tomografia de coerência óptica

Fonte: Adaptado de Bhende et al.³³

A análise RNFL peripapilar é o protocolo de varredura mais comumente utilizado para o diagnóstico de glaucoma^{16,32}, uma vez que coleta amostras de células ganglionares de toda a retina. Entretanto, tal parâmetro possui a desvantagem de ser influenciado pela variabilidade que existe na morfologia da cabeça do nervo óptico entre os pacientes³⁴. Visando superar tal limitação, a espessura macular tem sido proposta como um parâmetro para detecção de glaucoma, uma vez que cerca de 50% das células ganglionares da retina estão na mácula, e os corpos das células ganglionares da retina são mais espessos do que seus axônios, tornando-os potencialmente mais fáceis de detectar³⁵. A OCT fornece a quantificação da espessura do RNFL peripapilar e uma comparação do perfil do RNFL segundo um banco de dados normativo de acordo com a idade. Um esquema de cores destaca áreas de prováveis defeitos do RNFL no contorno geral da varredura do círculo padronizado³⁶.

Os diferentes dispositivos de OCT estão descritos na Tabela 2. Os dispositivos de OCT no domínio do tempo (TD), como Zeiss Stratus, são capazes de medir apenas a espessura macular total, que demonstrou ter menor precisão no diagnóstico de glaucoma do que a espessura da RNFL^{37; 38}. Os dispositivos de OCT de domínio espectral (SD), como Zeiss Cirrus, Heidelberg Spectralis, Optovue RTVue e Topcon 3D-OCT, permitem a medição de camadas da retina especificamente envolvidas na patogênese do glaucoma, como camada de fibra nervosa macular (mNFL), camada de células ganglionares com camada plexiforme interna (GCIPL) e complexo de células ganglionares (GCC) (composto por mNFL e GCIPL). A análise segmentada supostamente apresenta melhor capacidade diagnóstica para glaucoma do que a espessura total da retina³⁹ e pode ser comparável à espessura da RNFL⁴⁰.

Tabela 2. Tomógrafos de coerência óptica.

Modelos	Fabricante	Velocidade (A-scans/s)	Resolução axial (micra)	Características
Stratus	Carl Zeiss Meditec	400	10	- Primeiro equipamento de OCT; - Espessura macular total e topografia do disco com baixa acurácia diagnóstica
Cirrus	Carl Zeiss Meditec	27.000 – 68.000	5	- Complexo macular: células ganglionares + camada plexiforme interna; - Possibilita angiografia por OCT
Spectralis	Heidelberg Engineering	40.000 – 85.000	3,9	- Sistema de <i>eye tracking</i> - Alinhamento fóvea-disco - Possibilita angiografia por OCT
RTVue/Avanti	Optovue	26.000 – 70.000	5	- Primeiro modelo com análise segmentar macular - Complexo macular: camada de fibras nervosas + células ganglionares + camada plexiforme interna
Triton	Topcon Inc	100.000	8 (2,6 digital)	- Tecnologia <i>swept source</i> - Documentação simultânea do disco óptico e da mácula - Possibilita angiografia por OCT

Fonte: Sociedade Brasileira de Glaucoma, 2019²⁷.

Vale ressaltar que a eficiência do uso de SD-OCT depende de seu operador. Um estudo avaliou o erro das medições da espessura da RNFL com SD-OCT (Spectralis), ao usar algoritmos de segmentação automatizados sem refinamento manual, em 3.490 exames realizados em 412 olhos (n=213 indivíduos com diagnóstico de glaucoma ou suspeito de glaucoma). Observou-se que a segmentação automatizada sem refinamento manual resultou na redução da espessura global da RNFL e superestimou a classificação do glaucoma. As diferenças foram maiores em olhos com espessura menor do RNFL, idade avançada e diminuição da qualidade da digitalização. Desta forma, observou-se que os operadores dos equipamentos de OCT devem inspecionar e refinar manualmente a segmentação da camada da retina da OCT ao avaliar a espessura da RNFL no tratamento de pacientes com glaucoma ou suspeitos⁹. Adicionalmente, cabe ao especialista a interpretação dos resultados gráficos resultantes da OCT, uma vez que alterações iniciais podem não estar presentes em todos os gráficos. Deve-se atentar também à qualidade da imagem utilizada no procedimento, uma vez que alguns grupos de indivíduos podem não resultar em imagens adequadas de OCT, como pacientes miópicos que apresentam alto risco de suspeita de glaucoma^{5; 10}.

4.2. OCT no Rol da ANS

Atualmente, a OCT está presente no Rol de Eventos e Procedimentos da ANS para a cobertura obrigatória mediante os seguintes critérios ⁴¹:

“a. acompanhamento de pacientes em tratamento ocular quimioterápico - pacientes com edema macular secundário à degeneração macular relacionada à idade (DMRI), retinopatia diabética, oclusão de veia central da retina (OVC) e oclusão de ramo de veia central da retina (ORVC), incluindo o exame inicial realizado antes do início do tratamento antiangiogênico;

b. acompanhamento e confirmação diagnóstica das seguintes patologias retinianas:

- edema macular cistóide (relacionado ou não à obstrução venosa);*
- edema macular diabético;*
- buraco macular;*
- membrana neovascular sub-retiniana (que pode estar presente em degeneração macular relacionada à idade, estrias angióides, alta miopia, tumores oculares, coroidopatia serosa central);*
- membrana epirretiniana;*
- distrofias retinianas.”*

4.3. Ficha técnica – Tomografia de Coerência Óptica

Tipo: Procedimento – Equipamentos (Tabela 3).

Tabela 3. Tomógrafos de Coerência Óptica apresentados pelo proponente no formulário de submissão.

Produto/Registro Anvisa	Apresentação	Detentor do registro/ Fabricante	Indicação aprovada na Anvisa
CIRRUS HD-OCT/ 10332030087 ^{42; 43}	- CIRRUS HD-OCT 500	Detentor: CARL ZEISS DO BRASIL LTDA AV. DAS NAÇÕES UNIDAS, 21711, JURUBATUBA – São Paulo – SP; CEP: 04795-100	- Visualização “in-vivo”, de corte transversal axial e obtenção de imagem e medição tridimensional das estruturas oculares anteriores e posteriores (córnea, retina, camada de fibras nervosas da retina, células ganglionares, camada plexiforme interna, mácula e cabeça do nervo óptico);
	-CIRRUS HD-OCT 6000		
	-CIRRUS HD-OCT 5000	Fabricante: CARL ZEISS MEDITEC INC. 5160 Hacienda Drive Dublin, CA 94568 Estados Unidos da América	- Dispositivo diagnóstico para auxiliar na detecção e no manejo de doenças oculares, incluindo glaucoma.
SPECTRALIS/ 80418650002 ^{44; 45}	-SPECTRALIS HRA+OCT MULTICOLOR	Detentor: ZETA VISION COMÉRCIO DE PRODUTOS ÓTICOS LTDA AV. MARQUES DE SÃO VICENTE, 446 CJ 1905/1907/1908 - BARRA FUNDA - São Paulo – SP; CEP: 01139-000	- Visualização de segmento posterior do olho, incluindo imagens bi e tridimensional; - Imagem transversal (Spectralis HRA+OCT e Spectralis OCT) - Imagem de fundo de olho - Imagem fluorescente (angiografia fluorescente, angiografia por indocianina verde, Spectralis HRA+OCT, Spectralis HRA)
	-SPECTRALIS HRA		
	-SPECTRALIS HRA+OCT	Fabricante: HEIDELBERG ENGINEERING GMBH Max-Jarecki-Strasse 8, 69115 Heidelberg, Alemanha	- Imagem auto fluorescente (Spectralis HRA+OCT, spectralis HRA e Spectralis OCT) - Realização de medidas da anatomia ocular e lesões oculares.
	-SPECTRALIS OCT		
Tomógrafo de Coerência Óptica/ 80192010055 ^{46; 47}	- RTvue XR 100 Avanti	Detentor: ADAPT PRODUTOS OFTALMOLÓGICOS LTDA RUA SANTA RITA D'OESTE, 282 - VILA DO ENCONTRO - São Paulo – SP; CEP: 04323-060	Visualização e medição in vivo da retina, da camada da fibra nervosa da retina, e do disco óptico como um auxílio no diagnóstico e tratamento das doenças da retina.
	- iVue500 iScan		
	- Ivue 100	Fabricante: OPTOVUE INC 2800 Bayview Drive, Fremont, CA 94538, EUA	
	- RTvue 100		

Produto/Registro Anvisa	Apresentação	Detentor do registro/ Fabricante	Indicação aprovada na Anvisa
Tomógrafos de Coerência Óptica / 80117580314 ^{48; 49}	- DRI OCT-1 Triton	Detentor: EMERGO BRAZIL IMPORT IMPORTACAO E DISTRIBUICAO DE PRODUTOS MEDICOS HOSPITALARES LTDA AVENIDA FRANCISCO MATARAZZO, 1.752, SALAS 502/503, ÁGUA BRANCA - São Paulo – SP; CEP: 05001-200 Fabricante: TOPCON CORPORATION 75-1 Hasunuma-cho, Itabashi-ku, Tóquio, 174-8580 – Japão	Observar, fotografar e ou registrar o olho e suas partes estruturais e obter a tomografia do fundo do olho.
	- DRI OCT Triton plus		
	- DRI OCT-1 Triton plus		
	- 3D OCT-1 TOMOGRAFO DE COERÊNCIA ÓTICA		
	- DRI OCT Triton		
Tomógrafo de Coerência Óptica/ 80625080018 ^{46; 47}	RS-3000 Advance 2	Detentor: NIDEK EYECARE DO BRASIL COMERCIO DE INSTRUMENTOS OPTICOS LTDA Rua Padre Roma, 482 – Sala 401, Centro – Florianópolis, SC; CEP: 88010-090 Fabricante: NIDEK CO., LTDA 34-14 Maehama, Hiroishi-cho, Gamagori, Aichi 443-0038, Japão	Captura de imagem in vivo e para a medição da retina, da camada de fibra do nervo da retina, e do disco óptico como um auxílio no diagnóstico e gerenciamento da doença da retina.
Tomógrafo de Coerência Óptica/80170800010 ^{50; 51}	Mocean 4000 OCT	Detentor: OPTIVISION COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO - EIRELI – EPP Rua Santa Rita Durão, 20 – salas 1201 a 1208 – Funcionários – Belo Horizonte – MG; CEP: 30140-110 Fabricante: SHENZEN CERTAINN TECHNOLOGY CO. LTD Bldg. 2-C, Zone 2, Goto Digital Technology Park, No. 137 Bulan Rd, Longgang District, Shenzhen, 518112, República Popular da China	Visualização in vivo, imagens transversais axiais e tridimensionais e medição de estruturas oculares anterior e posterior (córnea, retina, camada de fibras nervosas da retina, mácula e disco óptico), para auxiliar na detecção e gestão de doenças oculares, incluindo glaucoma.
Tomógrafo de Coerência Óptica/ 80497819006 ^{52; 53}	OCT-HS100	Detentor: APRAMED INDUSTRIA E COMERCIO DE APARELHOS MEDICOS LTDA RUA GELSOMINO SAIA, 200, JARDIM MARACANÃ – São Carlos – SP; CEP: 13571-340 Fabricante: CANON INC - MEDICAL EQUIPMENT GROUP 30-2, Shimomaruku 3 Chome, Ohta-Ku, Tóquio	Indicado para a realização de tomografia em olhos humanos, sendo capaz de analisar condições de retina e córnea no eixo axial. Capaz de realizar imagens 3D, mapas e linhas de scan unindo vários pontos de medidas axiais.

Produto/Registro Anvisa	Apresentação	Detentor do registro/ Fabricante	Indicação aprovada na Anvisa
Tomografia de Coerência Óptica/ 80102512205 ^{54; 55}	- HOCT-1 - HOCT-1F	Detentor: VR MEDICAL IMPORTADORA E DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS MÉDICOS LTDA Rua Batataes, 391 – Conjuntos 11, 12 e 13 – Jardim Paulista - São Paulo – SP; CEP: 01423-010 Fabricante: HUVITZ CO., LTD 38, Burim-ro 170beon-gil, Dongan-gu, Anyang-si, Gyeonggi-do, 14055 – República da Coreia	- Visualização in vivo, corte transversal axial e imagem tridimensional, imagiologia de fundo colorido (apenas HOCT-1F); e Medição de estruturas oculares posteriores (retina, camada de fibra nervosa da retina, célula ganglionar mais camada plexiforme interna, complexo de células ganglionares, mácula, cabeça do nervo óptico) e anteriores (córnea).
Tomógrafo de Coerência Óptica/ 80625080040 ^{56; 57}	RS-330 (part number: 10706-0FB0) RS-330 (part number: 10706-00B0)	Detentor: NIDEK EYECARE DO BRASIL COMERCIO DE INSTRUMENTOS OPTICOS LTDA Rua Padre Roma, 482 – Sala 401, Centro – Florianópolis, SC; CEP: 88010-090 Fabricante: NIDEK CO., LTDA 34-14 Maehama, Hiroishi-cho, Gamagori, Aichi 443-0038, Japão	Captura de imagem in vivo e medição da retina, camada de fibra do nervo da retina e disco ótico como auxílio no diagnóstico e controle da doença da retina.

Patente: os equipamentos de SD-OCT utilizam uma tecnologia que não é passível de patentes⁵⁸. Uma pesquisa no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) foi realizada, não sendo localizada patente para os equipamentos listados ou para o titular do registro ou fabricante no Brasil.

Indicação proposta pelo proponente: esclarecimento diagnóstico em suspeitos de glaucoma, por atenderem a pelo menos um dos critérios abaixo:

1. Discos ópticos com relação escavação/disco $> 0,6$ e $< 0,9$; assimetria da relação escavação/disco entre os olhos $> 0,2$; afinamentos localizados do anel neural.

2. Pressão intraocular > 21 mmHg.

Contraindicações:

- a. **Modelos Triton (Anvisa: 80117580314)^{48; 49} e Modelos HOCT-1 e HOCT-1F (Anvisa: 80102512205)^{54; 55}:** pacientes com hipersensibilidade à luz; pacientes que realizaram terapia fotodinâmica recentemente; pacientes que estejam recebendo medicamentos que causem fotossensibilidade.
- b. **Modelo Mocean 4000 OCT (Anvisa: 80170800010)^{50; 51}:** pacientes que receberam tratamento com terapia fotodinâmica ou tratamento com medicamentos (como Visudyne®) dentro de 48 horas.

Eventos adversos: Não aplicável.

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre a acurácia, custo-efetividade e impacto orçamentário da OCT para esclarecimento diagnóstico em suspeitos de glaucoma, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no Quadro 2.

Quadro 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

População	Pacientes com suspeita de glaucoma: seja pelo aspecto suspeito do disco óptico, e/ou PIO elevada (>21mmHg); e/ou com glaucoma e/ou normais
Intervenção (tecnologia)	Tomografia de Coerência Óptica - monocular
Comparação	Resultados exames de Campo Visual e/ou avaliação clínica do disco óptico
Desfechos (outcomes)	Acurácia, utilidade clínica e desfechos econômicos
Tipo de estudo	Metanálise, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e estudos econômicos.

Pergunta: O uso da Tomografia de Coerência Óptica - monocular possui acurácia e é custo-efetivo no esclarecimento diagnóstico de suspeitos de glaucoma (seja pelo aspecto suspeito do disco óptico, e/ou PIO elevada [> 21 mmHg]), quando comparado aos exames de campo visual e/ou avaliação clínica do disco óptico?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca na base Medline (Tabela 4); e de buscas complementares em sites eletrônicos de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Google®, outras ferramentas online (não especificadas pelo demandante); e em listas de referências bibliográficas e *abstracts*, o proponente selecionou 15 referências a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

- Critérios de inclusão dos artigos: no primeiro momento, revisões sistemáticas com metanálises com pacientes com suspeita diagnóstica de glaucoma e que avaliassem a acurácia da OCT. No segundo momento, foram incluídos ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais que tivessem avaliado a acurácia do OCT em pacientes com suspeita diagnóstica de glaucoma, com data a partir do fim da busca da metanálise mais recente encontrada.
- Critério de exclusão de artigos: não foram especificados pelo demandante.

Tabela 4. Estratégias de busca apresentadas pelo demandante.

Base	Termos
Medline (via Pubmed)	Busca inicial: ("Glaucoma"[Mesh] AND "Tomography, Optical Coherence"[Mesh]) AND ("Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR "ROC Curve"[Mesh])
	Busca complementar: ("Glaucoma"[Mesh] OR glaucoma*) AND ("Tomography"[Mesh] OR "Tomography, Optical Coherence"[Mesh] OR oct) AND ((sensitivity OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh]) OR (specificity OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh]) OR ("Predictive Value of Tests"[Mesh] OR positive predictive value) OR ("Predictive Value of Tests"[Mesh] OR negative predictive value) OR ("ROC Curve"[Mesh] OR ROC OR receiver-operating characteristic) OR ("Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR diagnostic odds ratio) OR ("Likelihood Functions"[Mesh] OR likelihood ratio))

A qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão foram analisados com fichas de avaliação crítica recomendadas para cada tipo de estudo, com base na Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. O nível de evidência e o grau de recomendação foram avaliados com base no *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*.

5.2. Avaliação crítica da demanda

O parecerista realizou a avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica, tendo utilizado o roteiro disponível no Anexo I, e considerou os seguintes itens como inadequados:

PICO

Em relação à população de estudo, além dos pacientes com suspeita de glaucoma – “discos ópticos com relação escavação/disco $> 0,6$ e $< 0,9$; assimetria da relação escavação/disco entre os olhos $> 0,2$; afinamentos localizados do anel neural; ou PIO > 21 mmHg”, também foram incluídos pacientes com glaucoma e indivíduos normais na estruturação da pergunta de pesquisa, na estratégia de busca do Medline e na seleção dos estudos elegíveis. Segundo a diretriz da SBG sobre o uso de OCT⁵, o uso de pacientes com glaucoma inicial a avançado, ou seja, indivíduos com defeitos típicos no campo visual e no disco óptico já detectados, não seria interessante no cenário de submissão do proponente uma vez que configura o uso da OCT no controle da doença (avaliação de progressão e da eficácia do tratamento), e não no esclarecimento diagnóstico. Assim, concluem que o grupo mais indicado para avaliação da diferenciação entre glaucoma e suspeitos seria o de pacientes com glaucoma pré-perimétrico (sem defeitos no campo visual)²⁸.

A mesma abordagem foi utilizada para realizar, a avaliação econômica que aplicou parâmetros de acurácia da OCT obtidos em população de pacientes com glaucoma (GPAA), o que também não condiz com o pedido de submissão que trata de uso da OCT em pacientes suspeitos de glaucoma.

Em relação à intervenção, seria necessário especificar que a submissão de interesse é o uso de OCT como exame diagnóstico complementar aos atualmente disponíveis na saúde suplementar, ou seja, OCT em conjunto com testes convencionais. Da mesma forma, seria necessário complementar quais testes seriam associados à OCT, uma vez que, segundo a diretriz da SBG⁴, outros testes além dos descritos pelo proponente (campimetria e avaliação clínica do disco óptico) também constituem o pacote diagnóstico, como tonometria, paquimetria, biomicroscopia de fundo, retinografia, mapeamento de retina e gonioscopia.

Os desfechos de acurácia diagnóstica descritos no PTC do demandante estão de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Estudos para Avaliação de Equipamentos Médico-Assistenciais⁵⁹.

Os desenhos de estudos incluídos pelo demandante estão de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Estudos para Avaliação de Equipamentos médico-assistenciais⁵⁹, que recomenda a priorização de estudos de maior qualidade metodológica, como revisões sistemáticas de ensaios clínicos e ensaios clínicos controlados randomizados desenhados adequadamente. Contudo, as revisões disponíveis na literatura apresentam a limitação de não incluírem estes tipos de desenho, sendo utilizados na melhor condição estudos de coorte e, na maioria, estudos de caso controle.

Bases de dados

Observou-se inconsistência sobre quais foram as bases de artigos indexados e os períodos de busca utilizados no PTC do demandante. No resumo executivo está descrito que “*pesquisas de literatura foram realizadas nos bancos de dados PubMed, LILACS e Cochrane até 5 de setembro de 2018*”. Entretanto, na sessão da metodologia está descrito que “*As buscas eletrônicas foram realizadas até agosto de 2018 nas bases de dados: MEDLINE via Pubmed*”. Uma vez que apenas a estratégia de busca do MEDLINE foi apresentada e o PRISMA não foi descrito nos resultados, não existe clareza na descrição do processo de seleção dos artigos identificados na revisão apresentada pelo demandante.

Considerando que o PTC do demandante utilizou apenas o MEDLINE como fonte de publicações indexadas, vale ressaltar que as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de Estudos de Acurácia Diagnóstica⁶⁰ descrevem que a busca por evidências não deve ser realizada apenas no MEDLINE. O documento relata que é fundamental a realização da busca no EMBASE, uma vez que a sobreposição das bases é de apenas 34% e ambas as bases (Medline e EMBASE) são fontes relevantes de estudos de acurácia diagnóstica. Adicionalmente, a LILACS (Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe) também é indicada pela diretriz por ser uma importante base de dados latino-americana⁶⁰.

Estratégia de busca

As estratégias de busca do Medline não foram reproduzíveis, ou seja, não foi possível obter os mesmos resultados ao realizar a busca utilizando os mesmos descritores do proponente com o mesmo limite de data (até 05 de setembro de 2018). Na primeira busca foram recuperados 34 títulos adicionais aos descritos pelo demandante, entretanto o total de títulos recuperados pela busca complementar não foi descrito, o que impossibilita avaliar a reprodutibilidade da metodologia empregada. Vale ressaltar que a estratégia de busca do Medline incluiu apenas descritores para pacientes com glaucoma, não refletindo o pedido de submissão do proponente voltado aos pacientes com suspeita da doença.

Seleção dos estudos (incluindo PRISMA);

Seria necessário detalhar a metodologia da seleção dos estudos, incluindo triagens por título/abstract e leitura na íntegra dos artigos, o número de revisores envolvidos e como se deu a resolução de discordâncias. Adicionalmente, seria necessária a descrição de quais foram os critérios de exclusão empregados na metodologia, além da apresentação do PRISMA na sessão dos resultados.

Estudos incluídos e excluídos

Com base na pergunta PICO estruturada pelo proponente, o demandante descreveu que 15 estudos foram incluídos no PTC (página 29 do PTC de solicitação), sendo três metanálises provenientes da primeira busca e mais 12 estudos provenientes da busca complementar. Entretanto apenas 13 estudos foram descritos na sessão de resultados. A lista de estudos excluídos com os respectivos motivos de exclusão foi apresentada, mas o fato do PRISMA da seleção dos estudos não ter sido descrito impossibilita avaliar se a lista contempla na íntegra o real número de estudos excluídos. Cabe ressaltar que nove dos estudos descritos na sessão de resultados estão listados na tabela de estudos excluídos, incluindo a metanálise de Michelessi M, et al⁶¹, que será usada na Avaliação Econômica para obtenção de parâmetros de acurácia.

Todas essas referências incluídas no PTC do demandante foram avaliadas pelo parecerista, conforme descrito no Quadro 3. Apenas um dos estudos (metanálise de Kansal et al.³) está de acordo com a proposta de submissão, pois apresenta os resultados para a população com glaucoma pré-perimétrico, cujos achados podem ser adotados para o subgrupo de pacientes suspeitos de glaucoma.

Quadro 3 - Avaliação pelo parecerista dos estudos selecionados pelo proponente

Estudos selecionados pelo proponente	Avaliação do parecerista	
	Incluídos	Excluídos - Motivo
Kansal V, et al. ³	X	
Michelessi M, et al. ⁶¹		Revisão não apresenta os achados de acurácia para o subgrupo de interesse. Os achados apresentados descrevem sensibilidade e especificidade, que apresentam grande heterogeneidade entre os estudos, o que é apontado com fragilidade da revisão. ³
Chen HY, et al. ⁶²		Revisão não apresenta os achados de acurácia para o subgrupo de interesse, apesar de apresentar os valores de acurácia em termos de AUROC e avaliar a influência de diferentes fatores, está limitada a um único equipamento e a um número menor de estudos.
Wu Z, et al. ⁶³		Apenas a discriminação entre olhos saudáveis e com glaucoma perimétrico foi avaliada, não inclui a população de interesse.
Koh V, et al. ⁶⁴		Estudo realizado em pacientes chineses; comparação entre parâmetros de OCT; discriminação entre olhos saudáveis e com glaucoma.
Wan KH, et al. ⁶⁵		Comparação entre parâmetros de OCT; discriminação entre olhos saudáveis e com glaucoma.
Mittal D, et al. ⁶⁶		Comparação entre parâmetros obtidos de diferentes equipamentos de OCT; discriminação entre olhos saudáveis e olhos já com diagnóstico de glaucoma, variando de leve a avançado.
Hong EH, et al. ⁶⁷		Comparação entre parâmetros de OCT; discriminação entre olhos saudáveis e com glaucoma.
Kaushik S, et al. ⁶⁸		Comparação entre parâmetros de OCT.
Enders P, et al. ⁶⁹		Comparação entre parâmetros de OCT.
Di Staso S, et al. ⁷⁰		Comparação entre parâmetros de OCT; discriminação entre olhos saudáveis e com glaucoma.
Zivkovic M, et al. ⁷¹		Discriminação entre olhos saudáveis e olhos já com diagnóstico de glaucoma, variando de leve a avançado.
Virgili G, et al. ⁷²		Inclui o grupo de interesse, mas os resultados não estão estratificados para o subgrupo de interesse.
Aydogan T, et al. ⁷³		Comparação entre parâmetros de OCT.
Bae HW, et al. ⁷⁴		Discriminação entre olhos saudáveis e com glaucoma.
Schrems WA, et al. ⁷⁵		Comparação entre parâmetros obtidos por diferentes abordagens diagnósticas para avaliação de fatores de risco ao glaucoma, sem resultados de acurácia separados pra OCT.

Descrição dos resultados

Os resultados de acurácia da OCT para a população de interesse (glaucoma pré-perimétrico ou suspeito de glaucoma), apesar de descritos na Tabela 4 da metanálise de Kansal et al.³, não foram apresentados pelo demandante. Ao invés disso, foram apresentados os resultados de acurácia para todos os pacientes do estudo o que não correspondem à população de interesse da submissão por incluir pacientes com glaucoma para os quais a acurácia é maior do que a observada para o grupo de interesse^{5; 10}.

Avaliação da qualidade

Dentre os 13 estudos descritos na sessão de resultados, a avaliação da qualidade metodológica foi realizada para duas das metanálises descritas na sessão de Resultados (Kansal V, et al.³ e Chen HY, et al.⁶²) e a avaliação do nível de evidência foi realizada para as três metanálises incluídas no PTC do proponente (Kansal V, et al.³; Michelessi M, et al.⁶¹; e Chen HY, et al.⁶²), mesmo tendo uma delas sendo excluída por não atender aos critérios de inclusão (Michelessi M, et al.⁶¹).

A qualidade de outros cinco estudos foi avaliada, mas os mesmos não foram descritos na sessão de resultados e nem incluídos na lista de excluídos do PTC do demandante (Aydogan T, et al.⁷³; Bae HW, et al.⁷⁴; Schrems WA, et al.⁷⁵, e outros dois não estão incluídos na lista de referências bibliográficas do documento, mas que foram identificadas como “Lee, 2018 – Eye” e “Lee, 2018IOVS” no texto do PTC do demandante). Assim esses cinco estudos foram excluídos pelos pareceristas por não atenderem os critérios de inclusão (Aydogan T, et al.⁷³; Bae HW, et al.⁷⁴; Schrems WA, et al.⁷⁵) e por não ter sido possível a identificação dos estudos (“Lee, 2018 – Eye” e “Lee, 2018IOVS”).

Justificativa para uso de OCT

A proposta do demandante apresenta uma disposição de ideias que enfatizam o uso da OCT como um instrumento de avaliação objetiva para o esclarecimento do diagnóstico do glaucoma, a princípio não dependente da interpretação subjetiva do seu examinador, como observado nos exames diagnósticos convencionais. Entretanto, a diretriz da SBG sobre o uso de OCT relata que a avaliação baseada apenas em parâmetros numéricos e na classificação de acordo com o banco de dados normativo do equipamento pode ser insuficiente para a investigação de glaucoma, sendo também necessária a avaliação qualitativa dos mapas de espessura e de probabilidade de desvio²⁸. Evidências mostram que a efetividade do uso de SD-OCT depende também de seu operador⁹, e as diretrizes da SBG^{5; 10} descrevem que cabe ao especialista a interpretação dos resultados gráficos obtidos pelos

equipamentos. Vale ressaltar que os resultados da OCT dependem também das características de pacientes, uma vez que alguns grupos de indivíduos podem não resultar em imagens adequadas (ex: pacientes com graus elevados de miopia^{5; 10}).

Cabe ainda considerar que a justificativa de incorporação da OCT no esclarecimento diagnóstico de suspeitos de glaucoma seria para auxiliar na prevenção do excesso de diagnóstico de glaucoma e assim evitar o tratamento desnecessário. Contudo, isso vai requerer cautela, pois o NICE relata que é possível que o uso da OCT possa detectar alterações estruturais que não serão traduzidas em perda funcional, levando ao tratamento desnecessário, com consequentes efeitos colaterais e aumento dos custos com saúde⁷. Além disso, tanto na literatura (Kansal et al.³) como nas diretrizes da SBG^{5; 10}, a justificativa seria a prevenção do subdiagnóstico, o que permitiria o acompanhamento dos suspeitos em maior risco e o consequente retardo na progressão dos fatores de risco para glaucoma.

Considerando-se as limitações apresentadas no processo de busca e seleção dos artigos realizados pelo proponente, foi realizada nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares ou mais específicas para a população de interesse. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos em novo PICO, visando à obtenção de evidências que avaliassem o uso de OCT, em conjunto com diagnóstico convencional, no diagnóstico de pacientes com suspeita de glaucoma ou glaucoma pré-perimétrico. O parecerista construiu uma pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no Quadro 4.

Quadro 4 - Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

População	Pacientes com suspeita de glaucoma: - PIO elevada (>21mmHg).; ou - Dano típico ao nervo óptico (escavação (>0,5 e <0,9); assimetria da relação entre os olhos >0,2; afinamento localizado de anel neural; Pacientes com glaucoma pré-perimétrico (glaucoma diagnosticado com base na aparência do disco óptico, com medidas normais do campo visual).
Intervenção (tecnologia)	Tomografia de Coerência Óptica + diagnóstico convencional
Comparação	Diagnóstico convencional (potencial de acuidade visual, tonometria, paquimetria, ultrassonografia biomicroscópica ocular, campimetria, retinografia e gonioscopia).
Desfechos (outcomes)	Mudança na conduta clínica, acurácia, sensibilidade e especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, curva ROC
Tipo de estudo	Metanálise, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais transversais /coorte e caso-controle

Pergunta: O uso de OCT em conjunto com os testes de diagnóstico convencional possui acurácia no diagnóstico de pacientes com suspeita de glaucoma ou glaucoma pré-perimétrico, quando comparado ao diagnóstico convencional no âmbito da Saúde Suplementar?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases (Medline (Pubmed), EMBASE, LILACS, e The Cochrane Library) (Tabela 5), o parecerista selecionou uma referência principal³, a partir da adoção dos critérios de elegibilidade descritos a seguir:

Crítérios de inclusão de artigos: metanálise, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais transversais /coorte e caso-controle; com indivíduos adultos suspeitos de glaucoma ou com glaucoma pré-perimétrico; estudos que avaliem o uso de isolado de OCT e/ou associado com diagnóstico convencional (potencial de acuidade visual, tonometria, paquimetria, ultrassonografia biomicroscópica ocular, campimetria, retinografia e gonioscopia) para esclarecimento diagnóstico; estudos com resultados de desfechos clínicos de mudança na conduta clínica, acurácia, sensibilidade e especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, curva ROC; estudos publicados em

inglês, português ou espanhol; estudos em seres humanos; estudos publicados até 31 de dezembro de 2019.

Critério de exclusão de artigos: *abstracts* de congressos, séries e relatos de casos, revisões narrativas, estudos em animais, estudos que avaliaram o controle da doença (progressão do dano visual ou eficácia do tratamento).

Com base nos critérios de inclusão, outros sete estudos (Anexo VI), recuperados pela busca do parecerista, foram excluídos por já estarem contemplados na metanálise de Kansal et al³. Entre eles encontram-se dois artigos (Medeiros et al⁸⁰ e Kuang et al.⁸¹) que descrevem achados de um mesmo estudo com registro no *Clinical Trials – Diagnostic Innovation in Glaucoma Study* (DIGS), ainda em andamento e com número de registro: NCT002218977⁷⁶.

Desta forma, apenas a revisão sistemática com metanálise de Kansal et al³ foi utilizada para extração de evidências de acurácia para o subgrupo de interesse. O fluxograma da seleção das evidências encontra-se na Figura 2.

Tabela 5. Estratégia de busca utilizada em cada base de dados pelo proponente.

Base	Estratégia	Resultado
Medline (Pubmed)	((("ocular hypertension"[MeSH Terms] OR ("ocular"[All Fields] AND "hypertension"[All Fields]) OR "ocular hypertension"[All Fields]) OR (("glaucoma"[MeSH Terms] OR "glaucoma"[All Fields]) AND (suspects[All Fields] OR "suspect"[All Fields]))) AND ("Tomography, Optical Coherence"[Mesh] OR "OCT Tomography"[All Fields] OR "Tomography, OCT"[All Fields] OR "Optical Coherence Tomography"[All Fields]) AND (((("sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR ("sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[All Fields] OR "sensitivity"[All Fields]) OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh]) OR ("sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR ("sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[All Fields] OR "specificity"[All Fields]) OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR (positive[All Fields] AND predictive[All Fields] AND value[All Fields]) OR (negative[All Fields] AND predictive[All Fields] AND value[All Fields]) OR ("ROC Curve"[Mesh] OR ROC[All Fields] OR ("roc curve"[MeSH Terms] OR ("roc"[All Fields] AND "curve"[All Fields]) OR "roc curve"[All Fields] OR ("receiver"[All Fields] AND "operating"[All Fields] AND "characteristic"[All Fields]) OR "receiver operating characteristic"[All Fields])) OR ((("diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnostic"[All Fields]) AND ("odds ratio"[MeSH Terms] OR ("odds"[All Fields] AND "ratio"[All Fields]) OR "odds ratio"[All Fields])) OR "Likelihood Functions"[Mesh] OR ("probability"[MeSH Terms] OR "probability"[All Fields] OR "likelihood"[All Fields])) AND ((systematic[sb] OR Observational Study[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Validation Study[ptyp]) AND "humans"[MeSH Terms]))	474
EMBASE	((('glaucoma'/exp OR 'glaucoma') AND suspect OR 'intraocular hypertension'/exp OR 'intraocular hypertension')) AND ((('optical coherence tomography'/exp OR 'optical coherence tomography':ti,ab OR 'oct (optical coherence tomography)':tn,ti,ab OR 'optical coherence tomography':tn,ti,ab OR 'tomography, optical coherence':tn,ti,ab)) AND (('sensitivity and specificity'/exp OR 'sensitivity and specificity' OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic accuracy' OR 'predictive value'/exp OR 'predictive value' OR 'receiver operating characteristic'/exp OR 'receiver operating characteristic') AND [embase]/lim AND [<1966-2019]/py AND [humans]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim))	106
Lilacs	("Ocular Hypertension" OR "Hipertensión Ocular" OR "Hipertensão Ocular" OR "Suspeita de Glaucoma" OR "Glaucoma Suspect" OR "Glaucoma/diagnosis" OR "Glaucoma /diagnóstico" OR "Glaucoma /diagnostic imaging" OR "Glaucoma /diagnóstico por imagen" OR "Glaucoma /diagnóstico por imagem") AND ("Tomography, Optical Coherence" OR "Tomografía de Coherencia Óptica" OR "Tomografia de Coerência Óptica")	18
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Ocular Hypertension] explode all trees	3.476
	#2 MeSH descriptor: [Glaucoma] explode all trees	3.153
	#3 glaucoma AND (suspects OR suspect)	201
	#4 #1 OR #2 OR #3	3.599
	#5 MeSH descriptor: [Tomography, Optical Coherence] explode all trees	1.262
	#6 Optical Coherence Tomography	3.765
	#7 #5 OR #6	3.765
	#8 #4 AND #7 with Cochrane Library publication date to Dec 2019	107
TOTAL		705

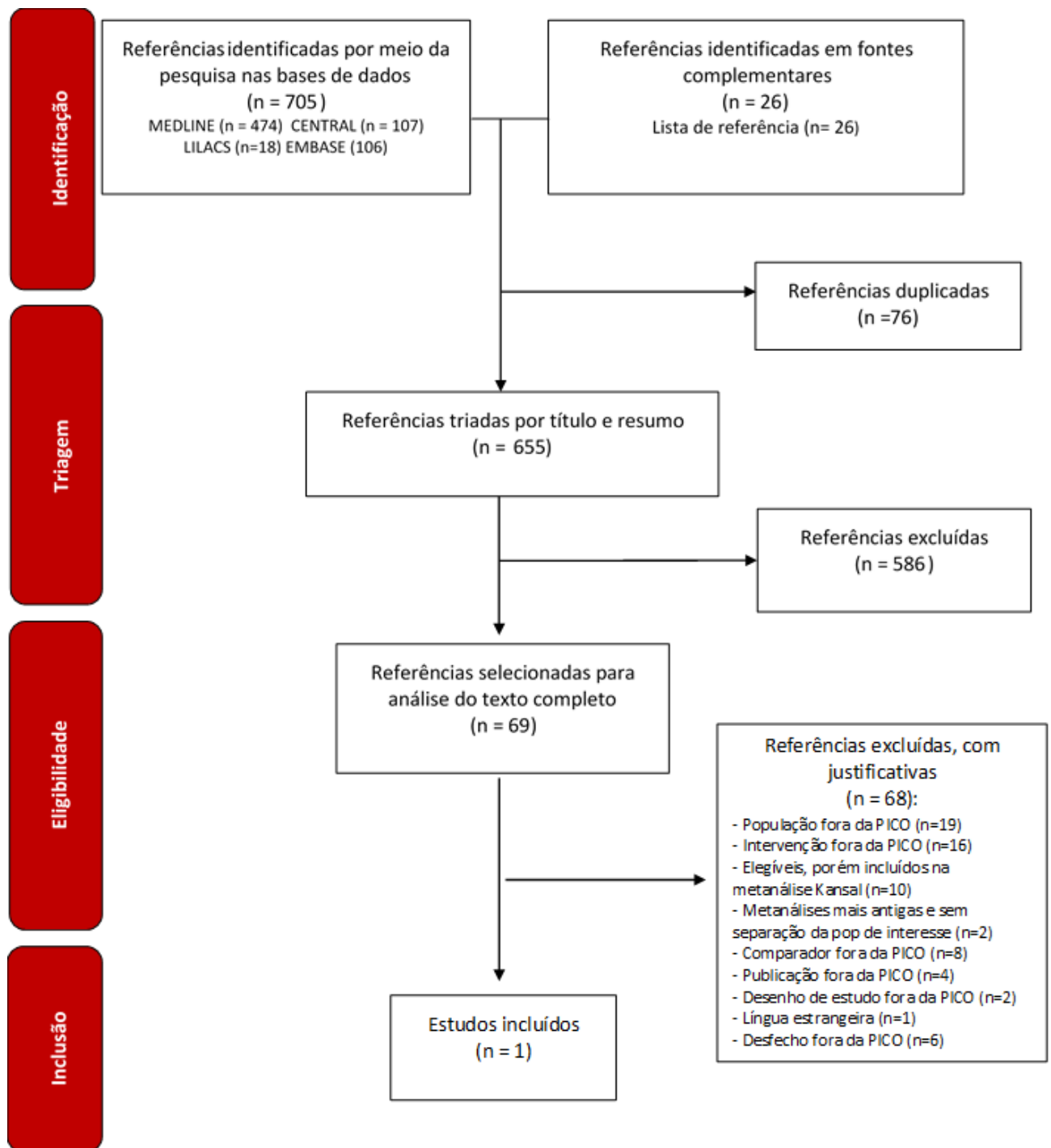


Figura 2 - Fluxograma da seleção das evidências

5.3. Resultados dos estudos incluídos

A seleção resultou na inclusão da revisão sistemática da literatura com metanálise conduzida por Kansal et al.³. As buscas na literatura para esta revisão sistemática foram nas bases eletrônicas MEDLINE®, EMBASE®, CINAHL®, Cochrane Library®, Web of Science® e BIOSIS®. Tinham por objetivo recuperar publicações que avaliassem a acurácia de dispositivos de OCT (Cirrus, Stratus, Spectralis, RTVue e 3D-Topcon) no diagnóstico de glaucoma em pacientes adultos (≥ 18 anos) com ou sem diagnóstico de glaucoma, incluindo o subgrupo de glaucoma pré-perimétrico (glaucoma diagnosticado com base na aparência do disco óptico, com medidas normais do campo visual). O padrão ouro aceito para o diagnóstico foi amplo (por exemplo, perimetria automatizada em branco sobre branco, avaliação do disco óptico [clínica ou por fotografia] ou combinação dos mesmos) de forma a melhor retratar à prática clínica.

A metanálise foi estratificada por tipo de dispositivo de OCT e área da imagem (RNFL e mácula). Foram avaliados um total de 16.104 olhos glaucomatosos, dos quais: 1.711 apresentavam glaucoma pré-perimétrico, relatados em 39 estudos; 10.335 apresentavam glaucoma perimétrico (sem gravidade especificada), relatados em 122 estudos; 2.369 e 1.199 apresentavam glaucoma leve e moderado a grave, respectivamente, relatados em 40 e 24 estudos; 358 apresentavam miopia, relatados em 9 estudos, e 11.543 eram normais, relatados em 150 estudos.

O Anexo IV descreve as principais características da revisão para o subgrupo de pacientes com glaucoma pré-perimétrico, considerando os seguintes aspectos: (1) autor e ano, desenho e origem dos estudos; (2) população avaliada, tamanho da amostra e duração do estudo; (3) intervenção e comparadores utilizados; (4) desfechos avaliados; (5) resultados da intervenção versus comparador e (6) limitações. Os autores da metanálise de Kansal et al.³ declararam não existirem conflitos de interesse.

A qualidade metodológica (risco de viés) da revisão foi avaliada pela ferramenta AMSTAR-2⁷⁷; o nível de evidência e o grau de recomendação foram avaliados com base no *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*, com base na Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. De maneira geral, o estudo apresentou qualidade metodológica adequada: a revisão foi baseada em uma pergunta de pesquisa estrutura, estratégia da busca, a seleção dos estudos e a avaliação da metodologia dos estudos primários foram descritas de forma clara e se mostram adequadas. Além disso, os autores deixam claro as limitações do estudo que no caso consiste utilização de estudos transversais e caso-controle na metanálise, apesar da mudança na conduta clínica e a

conversão de olhos suspeitos para glaucoma ser mais apropriadamente observada em estudos longitudinais de grandes coortes. Entretanto, essa limitação se deve mais à literatura disponível, e não à metodologia do estudo. Assim de acordo com a ferramenta *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*, tal estudo apresenta nível de evidência 3A, e grau de recomendação B, o que equivale a uma revisão sistemática consistente de estudos diagnósticos, entretanto composta por evidências de menor robustez (nível 2 ou 3 ou extrapolações de estudos de nível 1).

Os resultados do estudo foram descritos com a medida agrupada da área abaixo da Curva Característica de Operação do Receptor (AUROC, do inglês *area under receiver operating characteristic curve*). A AUROC é uma métrica comumente utilizada para avaliação de acurácia de testes diagnóstico, capaz de refletir a sensibilidade e a especificidade do mesmo. Quanto maior o valor (entre 0 e 1), melhor a capacidade do teste de distinguir entre os pacientes com doença e sem a doença. As seguintes interpretações podem ser realizadas: (i) AUC próximo a 1 significa que modelo é excelente na distinção dos grupos; (ii) AUC próximo a 0 significa que modelo é ineficaz e está classificando doentes como saudáveis e vice versa (altas taxas de falsos-negativos e falsos-positivos); (iii) AUROC igual a 0,5 significa discriminação ao acaso⁷⁸. Essa medida foi adotada por ser mais robusta do que as medidas de sensibilidade e especificidade, uma vez que existe entre os estudos primários considerados na metanálise grande heterogeneidade. Mesmo assim, os autores buscaram reduzir a heterogeneidade ($I^2 > 50\%$) no cálculo do valor agregado com o uso de um modelo randômico³.

A metanálise apresenta resultados para cada um dos subgrupos e o resultado geral para todos os pacientes envolvidos no estudo. Neste PTC, são apresentados em detalhes apenas os valores de acurácia para o subgrupo com glaucoma pré-perimétrico, mas de forma resumida e eventual comparação, a acurácia (medida pela AUROC) para a população geral é apresentada a seguir:

- AUROC de 0,897 (IC95% 0,887-0,906, n = 16.782 olhos do paciente) para a média de RNFL;
- AUROC de 0,885 (IC95% 0,869-0,901, n = 4841 olhos) para o complexo de células ganglionares da mácula (CCG);
- AUROC de 0,858 (IC95% 0,835-0,880, n = 4211 olhos) para a camada plexiforme interna das células ganglionares da mácula (GCIPL); e
- AUROC de 0,795 (IC95% 0,754-0,834, n = 1063 olhos) para a espessura macular total.

O estudo registra ainda que a acurácia diagnóstica foi mais favorável ao diagnóstico em pacientes com maior gravidade do glaucoma e a precisão diagnóstica dos exames de RNFL e regiões maculares segmentadas (GCIPL, GCC) foi semelhante e superior à espessura macular total.

Na metanálise de Kansal et al.³, as AUROCs agrupadas para pacientes com glaucoma pré-perimétrico não apresentaram diferenças entre os diferentes dispositivos de OCT (Cirrus, Stratus, Spectralis, RTVue e 3D-Topcon) ou entre os parâmetros RNFL ou maculares avaliados (Figuras 3 e 4). Os valores de acurácia agregados por parâmetro para esse subgrupo foram: RNFL médio geral foi de 0,831 (IC95% 0,808 a 0,854), apresentando maior AUROC para diagnóstico de glaucoma do que o GCIPL médio da mácula (0,762, IC95% 0,708 a 0,816) e o GCC médio da mácula (0,797, IC95% 0,768 a 0,825). Contudo, mesmo com valor médio maior, os parâmetros RNFL apresentam variação no desempenho, sendo que as regiões RNFL inferior (0,828, IC95% 0,801 a 0,855) e RNFL superior (0,774, IC95% 0,740 a 0,809) apresentaram AUROC com valores mais próximos de 1, indicando bom potencial de discriminação entre olhos com glaucoma pré-perimétrico. Ao passo que os parâmetros da RNFL nasal 0,645 [IC95% 0,610 a 0,680]; e RNFL temporal 0,667 [IC95% 0,627 a 0,707]) apresentaram menor potencial de discriminação entre tais grupos de pacientes, com AUROC com valores mais próximos de 0,5 (Figura 3)³. Quanto aos parâmetros nas varreduras GCIPL da mácula a variação foi de 0,697 a 0,791 e para a GCC da mácula a variação foi de 0,69 a 0,824, apresentaram desempenho similar entre os dispositivos (Figura 4).

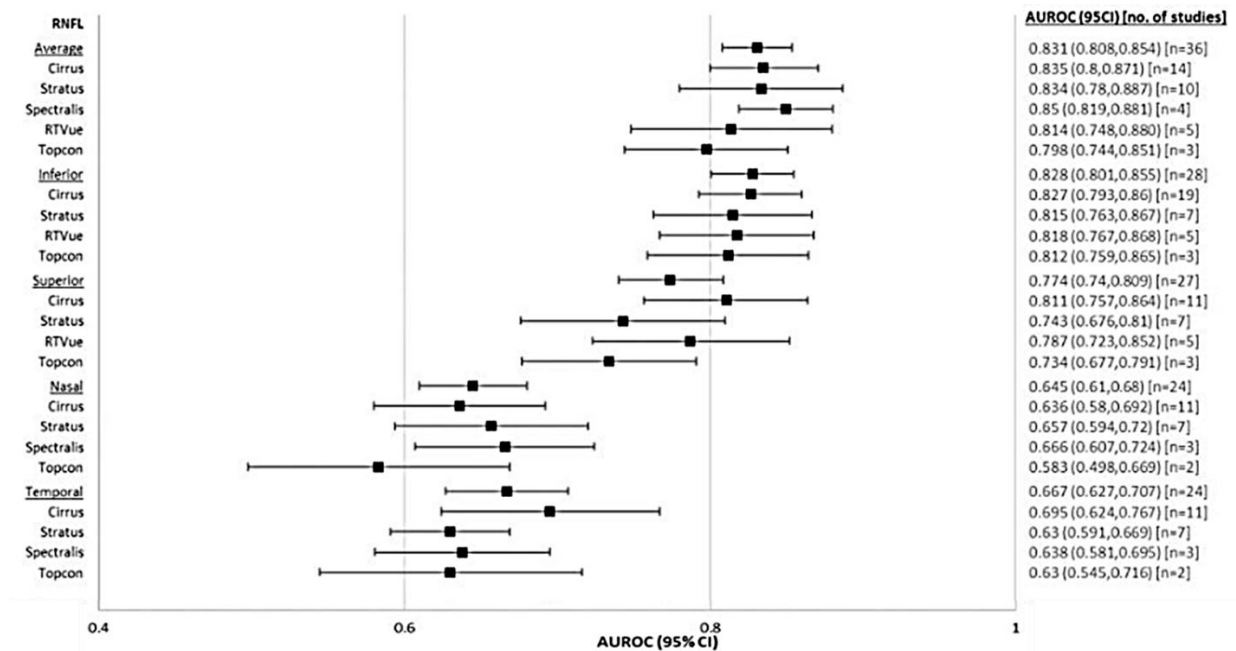


Figura 3 - Gráfico de floresta de acurácia diagnóstica dos parâmetros de RNFL em pacientes com glaucoma pré-perimétrico. Adaptado de Kansal et al. ³.

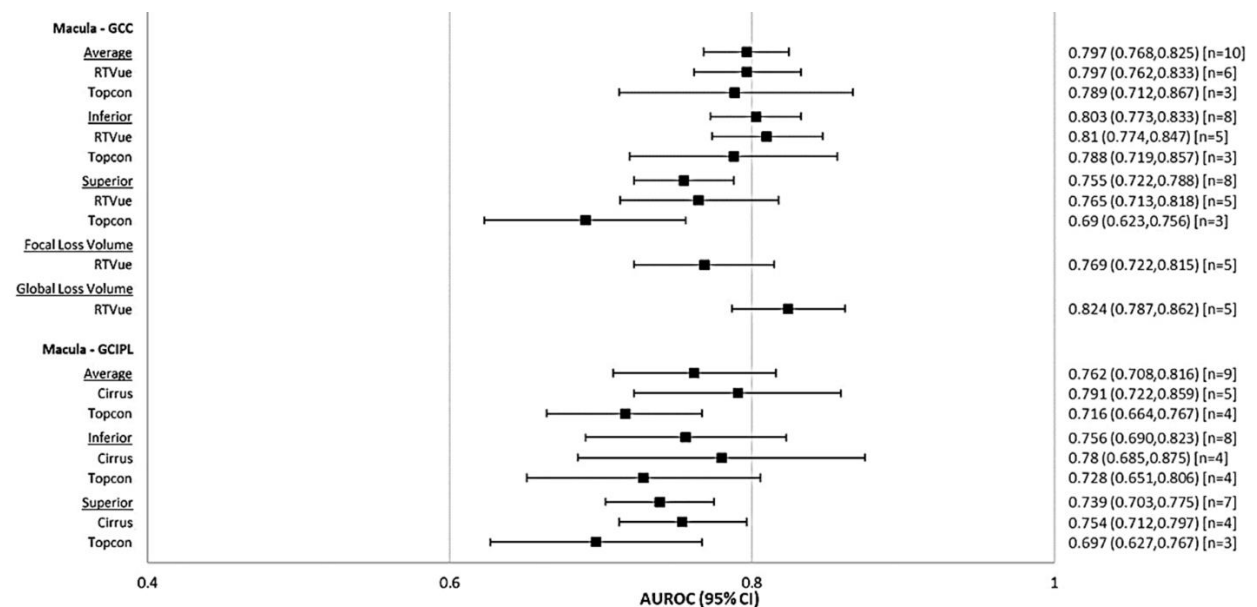


Figura 4 - Gráfico de floresta de acurácia diagnóstica dos parâmetros de Mácula – GCC e GCIPL em pacientes com glaucoma pré-perimétrico. (Adaptado de Kansal et al. ³).

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade, que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS, com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no Anexo II do presente documento.

Com o objetivo de avaliar a relação de custo-efetividade da utilização da OCT para confirmação do diagnóstico GPAA, as seguintes alternativas foram comparadas: diagnóstico clínico do glaucoma utilizando a combinação de quatro testes (tonometria, fundoscopia, campimetria e retinografia) e o mesmo diagnóstico clínico seguido de teste confirmatório com a OCT. A perspectiva da análise foi aquela do sistema de saúde suplementar e o horizonte temporal foi de 1 ano. Apesar do proponente ter incluído adicionalmente uma análise sob a perspectiva da sociedade, esta foi desconsiderada pelos pareceristas. A população elegível à realização da OCT seriam os pacientes que, quando submetidos ao diagnóstico clínico, apresentassem pressão intraocular maior que 21 mmHg ou danos no nervo óptico caracterizado por discos ópticos com relação escavação/disco $> 0,6$ e $< 0,9$; assimetria da relação escavação/disco entre os olhos $> 0,2$; afinamentos localizados do anel neural. A hipótese considerada pelo proponente é que o uso da OCT para confirmação do diagnóstico clínico traria benefícios econômicos por reduzir o número de casos falsos positivos os quais, sem esta confirmação, seriam tratados desnecessariamente.

A análise apresentada baseou-se em um modelo do tipo árvore de decisão em que o desfecho de interesse foi o percentual de casos corretamente diagnosticados para cada uma das alternativas comparadas. Para isso, foram aplicados ao modelo os parâmetros de acurácia (sensibilidade e especificidade) de cada teste. Os custos considerados foram aqueles médicos diretos relacionados à realização dos exames e consultas médicas de acompanhamento. Não foram incluídos custos de capital, pois foi assumido que todos os equipamentos necessários ao diagnóstico já estariam disponíveis nos serviços de saúde. Não foi apresentada análise de sensibilidade univariada e probabilística sob a perspectiva da saúde suplementar.

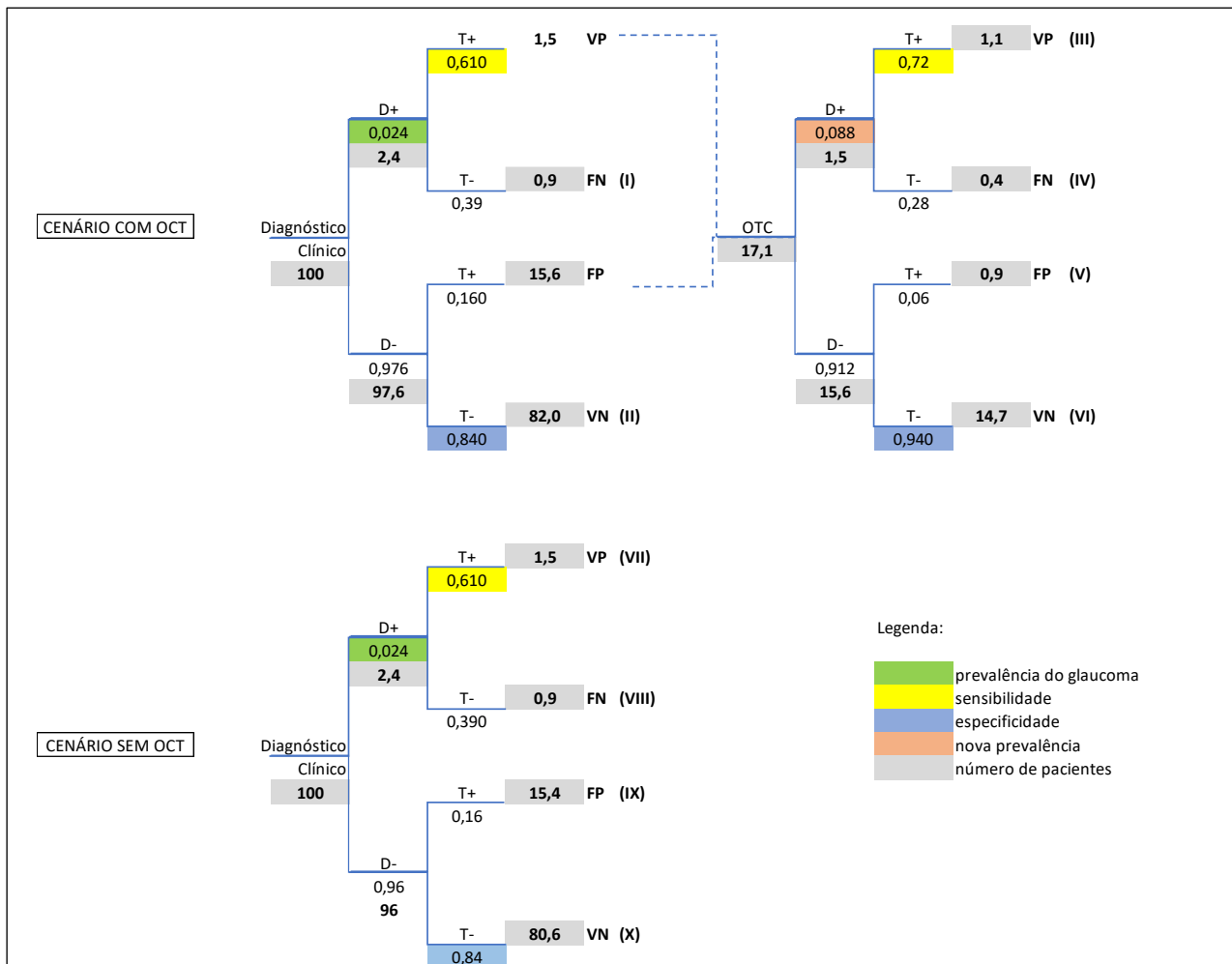
Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou que a utilização da OCT resultaria na redução de custos devido ao aumento do percentual de pacientes diagnosticados corretamente. Não foi apresentada a razão de custo efetividade incremental (RCEI) da adoção da OCT, conforme Tabela 6.

Tabela 6 - Custo e efetividade incrementais do uso da OCT no diagnóstico de glaucoma segundo o estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente

Item	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Diagnóstico clínico + OCT	90,1%	76,4%	R\$ 847,70	- R\$ 74,65	- R\$ 97,70*
Diagnóstico clínico	13,7%		R\$ 773,05		dominado

*Calculado pelos pareceristas

Os pareceristas concluíram que a estrutura do modelo de árvore de decisão apresentado não é adequado e apresenta erros de cálculo. Diante disso, optaram por reformulá-lo e refazer as análises utilizando os mesmos pressupostos do proponente, com algumas modificações. A Figura 5 apresenta o novo modelo de árvore de decisão elaborado considerando uma coorte hipotética de 100 pacientes. Os parâmetros utilizados no modelo dos pareceristas estão descritos na Tabela 7.



Legenda: Os algarismos romanos identificam os ramos das árvores. VP, verdadeiro positivo; VN, verdadeiro negativo; FP, falso positivo; FN, falso negativo; OCT, tomografia de coerência óptica; D+, doentes; D-, não doentes; T+, teste positivo; D-, teste negativo.

Figura 5 - Modelo de árvore de decisão elaborado pelos pareceristas

Tabela 7 - Parâmetros clínicos e epidemiológicos empregados no novo modelo de árvore de decisão elaborado pelos pareceristas.

Parâmetro	Valor	Referência
Prevalência do glaucoma primário de ângulo aberto em pacientes com idade > 40 anos	2,45%	Sakata et al. ⁷⁹
Sensibilidade do diagnóstico clínico	61%	Tielsch et al. ⁸⁰
Especificidade do diagnóstico clínico	84%	Tielsch et al. ⁸⁰
Sensibilidade da OCT	72%	Michelessi et al. ⁶¹
Especificidade da OCT	94%	Michelessi et al. ⁶¹

Apesar da revisão sistemática de Michelessi et al⁶¹ não ter sido selecionada pelos pareceristas, a mesma foi utilizada como fonte de dados sobre acurácia pois os resultados foram apresentados em termos de sensibilidade e especificidade, enquanto no estudo de Kansal et al a acurácia é expressa como área sob a curva ROC. Neste último estudo, apenas o valor da área sob a curva foi relatado o que impossibilitou a obtenção dos dados de sensibilidade e especificidade.

Os custos das alternativas para 100 pacientes foram calculados como o somatório dos produtos entre os custos e o número de pacientes ao final de cada ramo (Tabela 8). Os exames clínicos incluíram a tonometria, fundoscopia, campimetria e retinografia monocular. A medida de efetividade foi o número de pacientes corretamente diagnosticados, ou seja, a soma dos verdadeiros positivos e verdadeiros negativos para cada alternativa analisada. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 9, já convertidos para desfechos e custos por paciente.

Tabela 8 - Custos apurados para cada um dos ramos no novo modelo de árvores de decisão elaborado pelos pareceristas

Ramos I, II, VIII e X	Item	Quantidade²	Valor³	Total
	Consulta médica	1	R\$ 112,00	R\$ 537,99
	Exames clínicos ¹	1	R\$ 425,99	
III e V	Consulta médica	2	R\$ 224,00	R\$ 1458,49
	Exames clínicos	2	R\$ 851,98	
	OCT	1	R\$ 382,51	
IV e VI	Consulta médica	1	R\$ 112,00	R\$ 920,50
	Exames clínicos	1	R\$ 425,99	
	OCT	1	R\$ 382,51	
VII e IX	Consulta médica	2	R\$ 224,00	R\$ 1.075,98
	Exames clínicos	2	R\$ 851,98	

¹Soma dos custos unitários dos exames tonometria (R\$ 49,92), fundoscopia (R\$ 150,57), campimetria (R\$136,08) e retinografia monocular (R\$ 89,42).

² Os itens com quantidade igual a 2 referem-se à consulta com exames iniciais mais uma consulta de acompanhamento com repetição dos exames após 6 meses.

³Fonte CBHPM, 2018

Tabela 9 - Custo e efetividade incrementais do uso da OCT no diagnóstico de glaucoma segundo o estudo de avaliação econômica elaborado pelos pareceristas

Item	Efetividade ¹	Diferença de efetividade	Custo ²	Diferença de custo	RCEI
Diagnóstico clínico + OCT	0,977	0,156	R\$ 614,27	-R\$ 6,05	- R\$ 38,78
Diagnóstico clínico	0,821		R\$ 620,33		dominado

¹ número de diagnósticos corretos a cada 100 pacientes testados dividido por 100.

² custo total da testagem de 100 pacientes dividido por 100.

A análise de sensibilidade univariada mostrou os parâmetros mais sensíveis da análise são o custo, prevalência da GPAA e especificidade do diagnóstico clínico. A redução do custo do diagnóstico clínico, o aumento da especificidade ou o aumento da prevalência do GPAA reverteriam o benefício econômico da adoção da OCT (Figura 6).

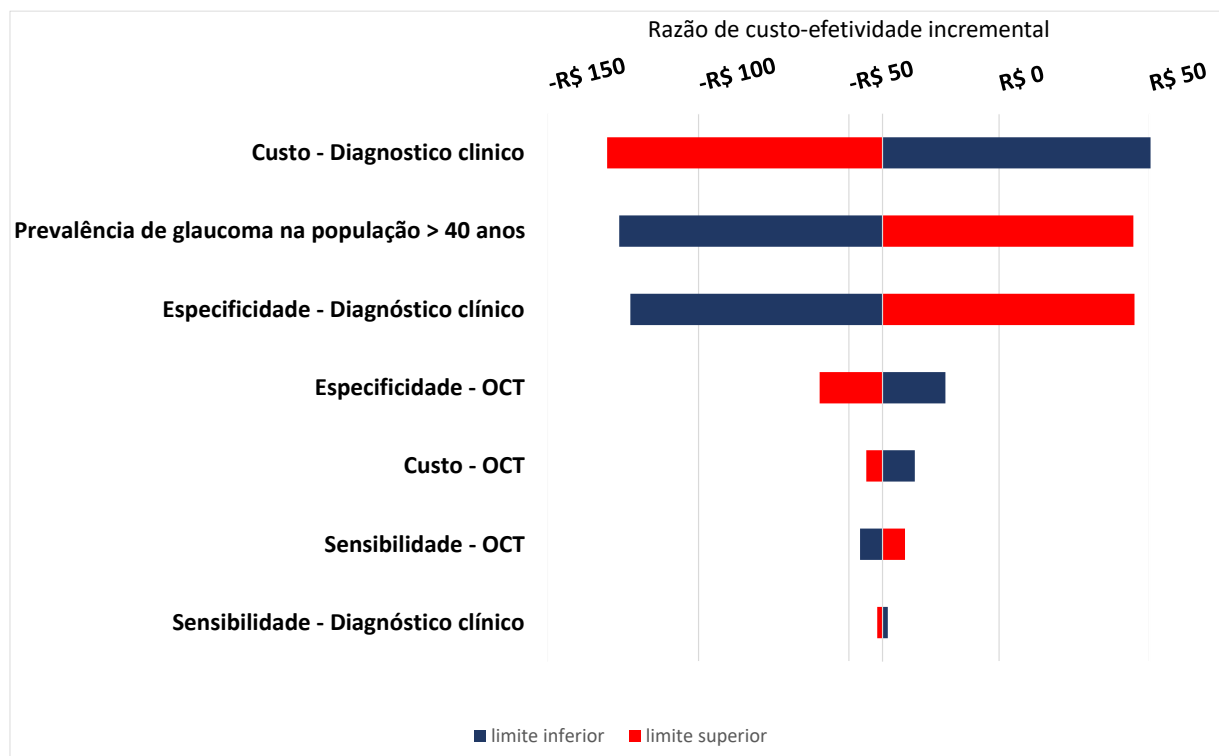


Figura 6 - Análise sensibilidade univariada do modelo de custo-efetividade elaborado pelos pareceristas

É importante ressaltar que a nova análise se baseou nos pressupostos do modelo do proponente, pelo que apresenta as mesmas limitações. A seguir, são apresentadas algumas das principais limitações do modelo e as demais são comentadas no Anexo II.

Os resultados da nova análise realizada sugerem que o uso da OCT para confirmação de casos diagnosticados por meio dos exames clínicos é capaz de gerar um benefício líquido de R\$ 38,78 por paciente diagnosticado corretamente. No entanto, este benefício é menor do que o calculado pelos proponentes que foi de R\$ 97,71 por diagnóstico correto. O potencial de economia proporcionado pela OCT resulta da hipótese de que seu uso reduziria o número de diagnósticos falsos positivos e consequentemente evitaria tratamentos desnecessários. É importante ressaltar que o tratamento do glaucoma se baseia no uso de medicamentos capazes de reduzir a pressão intraocular (PIO). Porém estes medicamentos não são custeados pelo sistema suplementar, pelo que seus custos não são relevantes sob a perspectiva desta análise. Assim, neste cenário, os custos evitados consistem apenas na redução do número de consultas e exames de seguimento dos pacientes, fato que limita o potencial benefício econômico desta tecnologia. Além disso, os proponentes não apresentaram referência que dê suporte ao pressuposto sobre o número de consultas e exames de acompanhamento, definido como periodicidade de 6 meses para pacientes com diagnóstico confirmado e de 12 meses para os demais. Cabe notar que a conduta a ser adotada no caso de pacientes com PIO aumentada dependerá da análise feita pelo médico de acordo com a sua avaliação sobre a presença de fatores de risco para o desenvolvimento da doença. De fato, estudos já demonstraram que o tratamento precoce de pacientes com PIO elevada pode reduzir o risco de progressão para glaucoma⁸¹. Diante disso, é razoável concluir que pacientes com PIO elevada, cujo diagnóstico de glaucoma tenha sido descartado pela OCT, não necessariamente serão reavaliados apenas após 12 meses, o que afetaria diretamente os custos das alternativas e o resultado da análise como mostrou a análise de sensibilidade.

Outra limitação é o fato de que apesar da população elegível ser constituída por pacientes suspeitos de GPAA, a prevalência utilizada no modelo foi de pacientes com diagnóstico de GPAA. Essa escolha se deveu ao fato de que os valores de acurácia utilizados foram obtidos para pacientes com diagnóstico confirmado e não suspeitos (Michelessi et al ¹⁶¹). Considerando-se que a prevalência de suspeitos seja superior à aplicada no modelo, de acordo com a análise de sensibilidade seria esperada uma redução do benefício econômico da adoção OCT.

De forma interessante, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) em seu parecer sobre a utilização da OCT no diagnóstico do glaucoma, chama atenção ao fato de que o uso da OCT poderia aumentar o número de diagnósticos falso positivos. Isso porque, frequentemente artefatos da imagem

podem ser confundidos com lesões, resultando em diagnósticos errados⁷. De fato, diversos autores vêm discutindo como a má interpretação destes artefatos pode afetar o uso seguro da tecnologia e ressaltam a importância do treinamento dos profissionais sobre a interpretação destas imagens⁸². Outras limitações da análise são apresentadas e discutidas no Anexo II.

5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no Anexo III do presente documento

A AIO realizada pelo proponente visou estimar o impacto da incorporação OCT no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS para confirmação do diagnóstico de GPAA, considerando como tecnologia comparadora o diagnóstico clínico convencional sem confirmação com OCT. O horizonte temporal considerado foi de 5 anos.

Na análise apresentada pelo proponente, a população elegível foram pacientes com suspeita de GPAA. A estimativa da população foi realizada pelo método epidemiológico, considerando-se uma prevalência da doença de 4,1% na população com idade superior a 60 anos⁷⁹. Dentre estes, foi considerado que 56,2% seriam pacientes com GPAA leve⁷⁹ e que o número de pacientes suspeitos seria o triplo do número de pacientes com GPAA leve, de acordo com opinião de especialista. Os custos considerados incluíram aqueles médicos diretos relativos a consultas e exames. O custo médio por paciente para cada uma das alternativas foi o obtido por meio do modelo utilizado na análise de custo-efetividade elaborada pelo proponente. Considerou-se um *market share* de 10% no primeiro ano de incorporação, com um acréscimo de 10 pontos percentuais ao ano, alcançando 50% no quinto ano.

Existem limitações na análise apresentada pelo proponente quanto ao cálculo dos custos das alternativas e à estimativa da população elegível. Os custos foram obtidos a partir do modelo de análise de custo-efetividade elaborado pelo solicitante e, como mencionado na seção 5.4, este modelo apresenta falhas que necessitaram de correção. Não obstante às correções realizadas, o novo modelo elaborado pelos pareceristas considerou os mesmos pressupostos do anterior e, portanto, apresenta limitações as quais foram discutidas na mesma seção. Com relação à estimativa da população elegível, esta incluiu apenas pacientes com 60 anos ou mais, critério não explicitado para a população alvo da tecnologia a ser incorporada. Além disso, o valor de prevalência para esta população (4,1%) não foi encontrado na referência citada. Quanto à proporção de pacientes com GPAA leve igual a 58,6%, este não é um dado publicado e, de acordo com o solicitante, foi obtido por contato pessoal com os autores do estudo de Sakata et al.(2007)⁷⁹. Há também incerteza quanto ao valor da razão entre casos suspeitos e casos confirmados de GPAA leve obtido a partir da opinião de especialista e que foi igual a 3. Finalmente, tendo em vista que já há capacidade instalada para realização da OCT e que este é um

exame já existente no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS, o *market share* adotado pode estar subestimado.

Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo proponente, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja impreciso. Por este motivo foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS utilizando como parâmetros e fontes de dados os disponíveis da Tabela 10.

Nesta nova análise, o número de pacientes elegíveis foi estimado a partir dos resultados do estudo de Sakata et al.⁸³ que visou estimar a prevalência e características clínicas do glaucoma na região sul do Brasil, sendo um dos poucos estudos que avaliaram a prevalência da doença no país. Neste estudo que incluiu 1.636 indivíduos com idade maior que 40 anos, a prevalência de GPAA ajustada por idade, sexo e raça foi igual a 2,45% e a razão entre casos suspeitos¹ e casos confirmados de GPAA foi igual a 6,175⁸³. Como não há dados disponíveis sobre a incidência da doença no Brasil, considerou-se que a prevalência se manteve constante no período e o número de casos novos ao ano foi calculado segundo a taxa de crescimento da população. Além disso, tendo em vista a incerteza quanto à proporção de casos leves dentre os pacientes diagnosticados com GPAA, os pareceristas optaram por considerar todos os casos de GPAA na análise. Apesar do *market* adotado pelo proponente estar possivelmente subestimado, optou-se por utilizar os mesmos valores para fins de comparação. A Tabela 10 apresenta o cálculo da população elegível em um horizonte de temporal de 5 anos.

Tabela 10 - Cálculo da população elegível

Parâmetro e método de cálculo	2021	2022	2023	2024	2025
População de beneficiários com idade ≥40 anos (A)*	19.856.622	20.348.359	20.840.944	21.328.593	21.807.575
Número de casos prevalentes de GPAA (B= A x 0,0245)**	486.487	498.535	510.603	522.551	534.286
Número de casos novos de GPAA (C= B_n-B_{n-1})***	11.913	12.048	12.068	11.947	11.735
População elegível (C x 6,175)****	73.562	74.394	74.522	73.775	72.464

*População de beneficiários de planos de Saúde (ANS)

**Prevalência de GPAA igual a 2,45% (Sakata et al.⁷⁹).

***Diferença entre número de casos prevalentes de GPAA em um dado ano e o número de casos prevalentes de GPAA no ano imediatamente anterior. Para cálculo no número de casos novos em 2021, considerou-se o número de casos prevalentes em 2020 igual a 474.574.

****Razão entre número de casos suspeitos e número de casos confirmados de GPAA igual a 6,175 (Sakata et al.⁷⁹).

¹ Disco óptico com aparência glaucomatosa e/ou medidas da pressão intraocular acima de 21 mmHg.

O custo das alternativas foram aqueles obtidos na análise de custo-efetividade, a saber, R\$ 614,27 para a alternativa diagnóstico clínico seguido de confirmação com OCT e R\$ 620,33 para o diagnóstico clínico sem confirmação. Os resultados da análise de impacto orçamentário são apresentados nas Tabelas 11 e 12.

Tabela 11 – Impacto orçamentário total

Período	Diagnóstico clínico	Diagnóstico clínico + OCT
2019	R\$ 45.632.094,78	R\$ 45.587.589,66
2020	R\$ 46.147.876,03	R\$ 46.057.859,70
2021	R\$ 46.227.458,00	R\$ 46.092.200,66
2022	R\$ 45.764.230,88	R\$ 45.585.694,90
2023	R\$ 44.950.861,86	R\$ 44.731.658,29
Total	R\$ 228.722.521,55	R\$ 228.055.003,20

Tabela 12 - Impacto orçamentário incremental

Período	Diagnóstico clínico com OCT - Diagnóstico clínico
2019	-R\$ 44.505,12
2020	- R\$ 90.016,33
2021	- R\$ 135.257,35
2022	- R\$ 178.535,98
2023	- R\$ 219.203,57
Total	- R\$ 667.518,34

Cabe ressaltar que apesar dos ajustes realizados na nova AIO, a mesma não está livre de limitações. Os custos foram obtidos a partir do modelo econômico e, portanto, está sujeito às limitações dos pressupostos do modelo discutidas na seção 5.4. Além disso, a escassez de dados epidemiológicos da doença, em especial sobre a incidência, fez com que o número de casos novos anualmente fosse obtido pela aplicação do aumento da taxa de crescimento da população. Como esta taxa de crescimento apresentou uma redução a partir de 2023, observa-se uma redução do número de casos novos da doença e, conseqüentemente, da população elegível a partir deste ano, o que pode não corresponder à realidade. Outra limitação importante, é o fato de que a OCT não será utilizada em um contexto de

rastreamento. Na perspectiva da saúde suplementar, a população em risco de ser submetida à intervenção seriam os pacientes que realizaram consulta com especialistas, sejam estas de rotina ou motivadas por algum sintoma específico, ou seja, um subgrupo da população total de beneficiários. Em conjunto, estas limitações dificultam o conhecimento do real impacto econômico da adoção da tecnologia.

5.6. Avaliação por outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Conforme descrito no Quadro 5, o uso da OCT em conjunto com o diagnóstico convencional no esclarecimento diagnóstico de suspeitos de glaucoma não foi avaliado por grande parte das agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde internacionais até o presente momento.

A exceção parece ser o NICE que recomenda o uso de OCT para busca ativa (*case-finding*) de casos para encaminhamento a investigação diagnóstica de glaucoma de ângulo aberto⁷. Tal estratégia visa otimizar o diagnóstico de glaucoma utilizando testes quantitativos por profissional não especializado na atenção primária e, assim, só encaminhar ao especialista os casos de maior suspeita. Assim a diretriz do NICE⁷ descreve que a adição de OCT para o diagnóstico de glaucoma pode contribuir para a detecção precoce da doença e a respectiva progressão quando comparado ao teste do campo visual em uso isolado, permitindo a condução do tratamento com menos perda visual e cegueira. Entretanto, a diretriz chama a atenção para o fato de que é possível que o uso da OCT possa detectar alterações estruturais que não serão traduzidas em perda funcional, levando ao tratamento desnecessário, cujo excesso está associado a efeitos colaterais e aumento dos custos com saúde⁷.

Vale ressaltar, ainda, que a *Haute Autorité de Santé* da França está realizando uma atualização da diretriz de diagnóstico e tratamento para pacientes com glaucoma de ângulo aberto e hipertensão ocular, com previsão de publicação da versão final em outubro de 2020. Uma das justificativas para a atualização é que as recomendações de 2006 não incluem novas técnicas automatizadas para o diagnóstico de glaucoma, como a OCT, que segundo a agência apresentam boa reprodutibilidade, são eficazes e não invasivas, e que permitem a detecção precoce da destruição das células nervosas ópticas antes do início da deficiência visual⁸.

Quadro 5 - Avaliação da OCT em associação com diagnóstico convencional no esclarecimento diagnóstico de suspeitos de glaucoma por agências de ATS.

Agências Internacionais	Esclarecimento diagnóstico de suspeitos de glaucoma	Outras indicações
CADTH (Canadá)	Não avaliada	-
NICE (Reino Unido)	A OCT é indicada no processo de esclarecimento diagnóstico de glaucoma de ângulo aberto. ⁷	<i>OCT pode ser usada</i> na busca ativa de casos a serem encaminhados para investigação diagnóstica de glaucoma de ângulo aberto), e condições relacionadas, para obtenção de imagem da cabeça do nervo óptico. ⁷
SMC (Escócia)	Não avaliada	-
IQWiG (Alemanha)	Não avaliada	Os benefícios e danos da OCT nos diagnósticos iniciais e nas orientações de tratamento de DMRI e retinopatia diabética com edema macular são questionáveis. Em pacientes com DMRI, o benefício da injeção intravítrea pode ser menor no tratamento guiado pela OCT. ⁸⁴
HAS (França)	Previsão de publicação em outubro de 2020. ⁸	A OCT deve ser realizada além da angiografia com fluoresceína durante a avaliação inicial da DMRI e é essencial antes de considerar qualquer tratamento. ⁸⁵
SBU (Suécia)*	Não avaliada	Realizou revisão da literatura para investigar se as novas técnicas de avaliação do disco óptico e da camada de fibras nervosas da retina no diagnóstico de glaucoma. Contudo, os resultados dos estudos indicaram uma capacidade diagnóstica moderadamente alta ou ocasionalmente baixa. Não foi atribuído o grau para a evidência. ⁸⁶

Legenda: CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; DMRI: degeneração macular neovascular relacionada à idade. SMC: *Scottish Medicines Consortium*; IQWiG: *Institute for Quality and Efficiency in Health Care*; HAS: *Haute Autorité de Santé*; SBU: *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*. *O documento não deixa claro se a OCT também é utilizada no diagnóstico, seguimento e tratamento de suspeitos de glaucoma; assim como em quais situações o uso de OCT é recomendado aos pacientes com hipertensão ocular.

5.7. Implementação

Uma vez que a OCT já está incluída o Rol da ANS para outras indicações de doença oculares, já existe uma rede credenciada apta para prestação do serviço, não sendo necessária a adequação de infraestrutura ou capacitação de recursos humanos para manuseio e interpretação dos exames com o equipamento.

5.8. Considerações finais

O proponente realizou um pedido de submissão para a inclusão em DUT a utilização de OCT para o esclarecimento diagnóstico em suspeitos de glaucoma. O PTC apresentado pelo solicitante foi pouco específico na definição da população de interesse da solicitação, o que fica claro no processo de inclusão/exclusão e descrição dos artigos selecionados. Além disso, a apresentação dos estudos foi realizada de forma fragmentada sem organizar os achados de forma a permitir comparação entre eles. No relato dos achados dos estudos, são apresentados valores para a população geral dos estudos, que inclui indivíduos com o diagnóstico de glaucoma e não apenas para os suspeitos de glaucoma. Esses valores tendem a elevar a acurácia para a OCT, como relatado por Kansal et al³, que afirma que a acurácia é maior para os grupos com nível de gravidade maior da doença.

Após a identificação de uma nova PICO para o PTC de forma a atender com mais especificidade a proposta do solicitante, foi selecionada uma revisão sistemática com metanálise que descreve os achados de acurácia da OCT para a subpopulação de interesse e atendendo a todos os critérios de inclusão. Esta mesma revisão foi usada como referência pela SBG na elaboração de sua diretriz de utilização de OCT no diagnóstico de glaucoma⁵. Os achados são apresentados em detalhes no Anexo IV, mostrando boa capacidade de discriminação dos casos com glaucoma pré-perimétrica dos casos apenas suspeitos. Resumidamente, os valores de acurácia (medidos pela AUROC) foram mais próximos de 1 para os parâmetros da RNFL (médio, inferior e superior)³. Vale ressaltar que não foram observadas diferenças significativas entre os dispositivos de OCT (Cirrus, Stratus, Spectralis, RTVue e 3D-Topcon) para nenhum dos parâmetros RNFL ou maculares avaliados. Contudo as limitações impostas pelo nível da evidência disponível (nível de evidência 3A e recomendação B), por utilizar estudos de caso controle e coorte longitudinal, os quais tendem a superestimar a acurácia do teste, devem ser considerados com cautela.

Como mencionado na diretriz da SBG⁵, o ideal seria a obtenção de valores de acurácia obtidos em estudos de coorte prospectivos com grande número participantes em suspeita de glaucoma, que seriam acompanhados até se observar a conversão para glaucoma. Neste sentido, foi identificado um estudo de coorte com cerca de 3.000 participantes, com objetivo de avaliar alterações do nervo óptico de pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou em risco de glaucoma, que teve início em abril de 1995 e tem previsão de completar a coleta de dados em 20 de Julho de 2020 (estudo DIGs - NCT002218977⁷⁶). Até que os achados deste estudo para esse subgrupo de pacientes sejam publicados, a melhor evidência parece ser a descrita na revisão de Kansal et al.³.

Alguns pressupostos apresentados no PTC do demandante devem ser observados com cautela. Um deles é quanto ao fato de que a OCT seria um instrumento de avaliação objetiva e não dependente da interpretação subjetiva do examinador, como observado nos exames diagnósticos convencionais. Entretanto, a própria diretriz da SBG⁵ descreve a necessidade de avaliação qualitativa complementar à quantitativa para melhor acurácia do equipamento²⁸. Adicionalmente, sabe-se que a eficiência da SD-OCT é dependente de seu operador⁴⁰, e que os resultados da OCT também estão sujeitos a artefatos, como características de pacientes (ex: pacientes com graus elevados de miopia)^{5; 30}.

Adicionalmente, o demandante justifica a inclusão pelo potencial da OCT na redução do número de diagnósticos falso positivos, com consequente redução no número de tratamentos desnecessários. No entanto, tal justificativa não está de acordo com o apontado pela recomendação do NICE⁷, que relata que é possível que o uso da OCT no diagnóstico de glaucoma possa detectar alterações estruturais que não serão traduzidas em perda funcional, resultando em tratamentos desnecessários, aumento dos efeitos colaterais devido a esses tratamentos, além do aumento dos custos com saúde.

Vale ressaltar que a OCT já está incluída o Rol da ANS para outras indicações de doença oculares, fazendo com que já exista uma rede credenciada apta a prestação deste serviço. Finalmente, ressalta-se que o uso de OCT em conjunto com o diagnóstico convencional foi recomendado pelo NICE na Inglaterra e a HAS na França está em processo de atualização de sua diretriz com previsão de conclusão para outubro de 2020.

Os resultados da análise econômica apesar de apontarem um possível benefício econômico da adoção da OCT como exame confirmatório do diagnóstico de GPAA, as limitações dos pressupostos e os parâmetros utilizados no modelo econômico e na AIO geram incerteza quanto à realização deste benefício no mundo real.

6. REFERÊNCIAS

- 1 AHMAD, S. Glaucoma suspects: A practical approach. *Taiwan J Ophthalmol*, v. 8, n. 2, p. 74-81, 2018.
- 2 PRUM, B. et al. Primary Open-Angle Glaucoma Suspect Preferred Practice Pattern((R)) Guidelines. *Ophthalmology*, v. 123, n. 1, p. P112-51, 2016.
- 3 KANSAL, V. et al. Optical coherence tomography for glaucoma diagnosis: An evidence based meta-analysis. *PLoS One*, v. 13, n. 1, p. e0190621, 2018.
- 4 SOCIEDADE BRASILEIRA DE GLAUCOMA, S. Manual de Exames em Glaucoma. 2015. Disponível em: < https://www.sbglaucoma.org.br/wp-content/uploads/2015/10/Manual_de_Exames_Glaucoma_SBG.pdf >. Acesso em 03 de junho de 2020.
- 5 SOCIEDADE BRASILEIRA DE GLAUCOMA, S. Diretrizes para Utilização de OCT para Glaucoma. 2019. Disponível em: < <https://www.sbglaucoma.org.br/wp-content/uploads/2019/07/Diretrizesparautilizaçãodoctparaglaucoma.pdf> >. Acesso em 03 de junho de 2020.
- 6 AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR, A. Anexo I_Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde - 2018. Disponível em: < https://www.ans.gov.br/images/stories/Plano_de_saude_e_Operadoras/Area_do_consumidor/rol/2018/AnexoI_Rol-2018_Ok.pdf >. Acesso em 01 de junho de 2020.
- 7 NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, N. Glaucoma: diagnosis and management. 2017. Disponível em: < <https://www.nice.org.uk/guidance/ng81/resources/glaucoma-diagnosis-and-management-pdf-1837689655237> >. Acesso em 03 de junho de 2020.
- 8 HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ, H. Diagnostic et prise en charge de l'hypertonie oculaire et du glaucome primitif à angle ouvert. 2019. Disponível em: < https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/reco350__note_cadrage_rbp_glaucome_coi_2019_11_14_v0_-_mel.pdf >. Acesso em 09 de junho de 2020.
- 9 MANSBERGER, S. L. et al. Automated Segmentation Errors When Using Optical Coherence Tomography to Measure Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*, v. 174, p. 1-8, 2017.
- 10 SOCIEDADE BRASILEIRA DE GLAUCOMA, S. Glaucoma - Seguimento Clínico e Exames Complementares. 2019. Disponível em: < <https://www.sbglaucoma.org.br/wp-content/uploads/2019/12/02-DIRETRIZ-SEGUIMENTO-CL%C3%84DNICO.pdf> >. Acesso em 03 de junho de 2020
- 11 WEINREB, R. et al. Primary open-angle glaucoma. In: (Ed.). *Nat Rev Dis Primers*. England, v.2, 2016. p.16067.

- 12 KAPETANAKIS, V. et al. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*, v. 100, n. 1, p. 86-93, 2016.
- 13 FOSTER, P. et al. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *The British journal of ophthalmology*, v. 86, n. 2, p. 238-242, 2002.
- 14 HARIZMAN, N. et al. The ISNT rule and differentiation of normal from glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol*, v. 124, n. 11, p. 1579-83, 2006.
- 15 PRUM, B. E. et al. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern(®) Guidelines. *Ophthalmology*, v. 123, n. 1, p. P41-P111, 2016.
- 16 CHANG, R. T.; SINGH, K. Glaucoma Suspect: Diagnosis and Management. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, v. 5, n. 1, p. 32-7, 2016.
- 17 KASS, M. A. et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*, v. 120, n. 6, p. 701-13, 2002.
- 18 NAYAK, B. K.; MASKATI, Q. B.; PARIKH, R. The unique problem of glaucoma: under-diagnosis and over-treatment. *Indian J Ophthalmol*, v. 59 Suppl, p. S1-2, 2011.
- 19 MIGLIOR, S. et al. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*, v. 112, n.3, p.366-75, 2005.
- 20 KORNMANN, H.; GIACONI, J. Treatment Initiation in Glaucoma Suspects. *US Ophthalmic Review*, v. 7, n. 1, p. 45-9, 2014.
- 21 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Glaucoma. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
- 22 KHACHATRYAN, N. et al. The African Descent and Glaucoma Evaluation Study (ADAGES): predictors of visual field damage in glaucoma suspects. *Am J Ophthalmol*, v. 159, n. 4, p. 777-87, 2015.
- 23 KIM, Y. K. et al. Five-year incidence of primary open-angle glaucoma and rate of progression in health center-based Korean population: the Gangnam Eye Study. *PLoS One*, v. 9, n. 12, p. e114058, 2014.
- 24 LIM, J. H. et al. Incidence of and risk factors for glaucoma in lost-to-follow-up normal-tension glaucoma suspect patients. *BMC ophthalmology*, v. 16, n. 1, p. 62, 2016.
- 25 ALDAHAN, A. et al. Incidence of glaucoma suspects in the Afro-Caribbean population of South Florida. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, v. 55, n. 13, p. 4281-4281, 2014.

- 26 THAM, Y. C. et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, v. 121, n. 11, p. 2081-90, 2014.
- 27 VARMA, R. et al. An assessment of the health and economic burdens of glaucoma. *Am J Ophthalmol*, v. 152, n. 4, p. 515-22, 2011.
- 28 FLORIANI, I. et al. Health-related quality of life in patients with primary open-angle glaucoma. An Italian multicentre observational study. *Acta Ophthalmol*, v. 94, n. 5, p. e278-e286, 2016.
- 29 HAYMES, S. A. et al. Risk of falls and motor vehicle collisions in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, v. 48, n. 3, p. 1149-55, 2007.
- 30 DOSHI, A.; SINGH, K. Cost-effective evaluation of the glaucoma suspect. *Curr Opin Ophthalmol*, v. 18, n. 2, p. 97-103, 2007.
- 31 ROYAL NATIONAL INSTITUTE OF BLIND PEOPLE. Co-managing the Glaucoma suspect in primary care. 2016. Disponível em: <<https://www.rnib.org.uk/sites/default/files/Glaucoma.pdf>>. Acesso em 03 de junho de 2020.
- 32 BUSSEL, I. I.; WOLLSTEIN, G.; SCHUMAN, J. S. OCT for glaucoma diagnosis, screening and detection of glaucoma progression. *Br J Ophthalmol*, v. 98 Suppl 2, p. ii15-9, 2014.
- 33 BHENDE, M. et al. Optical coherence tomography: A guide to interpretation of common macular diseases. *Indian J Ophthalmol*, v. 66, n. 1, p. 20-35, 2018.
- 34 REUS, N. J. et al. Clinical assessment of stereoscopic optic disc photographs for glaucoma: the European Optic Disc Assessment Trial. *Ophthalmology*, v. 117, n. 4, p. 717-23, 2010.
- 35 ZEIMER, R. et al. Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping. A pilot study. *Ophthalmology*, v. 105, n. 2, p. 224-31, 1998.
- 36 KIM, C. Y. et al. Agreement of retinal nerve fiber layer color codes between Stratus and Cirrus OCT according to glaucoma severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, v. 53, n. 6, p. 3193-200, 2012.
- 37 LEUNG, C. K. S. et al. Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma: An optical coherence tomography study. *Ophthalmology*, v. 112, n. 3, p. 391-400, 2005.
- 38 GUEDES, V. et al. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology*, v. 110, n. 1, p. 177-89, 2003.
- 39 TAN, O. et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*, v. 116, n. 12, p. 2305-14.e1-2, 2009.

- 40 MORI, S. et al. Spectral-domain optical coherence tomography measurement of macular volume for diagnosing glaucoma. J Glaucoma, v. 19, n. 8, p. 528-34, 2010.
- 41 AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR, A. ANEXO II – Diretrizes de Utilização para Cobertura de Procedimentos na Saúde Suplementar. Disponível em: < http://www.ans.gov.br/images/ANEXO/RN/Anexo_II_DUT_Rol_2018_alterado.pdf >. Acesso em 01 de junho de 2020.
- 42 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, A. Registro Anvisa - CIRRUS™ HD-OCT. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351432071201411/?nomeProduto=Cirrus> >. Acesso em 01 de junho de 2020.
- 43 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, A. Instruções de Uso - Cirrus HD-OCT. Disponível em: < [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/REL/REL\[53779-1-15836\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/REL/REL[53779-1-15836].PDF) >. Acesso em 01 de junho de 2020.
- 44 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, A. Registro Anvisa - SPECTRALIS. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351352629201406/?nomeProduto=Spectralis> >. Acesso em 01 de junho de 2020.
- 45 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, A. Instruções de Uso - SPECTRALIS. Disponível em: < [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/REL/REL\[40666-3-12004\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/REL/REL[40666-3-12004].PDF) >. Acesso em 01 de junho de 2020.
- 46 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, A. Instruções de Uso - Tomógrafo de Coerência Óptica. Disponível em: < [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/REL/REL\[40337-1-10122\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/REL/REL[40337-1-10122].PDF) >. Acesso em 01 de junho de 2020.
- 47 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, A. Registro Anvisa - Tomógrafo de Coerência Óptica. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351321964201261/?numeroRegistro=80625080018> >. Acesso em 01 de junho de 2020.
- 48 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, A. Registro Anvisa - Tomógrafos de Coerência Óptica. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351626582201480/?numeroRegistro=80117580314> >. Acesso em 01 de junho de 2020.
- 49 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, A. Instruções de Uso - Tomógrafos de Coerência Óptica. Disponível em: < [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/REL/REL\[40795-3-17795\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/REL/REL[40795-3-17795].PDF) >. Acesso em 01 de junho de 2020.
- 50 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, A. Instruções de Uso - Tomógrafo de Coerência Óptica Modelo Mocean 4000 OCT. Disponível em: <

<http://www.anvisa.gov.br/scriptsweb/Tecnovigilancia/ResultadoGGTPS.asp> >. Acesso em 01 de junho de 2020.

- 51 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, A. Registro Anvisa - Tomógrafo de Coerência Óptica Modelo Mocean 4000 OCT. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351070821201972/?numeroRegistro=80170800010>>. Acesso em 01 de junho de 2020.
- 52 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, A. Instruções de Uso - Tomógrafo de Coerência Óptica Modelo OCT-HS100. Disponível em: <[http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/REL/REL\[38142-1-13470\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/REL/REL[38142-1-13470].PDF)>. Acesso em 01 de junho de 2020.
- 53 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, A. Registro Anvisa - Tomógrafo de Coerência Óptica Modelo OCT-HS100. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351248100201334/?numeroRegistro=80497819006>>. Acesso em 01 de junho de 2020.
- 54 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, A. Registro Anvisa - Tomografia de Coerência Óptica. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351033292201926/?numeroRegistro=80102512205>>. Acesso em 01 de junho de 2020.
- 55 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, A. Instruções de Uso - Tomografia de Coerência Óptica. Modelos: HOCT-1F; HOCT-1. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/scriptsweb/Tecnovigilancia/ResultadoGGTPS.asp>>. Acesso em 01 de junho de 2020.
- 56 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, A. Instrução de Uso - Tomógrafo de Coerência Óptica Modelo RS-330. Disponível em: <[http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/REL/REL\[43051-3-12878\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/REL/REL[43051-3-12878].PDF)>. Acesso em 01 de junho de 2020.
- 57 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, A. Registro Anvisa - Tomógrafo de Coerência Óptica Modelo RS-330. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351435390201510/?numeroRegistro=80625080040>>. Acesso em 01 de junho de 2020.
- 58 RAMALHO, A. PARTE 1 – Fundamentos básicos da Tomografia de Coerência Óptica. Disponível em: <<http://www.antonioramalho.com/direscrita/ficheiros/PARTE%201%20-%20Fundamentos%20B%C3%A1sicos%20do%20OCT.pdf>>. Acesso em 03 de junho de 2020.
- 59 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

- 60 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia, 2014, 115p.
- 61 MICHELESSI, M. et al. Optic nerve head and fibre layer imaging for diagnosing glaucoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 11, 2015.
- 62 CHEN, H. Y.; CHANG, Y. C. Meta-analysis of stratus OCT glaucoma diagnostic accuracy. *Optom Vis Sci*, v. 91, n. 9, p. 1129-39, 2014.
- 63 WU, Z. et al. Effectiveness of a Qualitative Approach Toward Evaluating OCT Imaging for Detecting Glaucomatous Damage. *Transl Vis Sci Technol*, v. 7, n. 4, p. 7, 2018.
- 64 KOH, V. et al. Diagnostic accuracy of macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness for glaucoma detection in a population-based study: Comparison with optic nerve head imaging parameters. *PLoS One*, v. 13, n. 6, p. e0199134, 2018.
- 65 WAN, K. H.; LAM, A. K. N.; LEUNG, C. K. Optical Coherence Tomography Angiography Compared With Optical Coherence Tomography Macular Measurements for Detection of Glaucoma. *JAMA Ophthalmol*, v. 136, n. 8, p. 866-874, 2018.
- 66 MITTAL, D. et al. Discriminating ability of Cirrus and RTVue optical coherence tomography in different stages of glaucoma. *Indian J Ophthalmol*, v. 66, n. 5, p. 675-680, 2018.
- 67 HONG, E. H. et al. Wide scan imaging with swept-source optical coherent tomography for glaucoma diagnosis. *PLoS One*, v. 13, n. 4, p. e0195040, 2018.
- 68 KAUSHIK, S. et al. Evaluation of macular ganglion cell analysis compared to retinal nerve fiber layer thickness for preperimetric glaucoma diagnosis. *Indian J Ophthalmol*, v. 66, n. 4, p. 511-516, 2018.
- 69 ENDERS, P. et al. Evaluation of two-dimensional Bruch's membrane opening minimum rim area for glaucoma diagnostics in a large patient cohort. *Acta Ophthalmologica*, v. 97, n. 1, p. 60-67, 2019.
- 70 DI STASO, S. et al. Diagnostic capability of optic nerve head rim width and retinal nerve fiber thickness in open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol*, v. 28, n. 4, p. 459-464, 2018.
- 71 ZIVKOVIC, M. et al. Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness in Different Glaucoma Stages Measured by Optical Coherence Tomography. *Ophthalmic Res*, v. 59, n. 3, p. 148-154, 2018.
- 72 VIRGILI, G. et al. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography for diagnosing glaucoma: Secondary analyses of the GATE study. *British Journal of Ophthalmology*, v. 102, n. 5, p. 604-610, 2018.
- 73 AYDOGAN, T. et al. Evaluation of spectral domain optical coherence tomography parameters in ocular hypertension, preperimetric, and early glaucoma. *Indian J Ophthalmol*, v. 65, n. 11, p. 1143-1150, 2017.

- 74 BAE, H. W. et al. Asymmetry of Peak Thicknesses between the Superior and Inferior Retinal Nerve Fiber Layers for Early Glaucoma Detection: A Simple Screening Method. *Yonsei Med J*, v. 59, n. 1, p. 135-140, 2018.
- 75 SCHREMS, W. A. et al. Can Glaucomatous Visual Field Progression be Predicted by Structural and Functional Measures? *Journal of Glaucoma*, v. 26, n. 4, p. 373-382, 2017.
- 76 NCT. Diagnostic Innovations in Glaucoma Study (DIGS). 2005. Disponível em: < <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00221897> >. Acesso em 01 de junho de 2020.
- 77 SHEA, B. J. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, v. 358, p. j4008, 2017.
- 78 TOWARDS DATA SCIENCE. Understanding AUC - ROC Curve. 2018. Disponível em: < <https://towardsdatascience.com/understanding-auc-roc-curve-68b2303cc9c5> >. Acesso em 03 de junho de 2020.
- 79 SAKATA, K. et al. Prevalence of glaucoma in a South brazilian population: Projeto Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, v. 48, n. 11, p. 4974-9, 2007.
- 80 TIELSCH, J. M. et al. A population-based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol*, v. 134, n. 10, p. 1102-10, 1991.
- 81 HEIJL, A. et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*, v. 120, n. 10, p. 1268-79, 2002.
- 82 CHEN, J. J.; KARDON, R. H. Avoiding Clinical Misinterpretation and Artifacts of Optical Coherence Tomography Analysis of the Optic Nerve, Retinal Nerve Fiber Layer, and Ganglion Cell Layer. *J Neuroophthalmol*, v. 36, n. 4, p. 417-438, 2016.
- 83 SAKATA, K. Prevalência e características clínicas do glaucoma em uma população da região sul do Brasil: projeto glaucoma. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná. Curitiba, p.70, 2006.
- 84 INSTITUTE FOR QUALITY AND EFFICIENCY IN HEALTH CARE, I. [D15-01] Optical coherence tomography (OCT) for neovascular age-related macular degeneration as well as diabetic retinopathy with macular oedema. 2015. Disponível em: < <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/non-drug-interventions/d-projekte/d15-01-optical-coherence-tomography-oct-for-neovascular-age-related-macular-degeneration-as-well-as-diabetic-retinopathy-with-macular-oedema.6945.html> >. Acesso em 09 de junho de 2020.
- 85 HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ, H. Dégénérescence maculaire liée à l'âge: prise en charge diagnostique. 2012. Disponível em: < <https://www.has->

sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-09/09r09_synth_dmla_fiche_diagnostique.pdf >. Acesso em 09 de junho de 2020.

- 86 SWEDISH COUNCIL ON TECHNOLOGY ASSESSMENT IN HEALTH CARE, S. Open Angle Glaucoma – Diagnosis, Follow-up, and Treatment A Systematic Literature Review. 2008. Disponível em: <https://www.sbu.se/contentassets/7e70a06267704bc2a8819f78332877b4/open_angle_glaucoma.pdf>. Acesso em 09 de junho de 2020.
- 87 MOREJON, A. et al. Development of a new algorithm based on FDT matrix perimetry and SD-OCT to improve early glaucoma detection in primary care. *Clinical Ophthalmology*, v. 13, p. 33-42, 2019.
- 88 XU, X. et al. Diagnostic ability of macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness in glaucoma suspects. *Medicine (United States)*, v. 96, n. 51, 2017.
- 89 BARUA, N. et al. Comparison of diagnostic capability of macular ganglion cell complex and retinal nerve fiber layer among primary open angle glaucoma, ocular hypertension, and normal population using Fourier-domain optical coherence tomography and determining their functional correlation in Indian population. *Indian J Ophthalmol*, v. 64, n. 4, p. 296-302, 2016.
- 90 HORN, F. K. et al. Continuing medical education: Frequency doubling technique perimetry and spectral domain optical coherence tomography in patients with early glaucoma. *Eye*, v. 25, n. 1, p. 17-29, 2011.
- 91 ZHANG, X. et al. Predicting Development of Glaucomatous Visual Field Conversion Using Baseline Fourier-Domain Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*, v. 163, p. 29-37, 2016.
- 92 SHIN, H. Y. et al. Glaucoma diagnosis optic disc analysis comparing Cirrus spectral domain optical coherence tomography and Heidelberg retina tomograph II. *Jpn J Ophthalmol*, v. 57, n. 1, p. 41-6, 2013.
- 93 MEDEIROS, F. A. et al. A combined index of structure and function for staging glaucomatous damage. *Arch Ophthalmol*, v. 130, n. 5, p. E1-10, 2012.
- 94 BIZIOS, D.; HEIJL, A.; BENGTSSON, B. Integration and fusion of standard automated perimetry and optical coherence tomography data for improved automated glaucoma diagnostics. *BMC Ophthalmol*, v. 11, p. 20, 2011.
- 95 NOMOTO, H. et al. Detectability of glaucomatous changes using SAP, FDT, flicker perimetry, and OCT. *J Glaucoma*, v. 18, n. 2, p. 165-71, 2009.
- 96 ZHONG, Y. et al. Blue-on-yellow perimetry and optical coherence tomography in patients with preperimetric glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*, v. 37, n. 3, p. 262-9, 2009.
- 97 KANAMORI, A. et al. Comparison of confocal scanning laser ophthalmoscopy, scanning laser polarimetry and optical coherence tomography to discriminate ocular hypertension

and glaucoma at an early stage. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, v. 244, n. 1, p. 58-68, 2006.

- 98 KUANG, T. M. et al. Estimating Lead Time Gained by Optical Coherence Tomography in Detecting Glaucoma before Development of Visual Field Defects. Ophthalmology, v. 122, n. 10, p. 2002-9, 2015

Anexo I: Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Informações preliminares							
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.	X				Formrol
Autores	2	Identifica os autores.	X				2
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			-
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.	X				3
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.	X				3
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	X				9
Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.			X		23
Métodos							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.			X		25
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.			X		26
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.			X		25
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	X				25
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.	X				25
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	X				26
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.		X			26

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	X				26
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.	X				26
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.			X		29
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.			X		Anexo III
Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.	X				29
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.	X				Anexo III
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.		X			30
	9.4	Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança).		X			31
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.		X			51
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.			X		51
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.		X			51
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.		X			51
Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.		X			51
Outros							
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				52

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, Ministério da Saúde, 4ª Edição 2014 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
6	Parcial	Seria necessário especificar que a intervenção é o uso de OCT como exame diagnóstico complementar aos atualmente disponíveis na saúde suplementar, ou seja, OCT + testes convencionais. Da mesma forma, seria necessário complementar quais testes convencionais seriam associados a OCT, uma vez que apenas os exames de campo visual e disco óptico foram descritos, mas outros testes fazem parte do pacote diagnóstico (tonometria, paquimetria, biomicroscopia de fundo, retinografia, mapeamento de retina e gonioscopia). Necessário especificar o melhor desfecho para avaliação do uso de OCT como exame complementar, que seria a mudança na conduta clínica ao longo dos anos.
7.1	Parcial	Apenas uma base de dados foi consultada (MEDLINE), enquanto a diretriz do Rebrats aconselha que pelo menos duas bases indexadas sejam consultadas, além de literatura cinzenta e busca manual.
7.2	Parcial	Não inclui a população de interesse (pacientes suspeitos de glaucoma).
7.3	Parcial	Há divergência no documento sobre a busca ter sido realizada em agosto ou setembro de 2018.
8.2	Não	Os critérios de exclusão não foram especificados.
8.5	Parcial	Uma lista com as três metanálises incluídas foi apresentada, entretanto a lista não contempla os demais 12 estudos que também foram incluídos segundo o texto do demandante. Adicionalmente, as fichas de avaliação de qualidade dos estudos incluídos contemplam alguns estudos que não foram descritos nos resultados.
8.6	Parcial	A lista de estudos e motivos de exclusão foi apresentada, entretanto não foi apresentado um PRISMA da seleção dos estudos, o que impossibilita saber se a lista contempla o real número de estudos excluídos na íntegra.
9.3	Não	Os resultados específicos para a população de interesse (glaucoma pré-perimétrico) não são descritos no texto.
9.4	Não	Os resultados específicos para a população de interesse (glaucoma pré-perimétrico) não são descritos no texto.
10	Não	Os resultados dos estudos clínicos foram apenas descritos, não sendo apresentado um resumo que comparasse os resultados e considerasse a qualidade das evidências e a robustez da metodologia dos estudos obtidos.
11	Parcial	Uma recomendação final para o uso de OCT não foi apresentada; a conclusão apresentada foi pouco específica e detalhada, e não considerou os resultados dos estudos ou a qualidade das evidências obtidas na revisão sistemática.
12	Não	A recomendação final não foi apresentada.
13	Não	Possíveis recomendações futuras não foram descritas.
14	Não	Os contextos dos resultados dos estudos na Saúde Suplementar não foram descritos.

Anexo II: Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Estudo em análise: Exame de tomografia de coerência óptica para diagnóstico de glaucoma

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Elementos de identificação							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.				X	
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.				X	
Resumo	3	Fornece um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.		X			
Antecedentes e objetivos	4	Fornece um relato do contexto mais amplo do estudo e apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.		X			
Métodos analíticos							
População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.			X		6
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.		X			
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	X				6
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	X				7
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.			X		7

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	X				8
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	X				8
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.		X			
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.				X	
Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.	X				8
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra.				X	
Método de modelagem	16	Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise.			X		8
Métodos analíticos de apoio	17	Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.		X			
Resultados							

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.			X		8, 17
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.			X		8
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.		X			
Discussão							
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.		X			
Outros							
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.				X	
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				23

Fontes: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
3	Não	Não apresenta sumário estruturado
4	Não	É apresentado nas seções prévias do PTC do proponente
5	Parcial	O parecer é confuso quanto às características do caso-base. Descreve como população alvo pacientes com pressão intraocular > 21 mmHg e danos no nervo óptico. Em alguns trechos refere-se a esta população como pacientes com diagnóstico inicial de glaucoma e em outros como pacientes suspeitos. Não deixa clara a faixa etária considerada para o caso-base. Apesar de não citar a idade dentre as características da população alvo, ao realizar as estimativas do modelo econômico utiliza a prevalência do glaucoma em pacientes com idade superior a 60 anos a despeito do fato de que a prevalência da doença aumenta já a partir dos 40 anos de idade. Também não faz menção a características importantes da população alvo e que estão associadas à prevalência da doença como sexo, raça e presença de outras comorbidades.
6	Não	Não comenta as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.
9	Parcial	Relata e justifica o horizonte temporal que foi de 12 meses. No entanto, este horizonte pode ser insuficiente pois um paciente com resultado negativo seria elegível a repetir o exame após 12 meses, de forma que custos e benefícios poderão incorrer para além deste horizonte. Além disso, consequências da utilização da tecnologia a médio e longo prazo não foram analisadas, como, por exemplo, se a incorporação da OCT poderia afetar o uso de outras alternativas terapêuticas para o tratamento do glaucoma, como por exemplo cirurgias ou terapias a laser.
12	Não	Estão descritos nas seções iniciais do PTC
16	Parcial	A árvore de decisão apresentada para demonstrar a estrutura do modelo não é adequada para representar o cenário estudado e consequentemente não permite o cálculo correto de desfechos e custos.
17	Não	Não realizou análise de sensibilidade sob a perspectiva da saúde suplementar

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
18	Parcial	Existe uma importante limitação relacionada aos parâmetros de acurácia utilizados no modelo. No caso do diagnóstico clínico, a acurácia foi obtida a partir do estudo de Tielsch et al (1991) em que os exames que compõe o diagnóstico foram avaliados isoladamente. Neste estudo, a acurácia da combinação de exames no diagnóstico do glaucoma foi obtida por meio de regressão logística. No caso da OCT, os valores de acurácia foram obtidos a partir da revisão sistemática de Michelessi et al (1991). Dentre as limitações apontadas pelos autores, está a ausência de informação sobre exames prévios dos pacientes. Este é um ponto crítico pois a evidência padrão-ouro seriam estudos que avaliassem o uso sequencial dos testes, comparando, neste caso, o diagnóstico clínico seguido pela OCT <i>versus</i> o diagnóstico clínico. Na ausência deste tipo de evidência, os resultados de sensibilidade e especificidade foram obtidos a partir de estudos que avaliaram a OCT isoladamente, fato que tem implicação direta sobre as estimativas de acurácia. Outra limitação apontada pelos autores é o fato de a maioria dos estudos selecionados na revisão serem do tipo caso-controle o que, segundo eles, poderia superestimar os resultados de acurácia. Além disso neste estudo não há discriminação entre os diferentes graus de gravidade da doença, o que pode ser problemático visto que a acurácia tende a ser maior em casos mais graves. Finalmente, é importante ressaltar que os parâmetros de acurácia utilizados foram obtidos de estudos que investigaram a acurácia da OCT para pacientes com diagnóstico confirmado de glaucoma, e com não ara pacientes suspeitos que são a população alvo da presente demanda. Apesar destas limitações, as incertezas acerca dos parâmetros do modelo não foram avaliadas por meio de análise de sensibilidade. A análise de sensibilidade apresentada pelo proponente considerou a perspectiva da sociedade e não da saúde suplementar e, portanto, as mesmas foram desconsideradas pelos pareceristas.
19	Parcial	Encontrou custo incremental negativo e optou por não apresentar a RCEI.
20	Não	Não apresentou análise de sensibilidade sob a perspectiva da saúde suplementar
21	Parcial	Não discute as limitações dos pressupostos do modelo e de sua estrutura, assim como não discute as incertezas dos parâmetros utilizados.

Anexo III: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Estudo em análise: Exame de tomografia de coerência óptica para diagnóstico de glaucoma

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.		X			
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	X				5
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	X				5
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	X				5
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	X				5
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.			X		7
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	X				
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	X				
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).					X
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).					X

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
População-alvo							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	X				5-6
Definição de subgrupos							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.	X				5-6
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.	X				5-6
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.	X				6-7
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.	X				6-7
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).					X
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).					X
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).					X
Impacto orçamentário estimado e discussão							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.			X		5
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	X				8

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.		X			
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.		X			
Outros							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.					X
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				10

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
1	Não	Não descreve o problema de saúde na AIO porém o mesmo está descrito das seções iniciais do PTC do proponente
6	Parcial	Apresenta as cotas de mercado, porém não justifica a sua escolha. Tendo em vista que a tecnologia pleiteada já faz parte do Rol e já tem seu uso difundido para outras indicações, poderia se supor que o <i>market share</i> foi subestimado.
19	Parcial	Não justifica a escolha do método de AIO
21	Não	Não apresentou o impacto incremental total ao final do horizonte temporal de 5 anos.
22	Não	Apesar das inúmeras limitações da análise relacionadas às estimativas de custo provenientes do modelo de custo-efetividade (já discutidas na seção 5.4 do parecer e no Anexo II) e das incertezas dos parâmetros utilizados na estimação da população elegível, o proponente não faz qualquer consideração em respeito às limitações da análise.

Anexo IV – Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados AUROC (IC 95%)	Grau de recomendação/Nível da evidência (Oxford Centre for Evidence Based Medicine)
Kansal et al. ³ Revisão Sistemática de 150 estudos com metanálise Canadá	Olhos com glaucoma pré- perimétrico (n = 1.711 em 39 estudos) *Os demais grupos não são destacados aqui, por estarem fora do PICO.	Dispositivos de OCT (Cirrus, Stratus, Spectralis, RTVue e 3D-Topcon) Padrão ouro para o diagnóstico nos estudo (por exemplo, perimetria automatizada em branco sobre branco, avaliação do disco óptico ou uso combinado)	AUROC agrupada segundo dispositivo de OCT e parâmetro de imagem avaliado (RFNL ou mácula)	RNFL Médio 0,831 (IC95% 0,808 a 0,854) Inferior 0,828 (IC95% 0,801 a 0,855) Superior 0,774 (IC95% 0,740 a 0,809) Nasal 0,645 (IC95% 0,610 a 0,680) Temporal 0,667 (IC95% 0,627 a 0,707) GCC da mácula Médio 0,797, IC95% 0,768 a 0,825). Inferior 0,803 (IC95% 0,773 a 0,833) Superior 0,755 (IC95% 0,722 a 0,788) Volume de Perda Focal 0,769 (IC95% 0,722 a 0,815) Volume de Perda Global 0,824 (IC95% 0,787 a 0,862) GCIPL da mácula Médio 0,762, (IC95% 0,708 a 0,816) Inferior 0,756 (IC95% 0,690 a 0,823) Superior 0,774 (IC95% 0,739 a 0,775)	B/3A - Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >3B Recomendação B = estudos consistentes de nível 2 ou 3 ou extrapolações de estudos de nível 1
Limitações: inclusão de grande número de estudos de caso-controle, desenho de estudo que foi associado com possível superestimação da acurácia; relato heterogêneo entre os estudos sobre os parâmetros da macula, fazendo com que tivessem que ser separados para metanálise, reduzindo o tamanho da amostra e consequentemente aumentando a instabilidade das estimativas do AUROC.					

Anexo V: Análise de qualidade dos estudos incluídos

AMSTAR 2: uma ferramenta de avaliação crítica para revisões sistemáticas que incluem estudos randomizados ou não randomizados de intervenções em saúde, ou ambos.

Parâmetros	Kansal et al. ³
1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	(X) Sim () Não
2- O relatório da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	(X) Sim () Parcial () Não
3- Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	() Sim (X) Não
4- Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	(X) Sim () Parcial () Não
5- Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicado?	(X) Sim () Não
6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicado?	(X) Sim () Não
7- Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?	() Sim (X) Parcial () Não
8- Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	(X) Sim () Parcial () Não
9- Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	() Sim () Parcial () Não (X) Inclui apenas estudos observacionais
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	(X) Sim () Não
11- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	(x) Sim () Não () Sem metanálise
12- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	(x) Sim () Não () Sem metanálise
13- Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	(X) Sim () Não
14- Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	(X) Sim () Não
15- Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	(x) Sim () Não () Sem metanálise
16- Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	(X) Sim () Não

Fonte: Shea et al. 2017⁷⁷

Anexo VI: Principais estudos excluídos na seleção dos pareceristas.

Autor, ano	População (nº olhos)	Motivo de exclusão
Morejon et al. 2019⁸⁷	Normais (n=101); suspeitos de glaucoma (n=100); glaucoma de ângulo aberto (n=105).	O objetivo foi testar um algoritmo para melhorar a performance.
Xu et al. 2017⁸⁸	Normais (n=225); suspeitos de glaucoma (n=59); hipertensão ocular (n=52); glaucoma de ângulo aberto (n=367).	Estudo na população chinesa, que apresenta um perfil diferenciado
Barua et al. 2016⁸⁹	Normais (n=40); hipertensão ocular (n=40); glaucoma de ângulo aberto (n=40).	Estudo apenas na população indiana. Foco na comparação entre parâmetros. Os grupos foram avaliados com OCT e os exames convencionais no mesmo dia.
Horn et al. 2011⁹⁰	Normais (n=97); glaucoma pré-perimétrico (n=77); hipertensão ocular (n=54); glaucoma de ângulo aberto (n=102).	<i>Erlangen Glaucoma Registry</i> - registro de estudos de coorte longitudinal. Incluído em Kansal et al.
Zhang et al. 2016⁹¹	Suspeitos de glaucoma e pré-perimétrico (n=513)	Incluído em Kansal et al.
Shin et al. 2013⁹²	Suspeitos de glaucoma (n=32) e pré-perimétrico (n=30)	Incluído em Kansal et al
Medeiros et al. 2012⁹³	Normais (n=330); glaucoma pré-perimétrico (n=38); glaucoma perimétrico (n=295).	Incluído em Kansal et al
Bizios et al. 2011⁹⁴	Normais (n=125); glaucoma (n=135)	Incluído em Kansal et al
Nomoto et al. 2009⁹⁵	Normais (n=40); suspeitos de glaucoma (n=24); glaucoma de ângulo aberto (n=59).	Incluído em Kansal et al
Zhong et al. 2009⁹⁶	Normais (n=40); glaucoma pré-perimétrico (n=38).	Incluído em Kansal et al
Kanamori et al. 2005⁹⁷	Normais (n=93); suspeitos de glaucoma (n=55); hipertensão ocular (n=26); glaucoma inicial (n=67).	Estudo na população japonesa. Foca em comparar a capacidade de três técnicas em diferenciar pacientes normais daqueles com hipertensão ocular e glaucoma.
Kuang et al. 2015⁹⁸	Normais (n=75); suspeitos de glaucoma (n=75)	Publicação do estudo DIGGS: registro de estudo observacional de coorte longitudinal, prospectivo. População já considerado em Medeiros et al., incluído em Kansal et al.

