

Relatório de **recomendação**

Nº 571

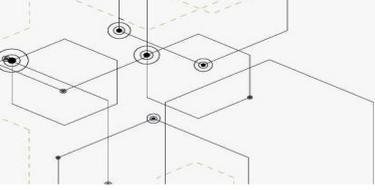
PROCEDIMENTO

Outubro de 2020

Ampliação de uso do exame de Tomografia de Coerência Óptica para confirmação diagnóstica de glaucoma

Brasília - DF

2020



2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE –
CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Análise Crítica

Thales Brendon Castano Silva

Revisão

Gustavo Luís Meffe Andreoli

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

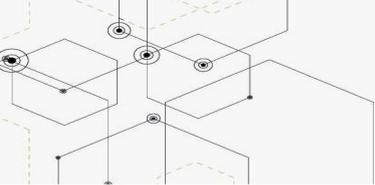
Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem metanálises	Estudos que avaliam a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

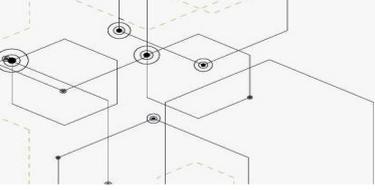
As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preço das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010



SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	6
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	6
3.	RESUMO EXECUTIVO	7
4.	INTRODUÇÃO.....	9
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	10
6.	RELEVÂNCIA DO PROBLEMA.....	11
7.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	11
7.1	Área sob a curva ROC (AROC)	17
7.2	Sensibilidade.....	17
7.3	Especificidade.....	18
7.4	Avaliação da qualidade metodológica.....	18
7.5	Qualidade geral das evidências (GRADE)	19
8.	CONSIDERAÇÕES ECONÔMICAS	22
8.1	Avaliação Econômica	22
8.2	Análise de Impacto Orçamentário	26
9.	IMPLEMENTAÇÃO	29
10.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	30
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	31
13.	CONSULTA PÚBLICA.....	31
13.1	Contribuições Técnico-científicas	31
13.2	Contribuições sobre experiência e opinião	33
13.3	Avaliação Global das contribuições	34
14.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	35
15.	REFERÊNCIAS	36
	ANEXO 1 – DOSSIÊ DO DEMANDANTE	38



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da proposta de ampliação de uso no SUS, protocolada na Conitec em 18 de janeiro de 2020 pela Sociedade Brasileira de Glaucoma, do exame de Tomografia de Coerência Óptica para confirmação diagnóstica em pacientes com suspeita de glaucoma e glaucoma pré-perimétrico, com o objetivo de melhorar a acurácia diagnóstica já recomendada no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Glaucoma publicado pelo Ministério da Saúde, incrementar a qualidade de assistência e otimizar a alocação de recursos no cuidado dos pacientes com glaucoma.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir potenciais conflitos de interesse com o tema do presente relatório técnico.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Tomografia de Coerência Óptica (OCT).

Indicação: Confirmação diagnóstica de glaucoma em pacientes suspeitos pelo aspecto do disco óptico, e/ou alterações do campo visual, e/ou pressão intraocular (PIO) elevada.

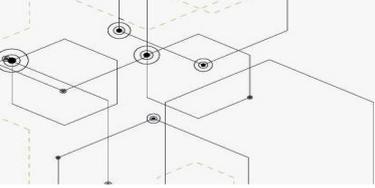
Demandante: Sociedade Brasileira de Glaucoma.

Introdução: O glaucoma é uma doença progressiva, assintomática até seus estágios avançados e cujas lesões são irreversíveis. Estimam-se que cerca de 11,2 milhões de pessoas serão acometidas com cegueira bilateral em 2020, o que torna o glaucoma a principal causa de cegueira irreversível no mundo atualmente. O diagnóstico do glaucoma recomendado no PCDT de glaucoma é realizado por exames que se baseiam nos resultados da avaliação estrutural (disco óptico) e funcional (campo visual), associado ao acompanhamento dos níveis de PIO. O exame de Tomografia de Coerência Óptica ou “Optical Coherence Tomography” (OCT) é uma tecnologia computadorizada de imagem, importante ferramenta auxiliar na avaliação dos pacientes com glaucoma, capaz de otimizar a acurácia diagnóstica da doença, particularmente nas fases iniciais, propiciando melhor qualidade da assistência aos pacientes e menor ocorrência de diagnóstico incorreto – “overdiagnosis”, com o consequente tratamento e frequência de seguimento desnecessário para indivíduos sem glaucoma, possibilitando alocação mais apropriada/racional dos recursos públicos em saúde.

Pergunta: O uso da Tomografia de Coerência Óptica melhora a acurácia do diagnóstico do glaucoma em pacientes suspeitos pelo aspecto do disco óptico, e/ou alterações do campo visual, e/ou PIO elevada?

Evidências clínicas: Foram incluídos 4 estudos, sendo 2 revisões sistemáticas (RS) e dois estudos transversais publicados após a elaboração das RS. Para o desfecho de área sob a curva ROC (AROCs), a RS mais recente apresentou resultados de AROCs entre 0.887 e 0.906 para o parâmetro da média da espessura da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) e AROCs entre 0.835 e 0.901 para os parâmetros segmentares da mácula, além disso, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os aparelhos de OCT. Para o desfecho de desempenho diagnóstico de glaucoma, a acurácia da OCT foi medida de acordo com diferentes parâmetros e a acurácia foi maximizada pela avaliação da CFNR do setor inferior. A sensibilidade do teste foi de 72% (IC 95%: 65% - 77%) e a especificidade de 93% (IC 95%: 92% - 95%). A qualidade da evidência foi classificada como baixa, devido ao alto risco de viés agregado aos estudos primários e incertezas sobre os resultados.

Avaliação econômica: O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade para quantificar o impacto da incorporação da OCT no SUS, na confirmação diagnóstica dos casos suspeitos de glaucoma primário de ângulo aberto inicial. Estimou-se que o uso do exame de OCT levaria a uma redução de custo médio de R\$ 428,78 por paciente por ano



e um aumento absoluto de 76,4% no percentual de diagnósticos corretos. O modelo possui limitações que podem afetar os resultados, como os valores de entrada subestimados e não justificados ou descritos.

Análise de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante estimou uma economia para o SUS com a ampliação de uso de OCT, entre R\$ 824 mil a R\$ 4,5 milhões ao ano, com base nos tratamentos evitados de pacientes com diagnósticos incorretos. As premissas adotadas para o cálculo da população foram consideradas não adequadas ou inconsistentes e por isso os resultados podem estar subestimados, impossibilitando sua interpretação.

Implementação: Apesar do demandante estimar uma economia de recursos totais na análise de impacto orçamentário, a realização do exame gera custos diretos de sua implementação. Levando em consideração o custo SIGTAP do procedimento e o número de pacientes ano a ano estimado pelo demandante, calculamos um custo de R\$ 4,9 milhões para o primeiro ano até R\$ 5,3 milhões no quinto ano de implementação.

Recomendações internacionais: O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomendam em suas diretrizes o uso do exame de OCT para investigação e diagnóstico de glaucoma.

Recomendação inicial da Conitec: A Conitec, em sua 89ª reunião ordinária, realizada no dia 06 de agosto de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à ampliação de uso no SUS do exame de Tomografia de Coerência Óptica para confirmação diagnóstica do glaucoma em pacientes suspeitos pelo aspecto do disco óptico, e/ou alterações do campo visual, e/ou pressão intraocular elevada.

Consulta Pública: Foram recebidas 272 contribuições, 34 pelo formulário Técnico-científico e 238 pelo formulário de Experiência e Opinião, sendo 265 (97%) concordantes com a recomendação preliminar. O tema mais citado nas contribuições diz respeito a acurácia diagnóstica do exame de OCT em detectar alterações glaucomatosas, outros temas foram “a independência da interpretação subjetiva do avaliador dos exames disponíveis”, “acurácia em diagnosticar casos precoces de glaucoma” e relatos como “Exame imprescindível para avaliação completa do paciente”.

Recomendação Final da Conitec: Os membros da Conitec presentes na 91ª reunião ordinária, no dia 08 de outubro de 2020, deliberaram por unanimidade recomendar a ampliação de uso do exame de tomografia de coerência óptica para confirmação diagnóstica de glaucoma, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Foi assinado o registro de deliberação nº 565/2020.

4. INTRODUÇÃO

O glaucoma é uma neuropatia óptica com repercussão característica no campo visual, cujo principal fator de risco é o aumento da PIO e cujo desfecho principal é a cegueira irreversível^{1,2}. Deve ser pesquisado em toda consulta oftalmológica, uma vez que 80% dos glaucomas não apresentam sintomas no início da doença; quanto mais precoce for o diagnóstico, maiores serão as chances de se evitar a perda da visão. É uma doença crônica que não tem cura, mas, na maioria dos casos pode ser controlada com tratamento adequado e contínuo.

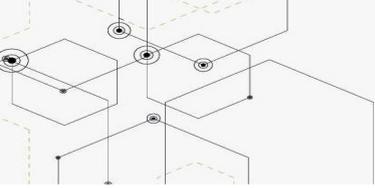
Vários fatores de risco, além da PIO aumentada, já foram identificados: idade acima de 40 anos, escavação do nervo óptico aumentada, etnia (negra para o de ângulo aberto e amarela para o de fechamento angular), história familiar, ametropia (miopia para o de ângulo aberto e hipermetropia para o de fechamento angular), pressão de perfusão ocular³.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o glaucoma é a segunda maior causa de cegueira no mundo, ficando atrás apenas da catarata. Estimou-se o número de pessoas (entre 40 e 80 anos) com glaucoma no mundo: em 2013, foi estimado em 64,3 milhões; para 2020 cerca 76,0 milhões e para 2040 aproximadamente 111,8 milhões⁴. No Brasil, a estimativa é de que 900 mil pessoas vivem com glaucoma. Além disso, estima-se que 11,9 milhões de pessoas no mundo tenham deficiência visual ou cegueira moderada ou grave devido a glaucoma⁵.

O glaucoma pode ser classificado em: glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA), glaucoma primário de ângulo fechado, glaucoma congênito e glaucoma secundário. O GPAA, forma mais comum de glaucoma, é diagnosticado por PIO superior a 21 mmHg, associada a dano no nervo óptico ou a defeito no campo visual (compatível com glaucoma) e ausência de anormalidades na câmara anterior, sistêmicas ou oculares que possam justificar o aumento da PIO. Segundo diversos estudos populacionais, a prevalência de GPAA é diretamente proporcional aos níveis de PIO. Ademais, pesquisas demonstraram que a redução pressórica retarda a progressão do dano glaucomatoso^{5,6}.

O glaucoma é caracterizado pela degeneração progressiva das células ganglionares da retina e alterações características da cabeça do nervo óptico, levando ao comprometimento irreversível da visão. Por isso, na avaliação clínica, é essencial examinar o disco óptico (documentação da cabeça do nervo óptico), a camada de fibras nervosas da retina e o campo visual, com vistas ao diagnóstico e monitoramento do glaucoma. Alterações progressivas do disco óptico e da camada de fibras nervosas são preditivos de desenvolvimento subsequente de defeitos no campo visual⁶.

A documentação fotográfica (retinografia ou estereofotografia) do disco óptico e da camada de fibras nervosas tem grande importância na suspeita de glaucoma, especialmente na avaliação de parâmetros qualitativos da doença. No entanto, sua interpretação é feita de forma subjetiva e dependente do grau de experiência do examinador. Estudos



mostram baixa concordância entre examinadores na avaliação de estereofotografias para detectar mudanças glaucomatosas do disco óptico, mas de qualquer forma, a documentação fotográfica do disco óptico continua sendo essencial na avaliação dos pacientes com suspeita e/ou diagnóstico de glaucoma^{7, 8,9}.

A OCT é uma tecnologia computadorizada de imagem que nos últimos anos tem ocupado importante papel como ferramenta auxiliar na avaliação dos pacientes suspeitos de glaucoma, por meio de medidas quantitativas das estruturas do segmento posterior do olho, comparando-as a um banco de dados normativo para auxiliar o oftalmologista/examinador na avaliação de um possível diagnóstico do glaucoma^{10, 11}.

Segundo o demandante, em um cenário clínico, o exame de OCT é solicitado para detectar glaucoma em pacientes nos quais os outros testes são inconclusivos. Assim, se o paciente já apresenta alterações típicas do glaucoma no campo visual e no disco óptico não é necessário realizar do exame de OCT para confirmar o diagnóstico.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

OCT é uma técnica de imagem óptica sem contato que utiliza a interferometria de baixa coerência para medir a luz refletida de diferentes camadas da retina e do nervo óptico. Introduzida por Huang e colaboradores, essa tecnologia se tornou bastante difundida para a avaliação dos segmentos anterior e posterior do olho^{6, 12}.

Esse procedimento foi incorporado pela Conitec em 2013, relatório de recomendação nº 23, como procedimento tomografia de coerência óptica para utilização em casos de doenças da retina.

A potencial utilidade desse instrumento para diagnóstico de glaucoma foi observada em estudos iniciais com OCT de domínio temporal (TD-OCT) que revelaram avaliações de medidas topográficas do disco óptico, da camada de fibras nervosas peripapilar (CFN PP) e da mácula^{10, 11}.

Com o avanço da tecnologia e o surgimento de OCT de domínio espectral (SD-OCT), houve melhora da resolução de imagem e da reprodutibilidade das medidas, redução do tempo para avaliação, capacidade para obter uma reconstrução tridimensional do nervo óptico e da CFN PP em poucos segundos¹³.

Recentemente houve outros dois avanços nos aparelhos de OCT, uma tecnologia chamada Swept Source (SS-OCT) com aprimoramentos na captação da imagem, maior penetração das camadas mais profundas do olho melhorando a visualização de estruturas como coróide, lâmina cribrosa, esclera e outro chamado de angiografia por OCT (OCT-A) que permite o exame não invasivo da perfusão vascular em várias camadas da retina, fornecendo o acesso quantitativo da microcirculação no nervo óptico e região peripapilar com potencial de auxiliar a avaliação de pacientes com glaucoma¹⁴,

^{15, 16}.

O dossiê do demandante (Anexo 1) discute sobre a tecnologia e resume as principais características das diferentes versões de OCT.

6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Glaucoma, publicado em 2018, recomenda que o diagnóstico do glaucoma e a determinação de sua gravidade sejam realizados através de exames que avaliem a estrutura (disco óptico) e a função (campo visual), associado aos níveis de PIO, que representa o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença⁵. Múltiplos exames precisam ser avaliados, sendo que os resultados de alguns desses exames dependem da interpretação subjetiva do seu examinador.

Segundo o demandante, casos de glaucoma inicial que ainda apresentam exames de campo visual dentro da normalidade são classificados como glaucoma pré-perimétrico. A detecção destes casos representa um desafio, visto que a suspeita levantada pelo aspecto do disco e/ou níveis elevados de PIO não são confirmadas pelos exames funcionais. Em alguns pacientes, essas limitações da interpretação dos exames tradicionais podem atrasar a confirmação diagnóstica e o consequente início do tratamento, acarretando risco de perda visual.

Essas características da doença e as limitações dos métodos diagnósticos tradicionalmente utilizados se refletem nas dificuldades na avaliação estrutural, devido à grande variabilidade da aparência do disco óptico normalmente associado a subjetividade da interpretação da fundoscopia que depende do nível de expertise do examinador na avaliação e também na avaliação funcional, que pode ser limitada pela flutuação dos resultados devido as dificuldades dos pacientes em realizar os exames de campo visual e ao aparecimento tardio dos defeitos funcionais que variam para cada paciente¹⁷.

A acurácia do diagnóstico clínico de glaucoma foi obtida a partir do estudo populacional “The Baltimore Eye Surgery” e considerando a performance diagnóstica dos critérios de PIO > 21 mmHg e escavação $\geq 0,5$ a sensibilidade foi estimada em 61% e a especificidade em 84%. A avaliação funcional consiste em um teste subjetivo, onde seus resultados dependem da compreensão e do nível de atenção do paciente. Este exame apresenta uma curva de aprendizado, na qual observa-se nitidamente uma melhora nos resultados relacionados a sensibilidade retiniana após a realização de múltiplos exames, e ainda parece haver uma evidente relação inversa da magnitude da curva de aprendizado com o nível educacional dos pacientes^{17, 18}.

Diante do apresentado, levanta-se proposta de ampliação de uso do exame de OCT para melhorar a acurácia diagnóstica do glaucoma em pacientes suspeitos, segundo recomendações do PCDT e/ou com exames inconclusivos.

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Uma revisão da literatura para identificar dados de acurácia e utilidade clínica do exame de OCT no diagnóstico de pacientes com suspeita de glaucoma e exames prévios inconclusivos, foi conduzida e apresentada pelo demandante. Foram realizadas buscas até junho de 2019 nas plataformas de buscas MEDLINE via Pubmed, Cochrane CENTRAL e LILACS, utilizando descritores, palavras-chave e termos MeSH, além de buscas complementares. Ao final da seleção do demandante, foram incluídas no dossiê 3 metanálises e 12 publicações, recuperadas na busca complementar. Todos os detalhes metodológicos adotados pelo demandante podem ser verificados no dossiê disponibilizado no Anexo 1 deste relatório.

A Secretaria-Executiva da Conitec realizou a avaliação crítica das evidências apresentadas pelo demandante e apesar de considerar adequados a pergunta PICO e os métodos utilizados para seleção dos artigos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema foi elaborada uma busca sistemática. Para realizar a busca sistemática por evidências, a Secretaria-Executiva da Conitec utilizou a pergunta de pesquisa estruturada pela estratégia PICO apresentada pelo demandante e descrita abaixo:

Tabela 1. Estratégia PICO apresentada pelo demandante.

POPULAÇÃO	Pacientes com suspeita de glaucoma: seja pelo aspecto suspeito do disco óptico, e/ou PIO elevada (>21mmHg)
INTERVENÇÃO	Tomografia de Coerência Óptica
COMPARAÇÃO	Resultados de exames de Campo Visual e/ou avaliação clínica do disco óptico
DESECHOS	Acurácia, utilidade clínica e desfechos econômicos
DESENHO DE ESTUDO	Acurácia, utilidade clínica e desfechos econômicos

Pergunta: O uso da Tomografia de Coerência Óptica melhora a acurácia do diagnóstico do glaucoma em pacientes suspeitos pelo aspecto do disco óptico, e/ou alterações do campo visual, e/ou PIO elevada?

As estratégias de busca para recuperação de publicações em plataformas de buscas foram realizadas com base nos critérios estabelecidos na pergunta PICO do demandante, utilizando o máximo de descritores e sinônimos, a fim de recuperar todas as publicações relevantes ao tema. As estratégias de buscas são descritas abaixo:

QUADRO 1. ESTRATÉGIAS DE BUSCAS ELABORADAS PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC.

Plataformas de busca	Estratégias de busca	Títulos recuperados
MEDLINE (PUBMED)	("Glaucoma"[Mesh] AND "Tomography, Optical Coherence"[Mesh]) AND ("Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR "ROC Curve"[Mesh])	605
LILACS	"GLAUCOMA" [Palavras] and "OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY" or "OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY/" [Palavras]	29
COCHRANE LIBRARY	#1 MeSH descriptor: [Glaucoma] explode all trees #2 (glaucomas):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #3 MeSH descriptor: [Tomography, Optical Coherence] explode all trees #4 (Optical Coherence Tomography):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #5 (Tomography, OCT):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #6 (Coherence Tomography, Optical):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #7 (OCT Tomography):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #8 {OR #3-#7} #9 #1 OR #2 #10#8 AND #9	309

Foram recuperados no total 943 registros nas plataformas de busca. Após a exclusão de duplicatas, permaneceram 913 publicações para a seleção por leitura dos títulos (fase 1) e resumos (fase 2). Posteriormente, aplicando os critérios de elegibilidade, permaneceram 27 publicações para leitura completa (fase 3) e ao final da leitura completa dos artigos (fase 3) foram incluídos nesta análise apenas 4 publicações, sendo que todas essas já haviam sido incluídas no dossiê do demandante.

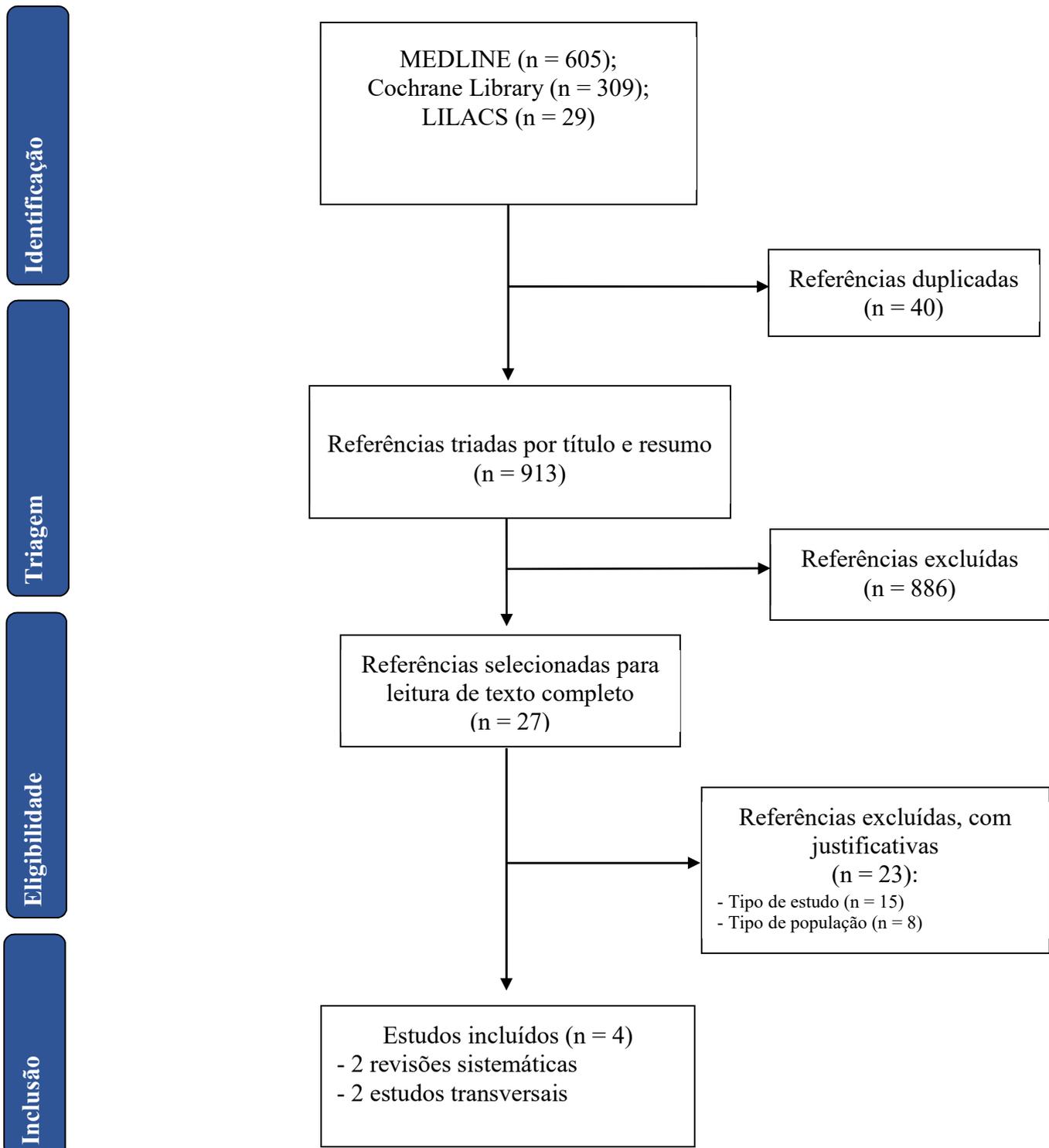


FIGURA 1. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS.

As justificativas para não inclusão de publicações que foram incluídos no dossiê do demandante seguem abaixo no Quadro 2.

QUADRO 2. JUSTIFICATIVAS DE INCLUSÃO OU EXCLUSÃO DE PUBLICAÇÕES INCLUÍDAS PELO DEMANDANTE.

Estudo	Título	Julgamento	Justificativa
Kansal V et al., 2018¹⁹	Optical Coherence Tomography for Glaucoma Diagnosis: An Evidence Based Meta-Analysis	Incluído	Atende aos critérios de seleção.
Michelessi M, et al., 2015²⁰	Optic nerve head and fibre layer imaging for diagnosing glaucoma	Incluído	Atende aos critérios de seleção.
Chen et al., 2014²¹	Meta-analysis of Stratus OCT Glaucoma Diagnostic Accuracy	Não incluído	Publicação mais atualizada já foi incluída
Wu Z, et al., 2018²²	Effectiveness of a Qualitative Approach Toward Evaluating OCT Imaging for Detecting Glaucomatous Damage	Incluído	Atende aos critérios de seleção.
Koh V, et al. 2018²³	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	Não incluído	Não atende aos critérios de seleção devido a população avaliada
Wan KH, et al. 2018²⁴	Optical Coherence Tomography Angiography Compared With Optical Coherence Tomography Macular Measurements for Detection of Glaucoma	Incluído	Atende aos critérios de seleção.
Mittal D, et al. 2018²⁵	Discriminating ability of Cirrus and RTVue optical coherence tomography in different stages of glaucoma.	Não incluído	Não atende aos critérios de seleção devido a população avaliada.

Hong EH, et al. 2018²⁶	Wide scan imaging with swept-source optical coherent tomography for glaucoma diagnosis.	Não incluído	Não atende aos critérios de seleção devido aos desfechos analisados.
Kaushik S, et al. 2018²⁷	Evaluation of macular ganglion cell analysis compared to retinal nerve fiber layer thickness for preperimetric glaucoma diagnosis.	Não incluído	Não atende aos critérios de seleção devido aos desfechos analisados.
Enders P, et al. 2019²⁸	Evaluation of two-dimensional Bruch's membrane opening minimum rim area for glaucoma diagnostics in a large patient cohort.	Não incluído	Não atende aos critérios de seleção devido aos desfechos analisados.
Di Staso S, et al. 2018²⁹	Diagnostic capability of optic nerve head rim width and retinal nerve fiber thickness in open-angle glaucoma.	Não incluído	Não atende aos critérios de seleção.
Zivkovic M, et al. 2018³⁰	Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness in Different Glaucoma Stages Measured by Optical Coherence Tomography.	Não incluído	Não atende aos critérios de seleção.
Virgili G, et al. 2018³¹	Diagnostic accuracy of optical coherence tomography for diagnosing glaucoma: secondary analyses of the GATE study.	Não incluído	Não atende aos critérios de seleção.

A descrição dos estudos foi apresentada pelo demandante no Anexo 1, apresentamos aqui os resultados. Todos os desfechos avaliados a seguir foram considerados pela Secretaria-Executiva da Conitec como clinicamente relevantes para avaliação de desempenho diagnóstico, dentre os desfechos disponíveis na literatura.

Alguns estudos avaliaram a acurácia diagnóstica do exame de OCT reportando o desfecho área abaixo da “*receiver operating characteristic curve*” (AROC). Uma AROC de 1 significa que o teste foi perfeitamente capaz de diferenciar os dois grupos comparados, enquanto uma AROC de 0,5 significa discriminação ao acaso. É importante perceber que as medidas de AROC não avaliam a capacidade do banco de dados normativo em detectar a doença, mas a capacidade das medidas obtidas pela OCT em diferenciar o grupo saudável do grupo doente.

Outros desfechos analisados foram sensibilidade e especificidade de um teste ou exame de OCT para diagnóstico de glaucoma, com diferentes características relacionadas aos resultados de imagens geradas pelo exame.

7.1 Área sob a curva ROC (AROC)

Kansal V et al., 2018¹⁹ encontraram para todos os pacientes envolvidos, valores de AROCs entre 0,887 e 0,906 para o parâmetro da média da espessura da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) e entre 0,835 e 0,901 para os parâmetros segmentares da mácula. Além disso, não foram observadas diferenças entre os aparelhos de OCT. Dentro dos parâmetros da CFNR, verificamos que o AUROC para diagnóstico de glaucoma era maior nas áreas média (0,897; IC95%: 0,887 a 0,906), superior (0,855; IC95%: 0,844 a 0,866) e inferior (0,895; IC95%: 0,886 a 0,905) nas áreas nasais (0,707; IC95%: 0,692 a 0,721) e temporal (0,742; IC95%: 0,727 a 0,757). Para as varreduras segmentares da mácula, média (0,858; IC95%: 0,835 a 0,880), inferior (0,860; IC95%: 0,840 a 0,880), temporal (supero temporal (0,825; IC95%: 0,796 a 0,854), inferotemporal (0,877; IC95%: 0,853 a 0,902)) e os parâmetros mínimos apresentaram maior AUROC para diagnóstico de glaucoma do que nasal (supero nasal (0,757; IC95%: 0,722 a 0,79)) e inferonasal (0,783; IC95%).

Wan KH, et al. 2018²⁴ observaram que as AUCs para discriminação entre olhos glaucomatosos e olhos saudáveis foram maiores para as espessuras maculares internas médias e regionais (variação de 0,81-0,93) do que as densidades médias e regionais dos vasos maculares interiores internas (variação de 0,54-0,83) (variação de $P < 0,001$ a $P \leq 0,04$) após o ajuste para idade, comprimento axial, sexo e índice de qualidade da imagem. Entre as medidas regionais, a densidade inferotemporal dos vasos maculares internos e a espessura inferotemporal dos vasos maculares apresentaram o maior desempenho diagnóstico para detecção de glaucoma e as AUCs foram de 0,83 (IC95%, 0,73-0,90) e 0,93 (IC95%, 0,86-0,97), respectivamente (diferença de 0,11, IC 95%, 0,03 a 0,23; $P = 0,01$)

7.2 Sensibilidade

Michelessi M, et al., 2015²⁰ observaram que os parâmetros com melhor acurácia diagnóstica foram a espessura média da CFNR no setor inferior com sensibilidade de 72% (IC95%: 65% a 77%) e o parâmetro topográfico razão escavação/disco vertical com sensibilidade de 72% (IC95%: 60% a 81%). Uma menor sensibilidade foi estimada para a detecção de casos mais leves de glaucoma (MD melhor que -6 Db, 65 estudos, 9720 pacientes: 0,64; IC95% 0,60 a 0,69), em comparação com casos mais graves de glaucoma (MD - 6 Db ou pior: 49 estudos, 7.598 pacientes: 0,79; IC95% 0,74 a 0,83) com a mesma especificidade (0,93, IC95% 0,92 a 0,94 e, respectivamente, 0,94; IC95% 0,93 a 0,95; $P < 0,0001$ para a diferença em razão de chances de diagnóstico relativo).

Wu Z, et al., 2018²² observaram uma sensibilidade com o parâmetro da espessura da medida global da CFNR peripapilar e para análise qualitativa de 86,5% e 95,5% respectivamente, a uma especificidade fixa de 95%.

Wan KH, et al. 2018²⁴ observaram que com 90% de especificidade, a sensibilidade foi de 77,0% (IC 95%: 59,6% a 91,7%) para a espessura macular interna média e 47,8% (IC 95%: 16,2% a 64,0%) para a densidade média dos vasos

maculares internos (diferença 29,2%; IC95%: 11,5% a 64,6%; P = 0,02). E também com 90% de especificidade, a espessura macular interna inferotemporal apresentou sensibilidade mais alta (81,4%; IC 95%: 67,2% a 88,1%) para detecção de glaucoma do que a densidade inferotemporal do vaso macular interno (60,2%; IC 95%: 39,5% a 73,1%) (diferença 21,2%; IC95%: 14,1% a 54,0%; P = 0,008)

7.3 Especificidade

Michelessi M, et al., 2015²⁰ observaram que os parâmetros com melhor acurácia diagnóstica foram a espessura média da CFNR no setor inferior com especificidade de 93% (IC95%: 92% a 95%) o parâmetro topográfico razão escavação/disco vertical com especificidade de 0,94 (IC95%: 92% a 95%).

7.4 Avaliação da qualidade metodológica

Avaliação da qualidade das RS'S foi realizada utilizando a ferramenta AMSTAR³² e foram avaliadas como alto risco de viés, ou seja, qualidade metodológica criticamente baixa.

QUADRO 3. AVALIAÇÃO AMSTAR DOS ESTUDOS DE REVISÃO SISTEMÁTICA INCLUÍDOS NA ANÁLISE.

CRITÉRIOS AMSTAR 2	ESTUDOS	
	Kansal V et al., 2018	Michelessi M, et al., 2015
1. A perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	SIM	SIM
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e justificou algum desvio significativo do protocolo?	NÃO	PARCIALMENTE
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão?	SIM	SIM
4. Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de busca na literatura?	PARCIALMENTE	PARCIALMENTE
5. Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicado?	SIM	SIM
6. Os autores da revisão executaram a extração de dados em duplicado?	NÃO	SIM
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	NÃO	NÃO
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	SIM	SIM
9. Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	NÃO	NÃO
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	NÃO	NÃO

11. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	SIM	SIM
12. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial da qualidade metodológica dos estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	SIM	NÃO
13. Os autores da revisão foram responsáveis pela análise da qualidade metodológica dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	SIM	SIM
14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória para a discussão de alguma heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	NÃO	SIM
15. Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	SIM	NÃO
16. Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido pela realização da revisão?	SIM	SIM

S = SIM, N = NÃO, P = PARCIALMENTE SIM.

7.5 Qualidade geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada por meio da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) e os desfechos foram retirados dos dois estudos de RS's incluídos neste relatório (Tabela 2).

Todos os desfechos tiveram a qualidade da evidência julgada como baixa, por conta do alto risco de viés relacionado à mensuração do desfecho, inconsistência das estimativas de efeito (Tabela 2). É importante ressaltar que os estudos incluídos nas RS's avaliaram a capacidade de diferenciar controles saudáveis de pacientes com glaucoma confirmado, o que não reflete a prática clínica real, onde muitos pacientes não são diferenciados. Outra limitação dos estudos foi a inclusão de estudos de caso-controle, que devido ao seu desenho de estudo pode superestimar os resultados de precisão diagnóstica.

Tabela 2. Qualidade das evidências (GRADE).

Avaliação da qualidade							Impacto	Qualidade	Importância
Nº de estudos	Delineamento dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Área sob a curva ROC

1	Transversais	grave	grave	não grave	não grave	nenhum	Áreas sob a curva ROC (AROCs) entre 0.887 e 0.906 para o parâmetro da média da espessura da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) e AROCs entre 0.835 e 0.902 para os parâmetros segmentares da mácula.	BAIXA ⊕⊕○○	CRÍTICO
---	--------------	-------	-------	-----------	-----------	--------	--	---------------	---------

Sensibilidade

1	Caso-controle	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Para sensibilidade diagnóstica no parâmetro espessura média da CFNR no setor inferior foi observado um valor de 0,72 (0,60 – 0,81)	BAIXA ⊕⊕○○	CRÍTICO
---	---------------	-------	-----------	-----------	-----------	--------	--	---------------	---------

							enquanto no parâmetro topográfico razão escavação/disco vertical 0,72, (0,60 - 0,81).		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

Especificidade

1	Caso-controle	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Para especificidade diagnóstica no parâmetro espessura média da CFNR no setor inferior foi observado um valor de 0,93 (0,92 a 0,95) enquanto no parâmetro topográfico razão escavação/disco vertical 0,94 (0,92 a 0,95).	BAIXA ⊕⊕○○	CRÍTICO
---	---------------	-------	-----------	-----------	-----------	--------	--	---------------	---------

8 CONSIDERAÇÕES ECONÔMICAS

8.1 Avaliação Econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade do exame OCT para confirmação diagnóstica dos casos suspeitos de glaucoma primário de ângulo aberto inicial na perspectiva do SUS. Foi adotado um horizonte temporal de 12 meses, devido ao alto risco de desenvolvimento de glaucoma e necessidade de avaliação anual.

A população incluída na análise foi de pacientes alvo para realização do exame e com critérios estabelecidos para diagnóstico inicial de glaucoma: pressão intraocular > 21 mmHg e discos ópticos com relação escavação/disco $\geq 0,5$ e $< 0,9$; assimetria da relação escavação/disco entre os olhos $> 0,2$; afinamentos localizados do anel neural.

O comparador foi a conduta diagnóstica atualmente recomendada pelo PCDT do Ministério da Saúde, e no caso específico dessa avaliação, adotou-se que os pacientes teriam realizados os exames e teriam ainda os resultados de PIO elevada e dano ao nervo ótico, sem perda do campo visual.

Foram considerados apenas os custos diretos como consultas para diagnóstico e acompanhamento de pacientes com glaucoma, exames tradicionais já incorporados ao SUS e tratamento medicamentoso para pacientes com diagnóstico confirmado de glaucoma. Foi considerado o preço proposto pelo demandante para ampliação de uso do procedimento exame de OCT de R\$ 85,00, valor calculado levando em consideração fatores levantados pela demandante e não o valor SIGTAP estabelecido pelo Ministério da Saúde.

Uma estrutura de árvore de decisão foi desenvolvida, em que os pacientes iniciam a análise já tendo recebido um diagnóstico de glaucoma com base nos critérios previamente estabelecidos. Parte desses pacientes realmente possuem o diagnóstico de glaucoma e serão corretamente tratados, mas parte é falso positivo e receberá tratamento desnecessário. No outro braço do modelo todos os pacientes seriam avaliados com a realização do exame de OCT, e só os pacientes positivos receberiam tratamento medicamentoso (Figura 2).

Ainda assim, teríamos na análise pacientes com resultados falso positivos e falso negativos, e esses percentuais foram calculados com base na prevalência de glaucoma entre os casos suspeitos e na sensibilidade diagnóstica do exame.

A cada 12 meses os pacientes negativos ou falso negativos voltam a rotina de acompanhamento devido ao alto risco de desenvolvimento de glaucoma e por isso seriam elegíveis novamente a realizar o exame OCT. Segundo o demandante não foi possível estimar qual o percentual de pacientes que retornarão anualmente para o acompanhamento e manterão os resultados de alterações e por isso optou-se por restringir a análise ao período de 12 meses.

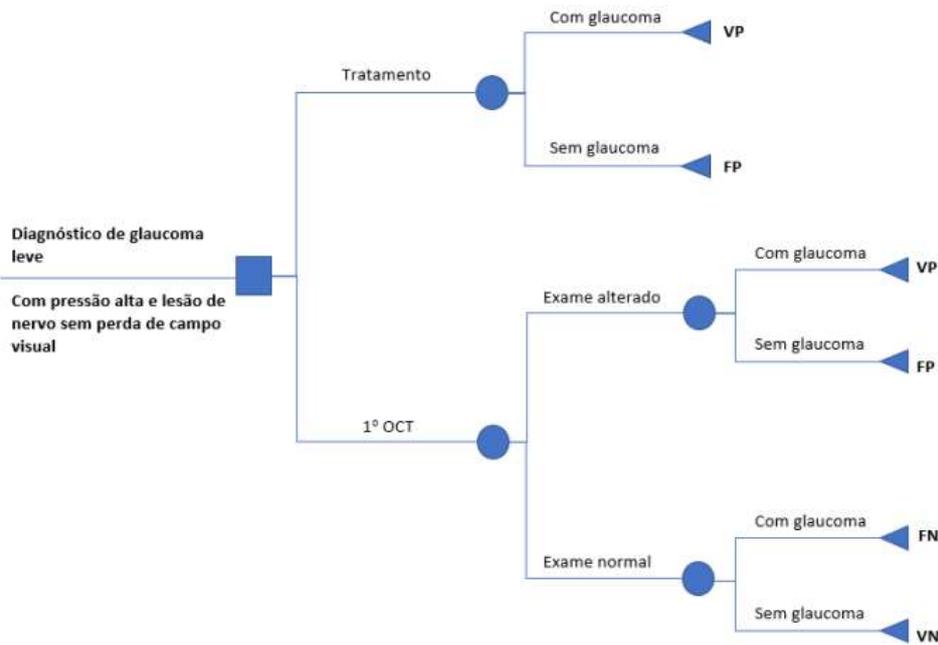


Figura 2. Estrutura do modelo de árvore de decisão apresentado.

VP = verdadeiro positivo; FP = falso positivo; FN = falso negativo; VN = verdadeiro negativo

A acurácia diagnóstica dos métodos foi descrita pela especificidade e sensibilidade reportadas nos estudos.

Tabela 3. Parâmetros de acurácia considerados no modelo econômico

Método diagnóstico	Sensibilidade	Especificidade
Diagnóstico clínico (PIO e dano ao nervo ótico)	61%	84%
OCT	72%	93%

Fonte: Dossiê do demandante.

Os resultados projetados de casos verdadeiros e falsos positivo e negativo com base no diagnóstico clínico atual e proposto com OCT estão detalhados no Anexo 1.

Com relação aos custos, no cenário atual, todos os pacientes diagnosticados com glaucoma recebem tratamento, já no cenário de ampliação de uso, somente os pacientes com resultado da OCT positivo iniciariam o tratamento e seriam acompanhados a cada 6 meses. Os valores de consultas e exames e os custos de tratamento medicamentoso foram obtidos do SIGTAP e do DATASUS segundo o demandante e podem ser verificados no Anexo 1.

Resultados

A ampliação de uso do exame de OCT levaria a uma redução de custo médio de R\$ 428,78 por paciente por ano sob a perspectiva do SUS, em função de exames e tratamentos desnecessários evitados.

TABELA 4. RESULTADOS DE CUSTO-EFETIVIDADE – PERSPECTIVA DO SUS

Custos	Cenário Atual	Cenário Ampliação de uso	Incremental
OCT	R\$0,00	R\$85,00	R\$85,00
Outros exames e consultas	R\$124,84	R\$89,18	-R\$35,66
Medicamentos	R\$568,71	R\$90,60	-R\$478,11
Custo total por paciente	R\$693,55	R\$264,77	-R\$428,78
% diagnósticos corretos	13,7%	90,1%	76,4%

O demandante realizou análises de sensibilidade univariada e probabilísticas, os detalhes podem ser vistos no Anexo 1. Na análise de sensibilidade univariada, os parâmetros com maior impacto sobre os resultados da análise foram a especificidade do diagnóstico clínico atual, o custo do tratamento do glaucoma, a especificidade da OCT e o custo da OCT. Na análise de sensibilidade probabilística foram aplicadas distribuições de probabilidades aos parâmetros e 100% das interações (n= 1.000) permaneceram no quadrante que representa economia de recursos e maior percentual de casos com diagnóstico correto a favor da OCT.

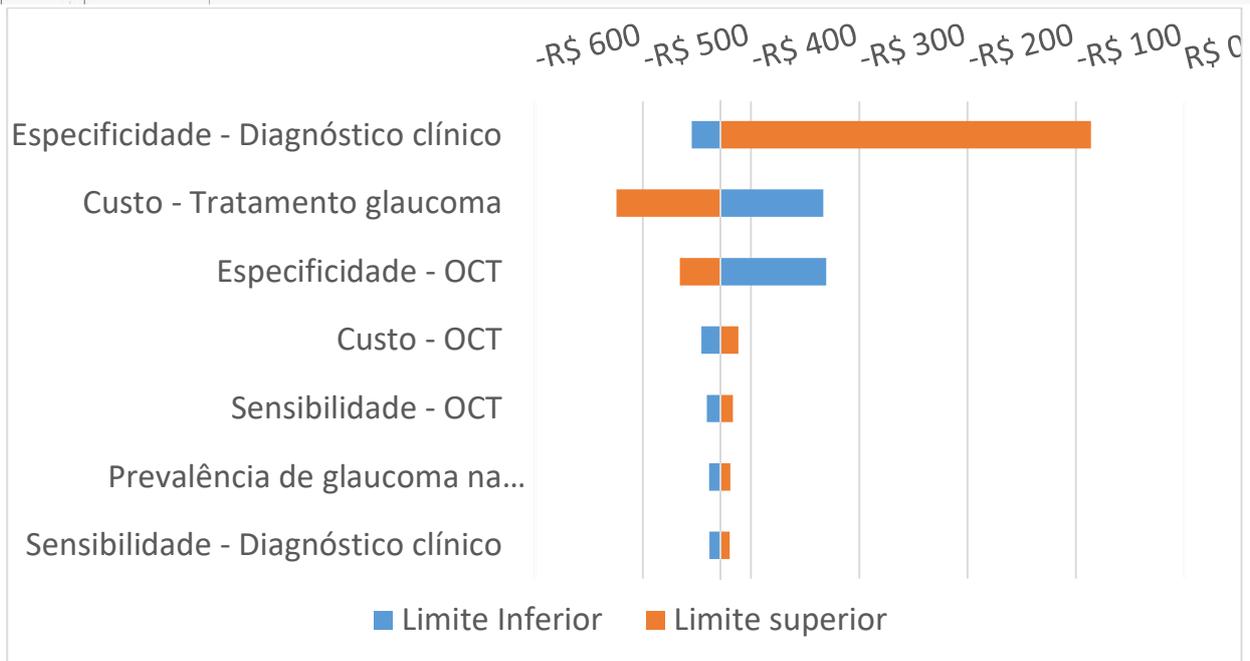


FIGURA 3. DIAGRAMA DE TORNADO, AVALIANDO A INFLUÊNCIA DAS VARIÁVEIS DE PROBABILIDADE E CUSTO.

As características do estudo elaborado pelo demandante estão resumidas no quadro abaixo:

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade	Adequado
2. Tecnologia/intervenção	OCT	Adequado
3. Comparador	Conduta diagnóstica recomendada no PCDT	Adequado
4. População-alvo	Pacientes adultos com pressão intraocular > 21 mmHg e discos ópticos com relação escavação/disco $\geq 0,5$ e < 0,9; assimetria da relação escavação/disco entre os olhos > 0,2; afinamentos localizados do anel neural.	Adequado
5. Desfecho	Desempenho diagnóstico	Adequado
6. Horizonte temporal	12 meses	Embora as diretrizes do MS recomendem análises com horizonte <i>lifetime</i> , a escolha do horizonte temporal só foi justificada devido ao alto risco de desenvolvimento de glaucoma e necessidade de avaliação anual.
7. Duração de cada ciclo		Adequado
8. Taxa de desconto	5% ao ano	Adequado
9. Perspectiva	SUS	Adequado
10. Modelo	Árvore de decisão	Adequado
11. Tipos de custos	Diretos	Adequado
12. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	Não foi descrito quais os tratamentos e doses incluídas nos custos imputados no modelo.	Inconsistente

13. Busca por evidência	Revisão da literatura elaborada pelo demandante	Inconsistente devido ao baixo rigor metodológico.
14. Origem dos dados econômicos	SIGTAP e do DATASUS.	Adequado
15. Origem dos dados de efetividade	RS	Adequado
16. Análise de sensibilidade	Univariada e probabilística	Adequado

Limitações

A média do valor reembolsado por APAC para pacientes com glaucoma no SUS está subestimado e não representa os reais custos relacionados ao valor SIGTAP para o procedimento de OCT e ao tratamento medicamentoso dos pacientes glaucomatosos, já que há diversos valores aprovados e linhas de tratamento.

O valor utilizado e proposto pelo demandante para o exame de OCT (R\$ 85,00) está superestimado em relação ao valor do procedimento na tabela SIGTAP, o que significa que o reembolso atualmente praticado possui um valor menor do que o valor proposto pelo demandante na análise.

Segundo o demandante, não foi possível estimar qual o percentual de pacientes que retornarão anualmente para o acompanhamento e manterão os resultados de alterações, assumiu-se um período não justificado de 12 meses.

Foram utilizados valores de entrada para “Outros exames e consultas” e “Medicamentos”, na Tabela 14 do dossiê do demandante, mas nenhuma descrição sobre o que significam esses valores foi apresentada. A falta de clareza dos dados dessa tabela impacta nos resultados e com essas limitações a interpretação fica comprometida.

8.2 Análise de Impacto Orçamentário

O demandante encaminhou um modelo de impacto orçamentário com o objetivo de analisar o impacto da ampliação de uso no SUS do exame de OCT, ao longo de 5 anos, para confirmação diagnóstica de glaucoma, na perspectiva do SUS. Após a análise crítica do modelo encaminhado, considerou-se possuir um racional adequado e coerente com a perspectiva do SUS, contudo, com pontos críticos a serem revisados. Um resumo do impacto revisado é apresentado a seguir. O modelo original pode ser consultado no Anexo 1.

População

A análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante, considerou para o cálculo da população pacientes adultos com 60 anos ou mais de idade, exclusivamente cobertos pelo SUS. Uma estimativa epidemiológica foi apresentada e projetada para um horizonte temporal de 5 anos.

Tabela 5. Cálculo da população prevalente com glaucoma primário de ângulo

Parâmetros	Valor (2019)	Fonte
População Brasileira ≥ 60 anos	29.095.075	IBGE 2018
Beneficiários ANS ≥ 60 anos	6.571.897	ANS jun./2019
População exclusivamente coberta pelo SUS ≥ 60 anos	22.523.178	Calculado
Prevalência de glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA)	4,01%	Sakata et al., 2007
Casos prevalentes de GPAA	903.179	Calculado
% glaucoma leve	56,20%	Sakata et al., 2007
Casos prevalentes de GPAA leve	507.587	Calculado

Fonte: Dossiê do demandante.

Subtraindo-se o número de casos prevalentes da doença em um ano em relação aos casos prevalentes no ano anterior, chegou-se a uma estimativa do número de casos incidentes. Ainda para estimativa de casos suspeitos a serem submetidos a avaliação diagnóstica, o demandante considerou a opinião de especialistas e considerou que para cada caso diagnosticado com GPAA leve, seriam esperados 3 casos suspeitos.

Tabela 6. Projeção da população com GPAA leve no SUS

Parâmetros	2020	2021	2022	2023	2024
Crescimento da população Brasileira ≥ 60 anos	3,79%	3,75%	3,71%	3,65%	3,56%
Casos prevalentes de GPAA leve a moderado	526.812	546.581	566.880	587.574	608.496
Casos incidentes de GPAA leve a moderado	19.225	19.769	20.695	20.695	20.921
Casos suspeitos / diagnosticados	3	3	3	3	3
Casos elegíveis à investigação diagnóstica	57.676	59.307	60.896	62.084	62.764

Fonte: Dossiê do demandante.

Custos

Os custos do cenário base consideraram os valores de consultas, exames de acompanhamento de pacientes, tratamento medicamentoso com colírios disponibilizados pelo SUS para os pacientes com diagnóstico confirmado de glaucoma e para o cenário de ampliação de uso o valor adicional de reembolso do procedimento OCT.

Foi calculada uma média do valor reembolsado por APAC para tratamento, acompanhamento e exames de pacientes com glaucoma no SUS. Os detalhes dos valores de entrada utilizados no modelo podem ser verificados no Anexo 1.

Tabela 7. Custos médios anuais por paciente

Resultados	Padrão	OCT	Incremental
Custo anual por paciente	R\$693,55	R\$264,77	-R\$428,78

Fonte: Dossiê do demandante.

Foi considerado na análise uma participação de mercado em que 10%, 20%, 30%, 40% e 50% da população elegível utilizaria a OCT para confirmação do diagnóstico de casos suspeitos de GPAA leve, do primeiro ao quinto ano.

Resultados

A estimativa de impacto orçamentário da possível ampliação de uso do exame de OCT para diagnóstico de GPAA estimou uma economia anual, que variou entre R\$ 824 mil a R\$ 4,5 milhões, no primeiro e quinto ano respectivamente.

Tabela 8. Resultados da análise de impacto orçamentário

Cenário	2019	2020	2021	2022	2023
Cenário referência	R\$13.333.711	R\$13.710.684	R\$14.078.171	R\$14.352.722	R\$14.352.722
Cenário projetado	R\$12.509.376	R\$12.509.376	R\$11.467.090	R\$10.803.385	R\$10.024.782
OCT	R\$509.036	R\$1.046.855	R\$1.612.370	R\$2.191.752	R\$2.769.731
Diagnóstico clínico	R\$12.000.340	R\$10.968.547	R\$9.854.720	R\$8.611.633	R\$7.255.050
Incremental	-R\$824.335	-R\$1.695.282	-R\$2.611.081	-R\$3.549.336	-R\$4.485.319

Fonte: Dossiê do demandante.

Limitações:

As premissas utilizadas para a estimativa da população são inadequadas, o demandante subtraiu os beneficiários do sistema suplementar de saúde, sendo que o exame de OCT para glaucoma, apesar de incorporado pela ANS, não está sob obrigatoriedade de disponibilização pelos planos de saúde. Além disso todos os residentes no Brasil possuem direito de acesso as tecnologias em saúde incorporadas no SUS desde que tenham indicação ou sejam referenciados.

Além disso considerou que apenas pacientes com GPAA leve seriam elegíveis a atendimento no SUS, não incluindo outros tipos de glaucoma.

Existe ainda uma grande incerteza nas prevalências e nos valores de entrada sobre a população elegível utilizada no cálculo epidemiológico da população devido a utilização de estimativas de estudos e opinião de especialistas.

Apesar de adotar uma difusão gradativa de mercado, considerar que apenas 10% da população teria acesso e seria beneficiada da tecnologia no primeiro ano e 50% no quinto ano de ampliação de uso subestima a capacidade do sistema e as possibilidades de acesso à tecnologia.

A economia estimada no cálculo refere-se a diferença entre os custos do cenário referência ou atual, onde pacientes são diagnosticados e tratados erroneamente e o cenário projetado, com a ampliação de uso e maiores percentuais de diagnósticos corretos, menos pacientes exonerariam o SUS com tratamentos desnecessários. Essa economia leva em consideração o contexto global da doença e não reflete os recursos de reembolso do exame de OCT necessários para sua implementação.

Considerando-se as limitações nos cálculos de impacto orçamentário apresentado pelo demandante, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja subestimado.

9 IMPLEMENTAÇÃO

Com o objetivo de estimar os recursos necessários para a possível implementação da ampliação de uso do exame OCT para confirmação diagnóstica de glaucoma em pacientes suspeitos, adotamos para o cálculo da população o mesmo raciocínio utilizado pelo demandante na análise de impacto orçamentário e o preço proposto para ampliação de uso de R\$ 85,00.

Parâmetros	2020	2021	2022	2023	2024
Casos elegíveis à investigação diagnóstica	57.676	59.307	60.896	62.084	62.764
Preço proposto para ampliação de uso do procedimento de OCT	R\$ 85,00				
Valor estimado para implementação (milhões)	R\$ 4.902.460,00	R\$ 5.041.095	R\$ 5.176.160	R\$ 5.277.140	R\$ 5.334.940

A estimativa de recursos para implementação da possível ampliação de uso da OCT para diagnóstico de GPAA estimou para o primeiro ano um valor de R\$4,9 milhões até R\$5,3 milhões no quinto ano de implementação.

10 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca por avaliações sobre o uso de OCT para diagnóstico de glaucoma por outras agências de ATS. Como resultado, foi encontrado que o NICE e CADTH recomendam em suas diretrizes o uso de OCT para investigação e diagnóstico de glaucoma.

Não foram encontradas avaliações nos órgãos SMC (Scottish Medicines Consortium – Escócia), *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/Austrália) e All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG/País de Gales).

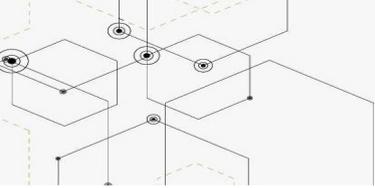
11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em todos os desfechos analisados pelos quatro estudos incluídos, o desempenho diagnóstico da OCT para glaucoma evidencia a possibilidade de otimizar a acurácia diagnóstica do glaucoma, quando associado aos exames tradicionais. No desfecho de AROC, os resultados demonstram robustez do teste em diferenciar olhos glaucomatosos de olhos saudáveis. A sensibilidade do teste foi de 72% (IC 95%: 65% - 77%) e a especificidade de 93% (IC 95%: 92% - 95%). A qualidade da evidência foi classificada como baixa, devido ao alto risco de viés agregado aos estudos primários e incertezas sobre os resultados.

Por meio da avaliação econômica, observou-se que o uso da OCT levaria a uma redução de custo médio de R\$ 428,78 por paciente por ano sob a perspectiva do SUS, em função de exames e tratamentos desnecessários evitados e um aumento absoluto de 76,4% no percentual de diagnósticos corretos. O modelo apresentado não foi claro em descrever ou justificar todas as premissas utilizadas e, portanto, seus resultados devem ser interpretados com cautela.

Ao estimar o impacto orçamentário, o demandante calculou uma economia para o SUS que varia de 824 mil no primeiro ano a R\$ 4,5 milhões no quinto ano de ampliação de uso do exame de OCT, mas as limitações apresentadas na análise quanto a estimativa da população elegível, dificulta a interpretação dos resultados apresentados, podendo o cálculo estar subestimado.

A estimativa de recursos para implementação da possível ampliação de uso da OCT para diagnóstico de GPAA, que considera o valor de reembolso proposto para o procedimento, estimou para o primeiro ano um valor de R\$4,9 milhões até R\$5,3 milhões no quinto ano de implementação.



O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomendam em suas diretrizes o uso de OCT para investigação e diagnóstico de glaucoma.

12 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, a Conitec, em sua 89ª reunião ordinária, realizada no dia 06 de agosto de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à ampliação de uso no SUS do exame de Tomografia de Coerência Óptica para confirmação diagnóstica do glaucoma em pacientes suspeitos pelo aspecto do disco óptico, e/ou alterações do campo visual, e/ou pressão intraocular elevada.

13 CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 46, referente à recomendação inicial da Conitec favorável à ampliação de uso, no SUS, do exame de OCT para confirmação diagnóstica do glaucoma em pacientes suspeitos pelo aspecto do disco óptico, e/ou alterações do campo visual, e/ou pressão intraocular elevada, ficou disponível para contribuições no período de 01 a 21 de setembro de 2020.

Ao todo, foram recebidas 272 contribuições, sendo 238 do formulário “experiência ou opinião” e 34 do formulário “técnico-científico”. O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e, a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da Conitec, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e, a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições.

13.1 Contribuições Técnico-científicas

Foram recebidas 34 contribuições técnico-científicas, sendo que 15 não puderam ser analisadas por não apresentarem nenhum conteúdo ou comentário. Todas as contribuições são concordantes com a recomendação

preliminar. Nenhuma nova evidência foi anexada ou enviada para análise, dois anexos foram enviados nas contribuições por profissionais de saúde, um dele era o documento de Diretrizes para utilização do OCT para glaucoma publicado pela Sociedade Brasileira de Glaucoma.

Perfil dos participantes

Em relação ao perfil dos participantes, todas as contribuições (100%) foram enviadas por pessoas físicas, dos quais 4 se declararam como pacientes e 30 como profissional de saúde. Não foi recebida nenhuma contribuição técnico-científica de pessoa jurídica.

O gênero masculino foi o responsável por 25 (74%) das contribuições, em 27 (79%) havia declaração de cor ou etnia branco, seguido por pardo com 4 (12%) e preto 2 (6%). Em 30 (88%) das contribuições a faixa etária dos contribuintes enquadra entre 25 e 59 anos, seguido por 4 (12%) contribuições de pessoas com 60 anos ou mais.

A maioria dos contribuintes, 25 (74%) ficou sabendo da consulta pública por amigos, colegas ou profissionais de trabalho. As contribuições são oriundas de todas as regiões do Brasil, mas a maioria 17 (50%) foram enviadas da região sudeste, seguindo pelas regiões centro-oeste com 8 (24%) e sul com 6 (18%).

Temas abordados

A maioria das contribuições relatavam sobre a necessidade da realização do exame de OCT para melhorar acurácia diagnóstica do glaucoma, principalmente os precoces ou com poucas manifestações, além disso muitas contribuições reafirmavam sobre as evidências científicas apresentadas pela Sociedade Brasileira de Glaucoma no dossiê encaminhado com a proposta de ampliação de uso do OCT.

Exemplo de contribuições

- **Profissional de saúde**

“A ampliação do uso do OCT e glaucoma reflete um movimento científico mundial, que ajudará pacientes a serem diagnosticados mais precocemente com glaucoma, evitando a principal causa de cegueira irreversível no mundo.”

“O OCT consegue diagnosticar glaucoma no início, diferentemente do campo visual que só diagnostica após perda de 30% de células. Além do mais, com o nível educacional baixo da nossa sociedade brasileira, é importante que tenhamos um exame que dependa menos da subjetividade do paciente como o OCT. O campo visual depende de uma colaboração do paciente o que se exige um nível de concentração e entendimento que nem sempre conseguimos nos nossos idosos ou mesmo adultos.”

“A perda de visão em Glaucoma é irreversível, e a avaliação da camada de fibras nervosas feita pelo OCT é uma das armas mais confiáveis para o diagnóstico precoce, sendo em vários casos um dos únicos exames que detecta a perda de fibras nervosas, antes da perda de campo visual. Por ser uma doença em que a perda de visão é irreversível, se um médico do SUS, não dispõe de dados para um diagnóstico conclusivo, este médico tende a medicar com remédios que são na sua maioria, caros. É muito comum nós em consultórios privados, com todos os exames disponíveis, detectarmos casos de tratamento desnecessário, para pacientes que geralmente são carentes.”

13.2 Contribuições sobre experiência e opinião

Das 238 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, 28 não puderam ser analisadas por não conter nenhum comentário ou informação. Sobre a opinião em relação a recomendação preliminar, 231 (97%) das contribuições foram concordantes, 1 (0%) não concordam e não discordam e 6 (3%) discordaram.

Perfil dos participantes

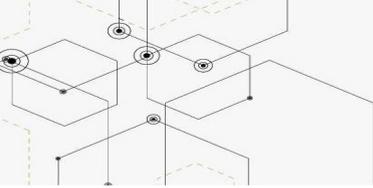
Em relação ao perfil dos participantes, 235 contribuições (99%) foram enviadas por pessoas físicas, dos quais 184 se declararam como profissional de saúde, 20 como familiar, amigo ou cuidador de pacientes, 18 como interessado no tema e apenas 13 como pacientes. Foram recebidas apenas 3 contribuições de experiência ou opinião de pessoa jurídica.

O gênero masculino foi o responsável por 108 (46%) das contribuições, em 181 (77%) havia declaração de cor ou etnia branco, seguido por pardo com 41 (17%) e amarelo 12 (5%). Em 204 (86%) das contribuições a faixa etária dos contribuintes enquadra entre 25 e 59 anos, seguido por 22 (9%) contribuições de pessoas com 60 anos ou mais.

A maioria dos contribuintes, 138 (58%) ficou sabendo da consulta pública por amigos, colegas ou profissionais de trabalho ou por redes sociais 49 (21%). As contribuições são oriundas de todas as regiões do Brasil, mas a maioria 127 (53%) foram enviadas da região sudeste, seguindo pelas regiões sul com 43 (18%) e nordeste com 37 (16%).

Pontos Positivos sobre uso do OCT descritos nas contribuições:

1. O exame de OCT permite a avaliação da camada de fibras nervosas da retina e da mácula possibilitando o diagnóstico nas fases iniciais da doença.
2. O exame de OCR pode atuar na avaliação longitudinal da doença (acompanhamento de progressão).
3. Redução para o SUS dos custos de tratamento.
4. Delimita casos limítrofes e ajuda na tomada de decisão clínica de tratamento de glaucoma inicial.

**Pontos Negativos:**

1. Leve desconforto devido a dilatação temporária da pupila.
2. Operador dependente (segmentação das estruturas do OCT deve ser realizada corretamente). Banco de dados não engloba algumas variantes como alto míope por exemplo.
3. Alto custo

Exemplo de Contribuição:

- **Profissional de Saúde**

Qual sua opinião sobre a recomendação preliminar da CONITEC?

- “Concordo, Vários estudos muito bem desenhados e executados já mostraram que a Tomografia de Coerência Óptica (OCT) é capaz de diagnosticar o glaucoma e detectar sua progressão até anos antes dos demais métodos diagnósticos. Dessa maneira, é ferramenta imprescindível para o diagnóstico precoce e também da avaliação longitudinal do glaucoma, doença que é a principal causa de cegueira irreversível no mundo.”

Você já teve alguma experiência com o(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) em avaliação?

- Sim, como profissional de saúde, Qual: Com o OCT., Positivo: Diagnóstico precoce do glaucoma e também na avaliação longitudinal da doença (detecção de progressão)., Negativo: Tecnologia não disponível à toda população por não estar no rol de procedimentos para o glaucoma ou suspeitos de glaucoma.

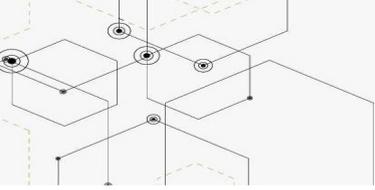
Você já teve alguma experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para esta doença?

- Campimetria computadorizada, biomicroscopia de fundo, retinografia, foto estéreo da papila, gonioscopia, paquimetria. São exames complementares importantes no diagnóstico e no acompanhamento do glaucoma. A tomografia de coerência óptica é o exame que nos permite fazer o diagnóstico precoce.

13.3 Avaliação Global das contribuições

Foram recebidas 272 contribuições, sendo 34 pelo formulário Técnico-científico e 238 pelo formulário de Experiência e Opinião. Contribuições concordantes com a recomendação preliminar somaram 265 (98%). O tema mais citado nas contribuições diz respeito a necessidade de médica da realização do exame de OCT para esclarecimento diagnóstico do glaucoma, principalmente para os casos iniciais.

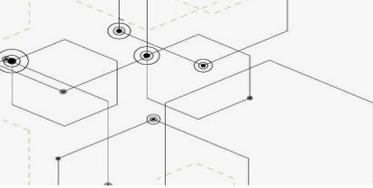
Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, foi ratificada a recomendação inicial favorável à ampliação de uso do exame de OCT para esclarecimento diagnóstico de glaucoma.



14 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Foram discutidas e consideradas pelo plenário da Conitec a necessidade de ampliação de uso do exame de OCT para esclarecimento diagnóstico de glaucoma em pacientes suspeitos de glaucoma com algumas características determinadas em PCDT do Ministério da Saúde, sua acurácia e os possíveis custos de implementação da tecnologia, assim como a possibilidade de economia de recursos indiretos (menos consultas, menos tratamentos, menos complicações) para o SUS.

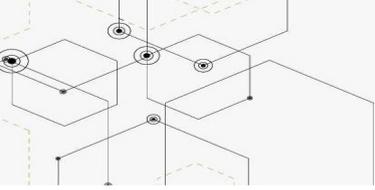
Os membros da Conitec presentes na 91ª reunião ordinária, no dia 08 de outubro de 2020, deliberaram por unanimidade recomendar a ampliação de uso do exame de tomografia de coerência óptica para confirmação diagnóstica de glaucoma, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Foi assinado o registro de deliberação nº 565/2020.



15 REFERÊNCIAS

1. Bathija R, Gupta N, Zangwill L, Weinreb RN. Changing definition of glaucoma. *J Glaucoma*. 1998;7(3):165-169.
2. Van Buskirk EM, Cioffi GA. Glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 1992;113(4):447-52
3. McMonnies CW. Glaucoma history and risk factors. *J Optom*. 2017;10(2):71-78. doi:10.1016/j.optom.2016.02.003
4. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
5. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Glaucoma, 2018, Ministério da Saúde. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_PCDT_Glaucoma.pdf. Acesso em: 5 maio de 2020.
6. PRUM, Bruce E. et al. Diretrizes para o padrão de prática preferida do glaucoma primário de ângulo aberto. *Oftalmologia*, v. 123, n. 1, p. P41-P111, 2016.
7. LEITE, Mauro T. DIRETRIZES PARA A UTILIZAÇÃO DO OCT PARA GLAUCOMA.
8. BREUSEGEM, Christophe et al. Agreement and accuracy of non-expert ophthalmologists in assessing glaucomatous changes in serial stereo optic disc photographs. *Ophthalmology*, v. 118, n. 4, p. 742-746, 2011.
9. JAMPEL, Henry D. et al. Agreement among glaucoma specialists in assessing progressive disc changes from photographs in open-angle glaucoma patients. *American journal of ophthalmology*, v. 147, n. 1, p. 39-44. e1, 2009.
10. Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology*. 2003;110:177-189.
11. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Vessani RM, Susanna R, Jr., Weinreb RN. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:44-55.
12. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254:1178-1181.
13. Gonzalez-Garcia AO, Vizzeri G, Bowd C, Medeiros FA, Zangwill LM, Weinreb RN. Reproducibility of RTVue retinal nerve fiber layer thickness and optic disc measurements and agreement with Stratus optical coherence tomography measurements. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:1067-1074, 1074 e1061.
14. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Healthy, Glaucoma Suspect, and Glaucoma Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:OCT451-459.
15. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, et al. Relationship between Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density and Severity of Visual Field Loss in Glaucoma. *Ophthalmology*. 2016;123:2498-2508.
16. Jia Y, Wei E, Wang X, et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology*. 2014;121:1322-1332.
17. Tielsch JM, Katz J, Singh K, et al. A population-based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol*. 1991;134:1102-1110.
18. Aydin A, Kocak I, Aykan U, Can G, Sabahyildizi M, Ersanli D. The influence of the learning effect on automated perimetry in a Turkish population. *J Fr Ophtalmol*. 2015;38:628-632.
19. KANSAL, Vinay et al. Optical coherence tomography for glaucoma diagnosis: an evidence based meta-analysis. *PloS one*, v. 13, n. 1, 2018.
20. MICHELESSI, Manuele et al. Cabeça do nervo óptico e imagem da camada de fibra para diagnosticar glaucoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 11 de 2015.
21. CHEN, Hsin-Yi; CHANG, Yue-Cune. Meta-analysis of stratus OCT glaucoma diagnostic accuracy. *Optometry and Vision Science*, v. 91, n. 9, p. 1129-1139, 2014.
22. WU, Zhichao et al. Effectiveness of a qualitative approach toward evaluating OCT imaging for detecting glaucomatous damage. *Translational vision science & technology*, v. 7, n. 4, p. 7-7, 2018.
23. KOH, Victor 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, 2018.
24. WAN, Kelvin H.; LAM, Alexander KN; LEUNG, Christopher Kai-Shun. Optical coherence tomography angiography compared with optical coherence tomography macular measurements for detection of glaucoma. *JAMA ophthalmology*, v. 136, n. 8, p. 866-874, 2018.

25. MITTAL, Deepti et al. Discriminating ability of Cirrus and RTVue optical coherence tomography in different stages of glaucoma. *Indian journal of ophthalmology*, v. 66, n. 5, p. 675, 2018.
26. HONG, Eun Hee et al. Wide scan imaging with swept-source optical coherent tomography for glaucoma diagnosis. *PloS one*, v. 13, n. 4, 2018.
27. KAUSHIK, Sushmita et al. Avaliação da análise de células ganglionares maculares em comparação com a espessura da camada de fibras nervosas da retina para diagnóstico de glaucoma pré-perímetro. *Revista indiana de oftalmologia*, v. 66, n. 4, p. 511, 2018.
28. ENDERS, Philip 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.
29. DI STASO, Silvio et al. Diagnostic capability of optic nerve head rim width and retinal nerve fiber thickness in open-angle glaucoma. *European journal of ophthalmology*, v. 28, n. 4, p. 459-464, 2018.
30. ZIVKOVIC, Maja et al. Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness in Different Glaucoma Stages Measured by Optical Coherence Tomography. *Ophthalmic research*, v. 59, n. 3, p. 148-154, 2018.
31. VIRGILI, Gianni 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.
32. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran 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*. 2017;358:j4008.



ANEXO 1 – DOSSIÊ DO DEMANDANTE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Exame de Tomografia de Coerência Óptica para Diagnóstico de Glaucoma

Parecer técnico científico elaborado pela Sociedade Brasileira de Glaucoma

São Paulo Novembro/2019

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

TÍTULO: Exame de tomografia de coerência óptica para diagnóstico de glaucoma

ÓRGÃO FINANCIADOR: Sociedade Brasileira de Glaucoma

AUTORES: Dr. Roberto M. Vessani¹, Dra. Carolina P. B. Gracitelli², Dr. Mauro T. Leite³,
Dra Christiane Rolim de Moura⁴ e Vanessa Teich⁴

REVISORES: Dra. Wilma Lelis Barboza⁵ e Lisandro Sakata⁶

¹ Doutor em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP), Membro da Comissão de Saúde Suplementar e SUS da Sociedade Brasileira de Glaucoma;

² Doutora em Ciências pela Universidade federal de São Paulo (UNIFESP);

³ Doutor em Ciências pela Universidade federal de São Paulo (UNIFESP);

⁴ Doutora em Ciências pela Universidade federal de São Paulo (UNIFESP), ex Vice-secretária da Sociedade Brasileira de Glaucoma;

⁴ Economista da saúde; Sócia-diretora da Teich Consultoria em Saúde;

⁵ Doutora em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP), Presidente do Conselho Consultivo Sociedade Brasileira de Glaucoma;

⁶ Doutor em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP).

RESUMO EXECUTIVO

Intensidade das recomendações:

Tecnologia: Tomografia de Coerência Óptica (do inglês *optical coherence tomography*, OCT)

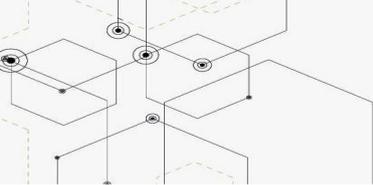
Indicação: melhorar a acurácia diagnóstica do glaucoma

O diagnóstico do glaucoma baseia-se na interpretação dos resultados de múltiplos exames que avaliam a estrutura (disco óptico com características glaucomatosas), e a função (defeitos de campo visual); sendo a pressão intraocular o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença.

Entretanto, diferentemente do diagnóstico de doenças como hipertensão arterial sistêmica e/ou diabetes, que dependem da avaliação objetiva de marcadores biológicos (PA e glicemia), o diagnóstico do glaucoma pode representar uma difícil tarefa, particularmente nas fases iniciais da doença. Esta dificuldade se deve à grande variabilidade da aparência do disco óptico normal associado à subjetividade da interpretação da fundoscopia; pela flutuação dos resultados devido à dificuldade dos pacientes em realizar os exames de campo visual; e dos diferentes níveis críticos de pressão intra-ocular (PIO) capazes de provocar a neuropatia óptica glaucomatosa em cada paciente.

Assim, o diagnóstico do glaucoma pode apresentar uma acurácia limitada, particularmente dependente do nível de expertise do examinador. Essas limitações podem levar ao diagnóstico incorreto – “overdiagnosis”, com o conseqüente tratamento e frequência de seguimento desnecessário para indivíduos sem glaucoma. Um estudo populacional observou taxas de falso positivo de 60%. E, por outro lado, também pode levar a um atraso no diagnóstico e tratamento de casos com glaucoma, com o conseqüente impacto econômico/social das sequelas e dos tratamentos mais complexos - característicos de doenças em fases mais avançadas.

Caracterização da tecnologia: A tomografia de coerência óptica é um exame de imagem capaz de realizar uma avaliação estrutural de maneira objetiva e quantitativa que

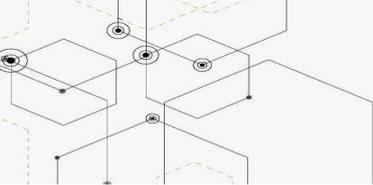


apresentou inúmeros aperfeiçoamentos tecnológicos nas últimas décadas. Vários trabalhos científicos de boa qualidade embasam artigos de revisão sistemática que suportam o OCT como um exame capaz de melhorar a acurácia diagnóstica quando associado aos exames tradicionais. Esta tecnologia permite uma avaliação estrutural rápida e objetiva, em contraste com a avaliação subjetiva do fundo de olho cuja acurácia depende do nível de expertise do examinador. As características desta tecnologia permitem uma avaliação estrutural igual ou significativamente melhor quando comparado a oftalmologistas generalistas. E sua incorporação na propedêutica do glaucoma permitirá uma melhor classificação dos casos de suspeita de glaucoma vs. normais - reclassificar como normais casos previamente diagnosticados como glaucoma (detectar os falso-positivos); e por outro lado, otimizar a confirmação diagnóstica dos casos de glaucoma inicial, resultando num incremento na qualidade da assistência do glaucoma, e a consequente redução na alocação de recursos terapêuticos, propedêuticos, e da frequência de seguimento. Atualmente, o uso do OCT para o glaucoma é recomendado/endossado pelas principais sociedades de glaucoma de todo o mundo como parte integral da propedêutica dessa doença.

Pergunta: O uso da Tomografia de Coerência Óptica melhora a acurácia do diagnóstico do glaucoma?

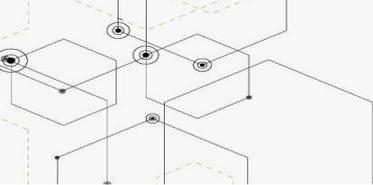
Busca e análise das evidências científicas: Para confecção desse texto, pesquisas de literatura foram realizadas nos bancos de dados PubMed, Cochrane, CRD e LILACS. Um total de 950 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade iniciais, foram selecionadas 3 metanálises que atendiam à pergunta previamente definida.

Adicionalmente foi realizada uma busca complementar nas bases de dados, a partir de fevereiro de 2017, que foi a data de fim da busca da metanálise mais recente encontrada, até 18 de junho de 2019. Três estudos adicionais foram obtidos de outras fontes. Foram localizados 384 títulos (incluindo duplicatas), dos quais 22 foram selecionados para leitura na íntegra e 12 artigos foram incluídos por atenderem aos critérios da pergunta previamente definida.



Sumário

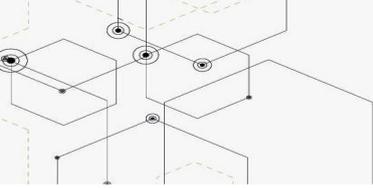
RESUMO EXECUTIVO.....	3
LISTA DE TABELAS.....	7
LISTA DE FIGURAS.....	8
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	9
1. CONTEXTO	10
1.1. Objetivo do parecer.....	10
1.2. Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico.....	10
2. INTRODUÇÃO	13
2.1. Visão geral da doença, epidemiologia e manifestações clínicas.....	13
2.2. Descrição da tecnologia avaliada	15
2.3. Descrição das tecnologias alternativas	21
2.4. Limitações dos métodos diagnósticos atualmente utilizados.....	22
3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	24
3.1. Pergunta do estudo.....	24
3.1.1. Intervenção	25
3.1.2. População	25
3.1.3. Comparação	25
3.1.4. Desfechos	25
3.2. Estratégia de busca	26
3.2.1. Fontes de dados	26
3.2.2. Vocabulário controlado.....	26
3.3. Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	27
3.4. Critérios de qualidade	28
3.5. Resultados da busca realizada	30
3.5.1. Seleção dos artigos.....	30
4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	51
4.1. Objetivo.....	51
4.2. População-alvo.....	51



4.3.	Perspectiva	51
4.4.	Horizonte da análise.....	51
4.5.	Comparadores	52
4.6.	Taxa de desconto	52
4.7.	Custos considerados.....	52
4.8.	Desfechos	53
4.9.	Estrutura do modelo	53
4.10.	Dados de prevalência	55
4.11.	Dados de acurácia	55
4.12.	Cálculo de resultados verdadeiro e falso positivos e negativos.....	57
4.13.	Uso de recursos e custos	59
4.14.	Resultados	62
4.15.	Análises de sensibilidade.....	63
5.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	67
5.1.	Objetivo.....	67
5.2.	População-elegível	67
5.3.	Custo de tratamento	68
5.4.	Participação de mercado.....	69
5.5.	Análise de impacto orçamentário	69
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	71
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72
ANEXO 1. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD</i> CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE		76
ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS.....		77
ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS		81
ANEXO 4. INSTRUÇÃO DE USO APROVADA PELA ANVISA.....		83

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Quadro comparativo entre os diversos tomógrafos de coerência óptica.....	17
Tabela 2. Pergunta estruturada no formato PICO.....	24
Tabela 3. Estratégias de busca.....	27
Tabela 4. Metanálises selecionadas como resultado da revisão.....	31
Tabela 5. Dados combinados das áreas sob curva ROC das medidas da CFNR e da mácula pelo OCT incluindo todos os pacientes com glaucoma do estudo.	33
Tabela 6. Resultados do modelo com efeitos fixos/ aleatórios para os dados combinados das áreas sob a curva ROC de cada parâmetro de espessura da CFNR.....	37
Tabela 7. Medidas da área sob a curva ROC (AUC) dos parâmetros estudados de cada aparelho.....	40
Tabela 8. Estudos incluídos na revisão	49
Tabela 9. Parâmetros de acurácia considerados no modelo econômico.....	57
Tabela 10. Estimativa de casos verdadeiro e falso positivos e negativos com base no diagnóstico clínico atual	58
Tabela 11. Estimativa de casos verdadeiro e falso positivos e negativos com base no diagnóstico com OCT	59
Tabela 12. Custos unitários de consultas e exames considerados no modelo econômico	60
Tabela 13. Custos do tratamento medicamentoso de pacientes com glaucoma no SUS	60
Tabela 14. Resultados de custo-efetividade – Perspectiva do SUS.....	62
Tabela 15. Parâmetros e intervalos de variação considerados nas análises de sensibilidade univariadas.....	63
Tabela 16. Parâmetros e distribuições de probabilidade considerados na análise de sensibilidade probabilística	65
Tabela 17. Cálculo da população prevalente com glaucoma primário de ângulo aberto leve em 2019 no SUS	67
Tabela 18. Projeção da população com GPAA leve no SUS.....	68
Tabela 19. Custos médios anuais por paciente	69
Tabela 20. Participação de mercado	69
Tabela 21. Resultados da análise de impacto orçamentário.....	70



LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014	29
Figura 2. Fluxograma de seleção de metanálises	30
Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos clínicos publicados após o fim da busca da metanálise mais recente	31
Figura 4. Curva ROC da análise qualitativa e da análise quantitativa pelo OCT	39
Figura 5. Estrutura do modelo de árvore de decisão	55
Figura 6. Modelo de árvore de decisão incluindo parâmetros de probabilidades e custos.....	62
Figura 7. Diagrama de Tornado	64
Figura 8. Plano de custo-efetividade incremental.....	66

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

AROC = área abaixo da *receiver operating characteristic curve*

AV = acuidade visual

CFN = Camada de fibras nervosas

CFNR = Camada de fibras nervosas da retina

CFNPP = Camada de fibras nervosas peripapilar

CONITEC = Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

CRD = Centre for Reviews and Dissemination

CV= Campo visual

GCC = Complexo de células ganglionares da

GCIPL = segmento macular células ganglionares/ camada plexiforme interna

GPAA = Glaucoma Primário de Ângulo Aberto

LILACS = Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

OCT = Tomografia de coerência óptica (*do inglês, optical coherence tomography*)

OCT-A = Angiografia por tomografia de coerência óptica

PCDT = Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas

PIO = Pressão intraocular

ROC = *receiver operating characteristic curve*

SD-OCT = Tomografia de coerência óptica de domínio espectral

SS-OCT = Tomografia de coerência óptica *Swept Source*

SUS = Sistema Único de Saúde

TD-OCT = Tomografia de coerência óptica de domínio temporal

1. CONTEXTO

1.1. Objetivo do parecer

A incorporação do exame de Tomografia de Coerência Óptica (OCT) está sendo proposta para a avaliação dos pacientes com suspeita de glaucoma e glaucoma pre- perimétrico com o objetivo de melhorar a acurácia diagnóstica, incrementar a qualidade de assistência e otimizar a alocação de recursos no cuidado dos pacientes com glaucoma.

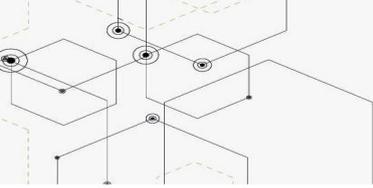
1.2. Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

O glaucoma é a principal causa de cegueira irreversível no mundo – com uma prevalência de cegueira bilateral estimada em 11,2 milhões no ano de 2020, aproximadamente 14% dos casos com a doença.¹ Devido ao envelhecimento da população mundial, estimativas baseadas numa revisão sistemática e meta-análise sugere que a prevalência de glaucoma de 76 milhões de indivíduos em 2020 aumente para 111,8 milhões em 2040.²

O glaucoma é uma doença progressiva, assintomática até seus estágios avançados, e cujas lesões são irreversíveis. Devido a essas características, a busca ativa pelo diagnóstico precoce e consequente tratamento são essenciais para o bom prognóstico visual.

O diagnóstico do glaucoma baseia-se na interpretação dos resultados de múltiplos exames que avaliam principalmente a estrutura (disco óptico) e a função (campo visual), associado aos níveis de pressão intraocular, que representa o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença. Entretanto, a detecção do glaucoma pelos métodos tradicionais apresenta limitações, particularmente nas suas fases iniciais.

Múltiplos exames precisam ser avaliados por médicos apropriadamente treinados, sendo que os resultados de alguns desses exames dependem da interpretação subjetiva do seu examinador. Sumariamente, as dificuldades na avaliação estrutural se devem a grande variabilidade da aparência do disco óptico normal associado a subjetividade da interpretação da fundoscopia – depende do nível de expertise do examinador; a avaliação funcional é limitada pela considerável flutuação dos

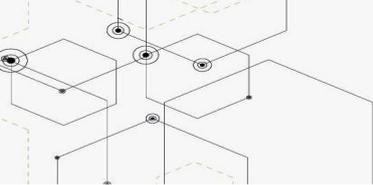


resultados devido a dificuldade dos pacientes em realizar os exames de campo visual, e ao aparecimento tardio dos defeitos funcionais – os primeiros defeitos podem ser detectados após uma perda estrutural da ordem de 40-50%; e a interpretação dos valores da PIO - cujos níveis críticos capazes de provocar a neuropatia óptica glaucomatosa varia para cada paciente.

Essas características da doença e as limitações dos métodos diagnósticos tradicionalmente utilizados dentro do hall de procedimentos atualmente disponíveis, auxiliam a explicar as baixas taxas de detecção da doença, que variam de 50% em países desenvolvidos a 90% em países em desenvolvimento. Por outro lado, as mesmas limitações auxiliam a explicar as relativas altas taxas de diagnósticos errados (“overdiagnosis”) que acabam por onerar todo o sistema e alocar inapropriadamente os limitados recursos para a avaliação, seguimento e tratamento do glaucoma. Um estudo populacional publicado por um grupo de especialistas renomados observou taxas de “overdiagnosis” de glaucoma primário de ângulo aberto da ordem de 60% dos casos previamente diagnosticado.³

A motivação para elaboração deste parecer é a de associar um exame complementar capaz de otimizar a acurácia diagnóstica do glaucoma, particularmente nas fases iniciais da doença, com o objetivo de melhorar a qualidade da medicina, da assistência aos pacientes, com alocação mais apropriada/razional dos recursos.

As principais causas de erro diagnóstico do tipo “overdiagnosis” ocorrem devido a interpretação subjetiva equivocada da aparência do disco óptico ao exame clínico, associada ou não a um exame de campo visual alterado devido a curva aprendizado, outras anormalidades não glaucomatosas, e/ou níveis de PIO acima da média populacional. Nesses casos, se disponível, um novo exame automatizado que avalie objetivamente a parte estrutural como dentro da normalidade pode guiar o médico oftalmologista a questionar os desvios da normalidade dos exames de campo visual e/ou PIO, modificando a probabilidade do glaucoma após a realização deste novo teste. Com a confirmação da normalidade da avaliação estrutural, o paciente pode ser reclassificado como normal ou suspeito de glaucoma, com eventual diminuição do número de exames e frequência de seguimento, assim como da necessidade de tratamento.



Casos de glaucoma inicial que ainda apresentam exames de campo visual dentro da normalidade são classificados como glaucoma pré-perimétrico. A detecção destes casos representa um desafio, visto que a suspeita levantada pelo aspecto do disco e/ou níveis elevados de PIO não são confirmadas pelos exames funcionais. Em alguns pacientes, essas limitações da interpretação dos exames tradicionais podem atrasar a confirmação diagnóstica e o consequente início do tratamento. Nesses casos, se disponível, um novo exame automatizado que avalie objetivamente a parte estrutural como fora dos limites da normalidade pode guiar o médico oftalmologista a confirmar a suspeita levantada pela avaliação subjetiva do disco óptico, modificando a probabilidade da presença do glaucoma após a realização deste novo teste. Com a confirmação da anormalidade da avaliação estrutural, o paciente pode ter seu diagnóstico confirmado, e o início do tratamento mais precoce pode melhorar seu prognóstico visual e evitar a necessidade de tratamentos mais agressivos e caros a médio/longo prazo.

A tomografia de coerência óptica é o exame de imagem comercialmente disponível que tem o potencial para melhorar a acurácia diagnóstica do glaucoma e atingir os objetivos propostos nessa solicitação. O momento deste pedido de avaliação para incorporação desta nova tecnologia no PCDT para o glaucoma pode ser considerado conservador e ideal, pois há décadas existem estudos avaliando a performance diagnóstica desta tecnologia. Até esse momento, vários trabalhos científicos de boa qualidade embasam artigos de revisão sistemática que suportam o OCT como um exame capaz de melhorar a acurácia diagnóstica quando associado aos exames tradicionais. Esta tecnologia permite uma avaliação estrutural rápida e objetiva, em contraste com a avaliação subjetiva do fundo de olho cuja acurácia depende do nível de expertise do examinador. As características desta tecnologia permitem uma avaliação estrutural igual ou significativamente melhor quando comparado a oftalmologistas generalistas. E sua incorporação na propedêutica do glaucoma permitira uma melhor classificação dos casos de suspeita glaucoma vs. normais - reclassificar como normais casos previamente diagnosticados como glaucoma (detectar os falso-positivos); e por outro lado, otimizar a confirmação diagnóstica dos casos glaucoma inicial, resultando num incremento na qualidade da assistência do glaucoma, e a consequente redução na alocação de recursos terapêuticos, propedêuticos, e da frequência de seguimento. Atualmente, o uso do OCT para o glaucoma é recomendado/endossado pelas principais sociedades de glaucoma de todo o mundo como parte integral da propedêutica dessa doença.

2. INTRODUÇÃO

2.1. Visão geral da doença, epidemiologia e manifestações clínicas

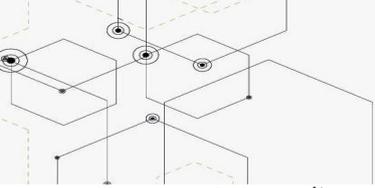
Glaucoma é uma neuropatia óptica caracterizada pela degeneração progressiva das células ganglionares da retina e alteração característica da cabeça do nervo óptico, levando ao comprometimento irreversível da visão.⁴

Epidemiologia

Em 2013, as prevalências globais de glaucoma e de GPAA em pacientes com idade entre 40 e 80 anos foram de 3,54% e 3,05%, totalizando 64,26 e 44,11 milhões de casos reportados, respectivamente. A maior prevalência de GPAA foi estimada no continente africano (4,20%), seguido pelo continente latino-americano e o Caribe (3,65%), com menor prevalência sendo estimada no continente asiático (2,31%).^{2,3,5} Em 2015, a prevalência global estimada para GPAA foi de 2,2%, com 57,54 milhões de casos reportados.¹ Para 2020, estimam-se aproximadamente 76 milhões de casos de glaucoma, com 52,68 milhões referentes ao GPAA. Para 2040 estimam-se 111,8 milhões e 79,76 milhões de casos, respectivamente.²

As taxas de incidência da doença reportadas na literatura variam de acordo com a etnia, sendo que em descendentes africanos a incidência foi de 2,2% por ano em indivíduos de 40-49 anos a 7,9% por ano em indivíduos acima de 70 anos;⁶ e em descendentes de hispânicos residindo nos Estados Unidos a incidência foi de 1,2% por ano em indivíduos de 40-49 anos a 4.6% por ano em indivíduos de 60-69 anos.⁷

No Brasil, há escassez de dados epidemiológicos referentes ao glaucoma. Em um estudo populacional conduzido por Sakata *et al.*, 2007,⁸ denominado Projeto Glaucoma, dentre os 1.635 indivíduos da região Sul do país que foram analisados, 56 apresentaram diagnósticos de glaucoma (taxa de prevalência de 3,4%) e 40



apresentaram diagnóstico de GPAA (2,4%).⁸ A prevalência de GPAA em indivíduos acima de 50 anos foi de 4,01%, e segundo contato pessoal com os autores, a prevalência de GPAA inicial foi de 56,2% - de acordo com a classificação HODAPP (a mais utilizada mundialmente). Similarmente ao observado em nível global, foi observada maior prevalência em indivíduos não caucasianos (3,8%).⁸ Um total de cinco indivíduos com GPAA foram acometidos por cegueira unilateral devido à doença.⁸ Em outro estudo brasileiro, conduzido por Póvoa *et al.*, 2001,⁹ um total de 105 indivíduos do estado de São Paulo foram diagnosticados com glaucoma, dentre estes, 86,7% casos de GPAA (6,3% do total analisado). A maioria dos indivíduos com GPAA apresentava PIO de triagem inferior a 22 mmHg (61,5%).⁹

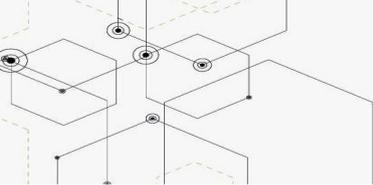
Sintomas da doença

O glaucoma é uma doença assintomática até atingir os estágios avançados. Em raras situações, particularmente no glaucoma de ângulo fechado, o aumento abrupto ou de grande magnitude da pressão intraocular leva o indivíduo a apresentar sintomas: fotofobia, dor ocular, com cefaleia irradiada para o topo da cabeça, náuseas e baixa de visão. No entanto, na grande maioria dos casos, mesmo com comprometimento de parte do campo visual, a doença é silenciosa.⁴

Nas fases avançadas da doença, quando existe o comprometimento considerável do campo visual, o paciente reporta queixas variadas e subjetivas de baixa visão, ate eventualmente, a cegueira. Em uma revisão qualitativa, que compilou estudos que acompanharam pacientes com glaucoma até o final de suas vidas,¹⁰ os pacientes que apresentaram baixa de visão pelo glaucoma reportaram significativo impacto em suas qualidades de vida, pois apresentam dificuldade para dirigir, para a locomoção e para destinarem seus cuidados pessoais.¹⁰

Progressão para perda de visão e cegueira

O glaucoma é a principal causa de cegueira irreversível no mundo. Em países não desenvolvidos, indivíduos cegos perfazem 4% da população com mais de 50 anos e aqueles com baixa de visão moderada e severa 17% dos indivíduos nesta faixa etária.



Excluindo-se erros refracionais e catarata, o glaucoma é a doença que mais frequentemente causa esta situação (6% dos casos).¹¹

A avaliação clínica e documentação da cabeça do nervo óptico são essenciais para o diagnóstico e monitoramento do glaucoma.⁴ Alterações progressivas do disco óptico e da camada de fibras nervosas são preditivos de desenvolvimento subsequente de defeitos no campo visual.¹²

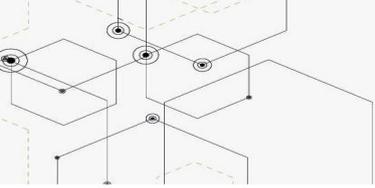
A documentação fotográfica (retinografia ou estereofotografia) do disco óptico e da camada de fibras nervosas tem grande importância em olhos suspeitos ou com diagnóstico de glaucoma, especialmente na avaliação de parâmetros qualitativos da doença. No entanto, sua interpretação é feita de forma subjetiva e depende do grau de experiência do examinador.¹³ Estudos também mostram baixa concordância entre examinadores na avaliação de estereofotografias para detectar mudanças glaucomatosas do disco óptico.^{14,15} De qualquer forma, a documentação fotográfica do disco óptico continua sendo essencial na avaliação e seguimento dos pacientes com suspeita ou diagnóstico de glaucoma.

Os exames de imagem computadorizados surgiram com intenção de fornecer uma avaliação objetiva através de medidas quantitativas das estruturas do segmento posterior do olho, comparando-as a um banco de dados normativo para auxiliar o oftalmologista no diagnóstico e seguimento do glaucoma. Entre as tecnologias desenvolvidas nos últimos 25 anos, o OCT ganhou ampla popularidade na avaliação dessa doença por causa de sua maior velocidade de escaneamento para obtenção das imagens e, também, melhor resolução das mesmas.^{16,17,18,19}

2.2. Descrição da tecnologia avaliada

O OCT é uma técnica de imagem óptica sem contato, que utiliza a interferometria de baixa coerência para medir a luz refletida de diferentes camadas da retina e do nervo óptico. Introduzida por Huang e colaboradores,¹⁶ essa tecnologia se tornou bastante difundida para avaliação do segmento anterior e posterior do olho.¹⁶

Estudos iniciais com a OCT de domínio temporal (TD-OCT) revelaram a potencial utilidade desse instrumento no glaucoma, através da avaliação de medidas



topográficas do disco óptico, da camada de fibras nervosas peripapilar (CFN PP) e da mácula.^{17,18}

Com o advento do OCT de domínio espectral (SD-OCT) houve melhora da resolução de imagem, redução do tempo de aquisição, e melhora da reprodutibilidade das medidas.¹⁹ Com uma velocidade de rastreamento elevada, as últimas versões do OCT permitiram obter uma reconstrução tridimensional do nervo óptico e CFN PP em poucos segundos.

Recentemente, um novo aparelho de OCT com uma tecnologia conhecida como Swept Source (SS-OCT) foi introduzido, trazendo novos aprimoramentos na captação da imagem. Por conta de uma luz de rastreamento otimizada com comprimento de onda longo (1050 nm), há maior penetração das camadas mais profundas do olho, melhorando a visualização de estruturas como coróide, lâmina cribrosa e esclera.^{20,21}

Também recente, a angiografia por OCT (OCT-A) permite o exame não invasivo da perfusão vascular em várias camadas da retina, fornecendo o acesso quantitativo da microcirculação no nervo óptico e região peripapilar com potencial de auxiliar a avaliação de pacientes com glaucoma.^{22,23,24}

A seguir, iremos discorrer de forma detalhada sobre os principais aspectos do OCT em suas diferentes versões e recursos na investigação diagnóstica e seguimento dos pacientes com glaucoma.

A Tabela 1 resume as principais características desses instrumentos.

Tabela 1. Quadro comparativo entre os diversos tomógrafos de coerência óptica

Marca	Fabricante	Velocidade (A-scans/s)	Resolução Axial (micra)	Particularidades
Stratus	Carl Zeiss Meditec	400	10	-Primeiro OCT -Espessura macular total e topografia do disco
Cirrus	Carl Zeiss Meditec	27.000 – 68.000	5	- Complexo macular: células ganglionares + camada plexiforme interna - Permite angiografia por OCT
Spectralis	Heidelberg Engineering	40.000 – 85.000	3,9	- Sistema de <i>eye tracking</i> - Alinhamento fóvea-disco - Permite angiografia por OCT
RTVue/Avanti	Optovue	26.000 – 70.000	5	- Primeiro 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 - Permite angiografia por OCT

Especificidade do OCT - Detecção dos casos falso positivos

As características do glaucoma associadas às limitações dos métodos diagnósticos atualmente disponíveis, retinografia e campimetria, auxiliam a explicar as relativas altas taxas de diagnósticos realizados erroneamente (“overdiagnosis”). Estudos populacionais prévios costumam identificar inicialmente um número de suspeitos de glaucoma aproximadamente 3-5x maior do que o número de indivíduos que eventualmente tiveram seu diagnóstico definitivo da doença confirmados.^{3,8,11} Um estudo populacional publicado por um grupo de especialistas renomados observou

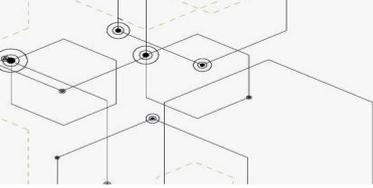
taxas de “overdiagnosis” de glaucoma primário de ângulo aberto da ordem de 60% dos casos.³ Tendo esses números em mente, entende-se que se uma investigação para confirmação diagnóstica precisa ser realizada de maneira apropriada para evitar o diagnóstico do glaucoma em casos sem a doença – falso positivos. O consequente impacto desses casos falso-positivos acaba por onerar todo o sistema saúde, alocando inapropriadamente os limitados recursos para a avaliação, seguimento e tratamento do glaucoma.

De modo geral, o principal fator para o “overdiagnosis” se deve a interpretação subjetiva equivocada da aparência glaucomatosa do disco óptico ao exame clínico, associada ou não a um exame de campo visual alterado devido a curva aprendizado ou outras anormalidades não glaucomatosas; e/ou níveis de PIO acima da média populacional. Assim, um exame automatizado que avalia objetivamente a parte estrutural e que apresente altas taxas de especificidade tem o potencial de otimizar a acurácia diagnóstica e reduzir o número de casos falso-positivos.

Estudos conduzidos tanto em pacientes com glaucoma inicial vs. normais, quanto em glaucoma pré-perimétrico vs. indivíduos com suspeita de glaucoma pelo aspecto do disco óptico demonstraram uma boa performance diagnóstica do OCT.²⁵ De fato, em uma metanálise publicada por Michelessi et al. 2015,²⁶ a acurácia dos melhores parâmetros obtidos pelo OCT demonstraram uma sensibilidade do teste de 72% (IC 95%: 65% - 77%) e a especificidade de 93% (IC 95%: 92% - 95%). Assim, esta tecnologia tem a possibilidade de auxiliar o médico oftalmologista, fornecendo uma avaliação automatizada e objetiva da parte estrutural, e devido aos seus altos índices de especificidade, um exame de OCT normal reclassificaria os casos falso-positivos como casos normais ou suspeito de glaucoma, com eventual diminuição do número de exames e frequência de seguimento, assim como da necessidade de tratamento.

Diagnóstico do Glaucoma Pré-Perimétrico

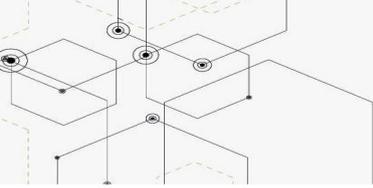
Em um cenário clínico, o OCT é solicitado para detectar glaucoma em pacientes nos quais os outros testes são inconclusivos. Assim, se o paciente já apresenta defeito



típico de campo visual com defeito correspondente no disco óptico não é necessário realizar o OCT para confirmar o diagnóstico.²⁵ Para a avaliação do OCT em uma situação clínica mais comum, é importante estudar se o instrumento consegue detectar o glaucoma nos pacientes suspeitos. Um grupo interessante para realizar essa avaliação seria o dos pacientes com glaucoma pré-perimétrico (sem defeitos no campo visual).

Caracterizar a população com glaucoma pré-perimétrico representa grande desafio, tanto para o clínico como para o pesquisador. Uma maneira de superar essa limitação seria seguir pacientes suspeitos ao longo do tempo e utilizar a presença ou ausência de progressão estrutural para diferenciar os grupos. Apesar de ser extremamente difícil selecionar e acompanhar essa coorte de pacientes ao longo do tempo, esse desenho seria o mais adequado para avaliar a importância do OCT para detectar o glaucoma no paciente suspeito do consultório. O estudo de Lisboa e colegas²⁵ seguiu esse desenho, e considerou como glaucoma pré-perimétrico pacientes acompanhados ao longo do tempo sem defeito do campo visual, mas com progressão estrutural detectada por estereofotografias. Para o grupo controle, os autores incluíram pacientes com aparência do disco óptico suspeito sem progressão estrutural ao longo do tempo. O tempo médio de seguimento foi de 14 anos. Dentro deste desenho de estudo pragmático, o parâmetro com melhor habilidade diagnóstica foi a espessura temporal superior da CFN PP com sensibilidade de 80.2% para especificidade de 80% (AROC = 0.88). Assim, este estudo demonstrou que o OCT é capaz de diferenciar pacientes com glaucoma pré-perimétrico dos pacientes com aparência do disco óptico suspeito, endossando o seu uso na prática clínica.²⁵ Entretanto, como esperado, os autores encontraram menor acurácia diagnóstica para a detecção de glaucoma em pacientes pré-perimétricos quando comparados aos estudos que incluíam pacientes com dano funcional – ou seja casos com doença mais avançada.²⁵

Apesar disso, é importante ressaltar que o estudo avaliou a performance do OCT isoladamente em detectar os indivíduos com glaucoma pré-perimétrico, e não levou em consideração importantes fatores clínicos tais como PIO, espessura corneana, idade ou tipo de lesão na rima neural.²⁵ Dentro de um cenário prático da vida real no qual todas as informações clínicas estão disponíveis em conjunto, a melhora da



acurácia diagnóstica final incorporando os resultados do OCT seria maior do que a reportada no estudo acima. De fato, uma outra publicação do mesmo grupo demonstrou que a suspeita clínica inicial, baseada na avaliação clínica e campimétrica dos pacientes, pode ser modificada pela informação do OCT, potencialmente aumentando a certeza diagnóstica (“likelihood ratios”).²⁷ Existem outras evidências que também observaram que o exame de OCT apresenta especificidade elevada para olhos com suspeita de glaucoma.²⁸

Avaliação Estrutural em Olhos com Discos Ópticos Atípicos – Combinação de Parâmetros do OCT

O OCT possui vários protocolos de obtenção de imagem das diferentes estruturas do segmento posterior relacionadas ao glaucoma, como a camada de fibras nervosas peripapilar, da rima neural, da espessura da macula, da lâmina cribrosa, e dos vasos retinianos e da coroide.^{17,18,19,20,21,22,23,24} As imagens destes protocolos podem ser adquiridas rapidamente pelos aparelhos de OCT. Até a presente data, alguns estudos demonstraram que os parâmetros de estudo da região macular – deslocando a análise para fora do disco ótico, (GCC e do GCIPL do SS-OCT e do SD-OCT) apresentam habilidade diagnóstica pelo menos igual às medidas dos parâmetros da CFN PP até mesmo no glaucoma pré-perimétrico^{17,18,29,30,31}, o que pode ser útil em disco óticos atípicos, tais como aqueles observados em altos míopes, pacientes com disco inclinados, drusas. Nestes indivíduos a análise clínica do disco, bem como a análise computadorizada do disco ótico realizado de maneira isolada pode resultar em falsos-positivos.⁶⁰⁻⁶² Assim, estes diferentes protocolos permitem uma avaliação compreensiva da parte estrutural, tornando possível focar em uma ou outra análise dependendo da severidade da doença e/ou alterações anatómicas que impedem a precisão da avaliação de uma determinada estrutura.

Um outro potencial desta tecnologia é a possibilidade de uma abordagem clínica baseada na análise dos múltiplos parâmetros disponíveis com o OCT, incluindo aqueles da CFN PP, cabeça do disco ótico e mácula. Essa análise conjunta provou-se útil na avaliação diagnóstica do glaucoma. Esses achados foram observados tanto para o Cirrus como para o RTVue, através da combinação dos melhores parâmetros.^{32,33}

Em síntese, o OCT para diagnóstico de glaucoma está indicado em pacientes suspeitos de terem a doença, e melhoram a acurácia diagnóstica quando associados aos exames tradicionais.

2.3. Descrição das tecnologias alternativas

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Glaucoma, publicado em 2018, recomenda que o diagnóstico do glaucoma e a determinação de sua gravidade sejam realizados através de:

- Anamnese;
- medida de acuidade visual (AV) com melhor correção;
- exame pupilar para avaliação de reatividade à luz e procura de defeito pupilar aferente relativo;
- biomicroscopia de segmento anterior para avaliação da profundidade da câmara anterior, de doenças da córnea ou de causas secundárias para o aumento da PIO;
- aferição da PIO, idealmente medida com tonometria de aplanção de Goldmann, em diferentes dias e horários, para reconhecimento da flutuação diária; e
- avaliação do nervo óptico e da camada de fibras nervosas (CFN) para o fornecimento de informações estruturais sobre o dano glaucomatoso. O nervo óptico deve ser avaliado com biomicroscopia de fundo e fundoscopia sob midríase e ser documentado, idealmente, com retinografia colorida binocular.

Nos casos de suspeita de glaucoma, o PCDT recomenda ainda que exames complementares devem ser realizados para confirmação do diagnóstico e definição da etiologia e gravidade da doença:

- **Gonioscopia:** avalia o ângulo iridocorneano, identificando a amplitude do ângulo da câmara anterior, o grau de pigmentação, a altura da inserção e a configuração da íris. Utilizada para diagnóstico de glaucoma primário de ângulo aberto.
- **Paquímetro ultrassônico:** avalia a espessura central da córnea e influencia a estimativa da PIO, uma vez que córneas com espessura menor tendem a subestimar a PIO, ao passo que as de espessura maior superestimam a medida.

- Campimetria visual: padrão-ouro para detectar o dano funcional do glaucoma e para monitorizar sua progressão.

Para diagnóstico de glaucoma inclui-se neste protocolo os seguintes pontos de corte (presença de dois ou mais):

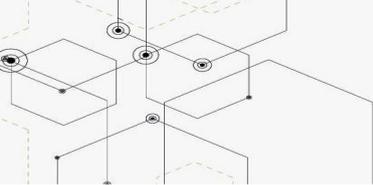
- Pressão intraocular acima de 21 mmHg;
- Dano no nervo óptico, com escavação maior ou igual a 0,5;
- Alteração de campo visual compatível com dano glaucomatoso.

2.4. Limitações dos métodos diagnósticos atualmente utilizados

A pressão intraocular, apesar de alvo terapêutico no manejo do glaucoma, tem baixa acurácia diagnóstica como método isolado. Ela é aferida por meio de vários instrumentos, e sua medida sofre influencia de múltiplos fatores sistêmicos, populacionais e oculares.^{1,34}

O tonômetro de Goldmann ainda é considerado o padrão-ouro para utilização na prática clínica, e são realizadas medidas isoladas no período de atendimento para determinar valores alterados, apesar de ser conhecida a flutuação da pressão ao longo das 24 horas do dia.²⁶ A calibração do equipamento, alterações na espessura, curvatura e rigidez do tecido corneano, bem como o status da embebição do colágeno do estroma corneano, e a manobra de Valsalva durante a mensuração, podem alterar a aferição da pressão intraocular.^{35,36,37}

Os valores da pressão intraocular seguem o padrão de distribuição normal na população. O estabelecimento do ponto de corte de 21 mmHg é baseado na distribuição de medidas obtidas na população.³⁷ Quando avaliada isoladamente, a



sensibilidade da pressão intraocular como critério diagnóstico para glaucoma é de aproximadamente 30-50%. Ao redor de metade dos casos de glaucoma de ângulo aberto apresentam níveis de PIO abaixo dos limites estabelecidos em 21 mmHg. E mesmo em populações com maior risco de apresentarem glaucoma (pelo aspecto do disco óptico), PIO maior que 21 mmHg gera em torno de 83% de indivíduos rastreados erroneamente.³⁸

O diagnóstico do glaucoma baseia-se nos resultados da avaliação estrutural e funcional.¹ Com relação a perda estrutural, a perda do tecido neuroretiniano, causa o aumento da escavação do disco óptico. Entretanto, o aspecto clínico do disco óptico fisiológico apresenta uma grande variação anatômica na população em geral. O tamanho do disco óptico pode influenciar na interpretação de parâmetros como a relação escavação/disco, levando a uma tendência em superestimar a presença de glaucoma em disco ópticos grandes, e subestimar em discos ópticos pequenos.^{1,4,13} A presença de catarata, drusas de disco, alta miopia, disgenesias do disco e outras neuropatias não glaucomatosas são outros exemplos de alterações que podem dificultar esta avaliação. Importante ressaltar que a interpretação do disco óptico é realizada de maneira subjetiva e/ou qualitativa, onde a detecção de lesão estrutural glaucomatosa é dependente do nível de expertise do examinador. Assim, a diferenciação clínica dos discos ópticos glaucomatosos dos normais é uma tarefa muitas vezes desafiadora.

A acurácia do diagnóstico clínico foi obtida a partir do estudo populacional “*The Baltimore Eye Surgery*”,³⁹ e considerando a performance diagnóstica dos critérios de PIO > 21 mmHg e escavação $\geq 0,5$ a sensibilidade foi de 61% e a especificidade de 84%.³⁹

A avaliação funcional consiste em um teste subjetivo, onde seus resultados dependem da compreensão e do nível de atenção do paciente. Este exame apresenta uma curva de aprendizado, na qual observa-se nitidamente uma melhora nos resultados relacionados a sensibilidade retiniana após a realização de múltiplos exames, e ainda parece haver uma evidente relação inversa da magnitude da curva de aprendizado com o nível educacional dos pacientes.^{40,41}

É comum a observação de resultados de perimetrias alterados em pacientes inexperientes com a técnica do exame, que se

tornam normais após a realização de dois ou três exames. Assim, múltiplos testes são muitas vezes necessários para confirmar que os resultados anormais não se devem ao efeito aprendido.⁴²

Ainda, para que o campo visual, examinado pela campimetria acromática, esteja afetado no glaucoma há que se ter 40-50% ou mais de lesão estrutural do nervo óptico, ou seja, o diagnóstico do glaucoma pela presença de defeitos de campo visual pode ser considerado relativamente tardio.¹

3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Uma revisão da literatura foi conduzida para identificar dados de acurácia e utilidade clínica da OCT no diagnóstico de pacientes com suspeita de glaucoma e exames prévios inconclusivos, além de análises econômicas publicadas.

3.1. Pergunta do estudo

Para a revisão da literatura, a pergunta de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 2).

Tabela 2. Pergunta estruturada no formato PICO

P - População	Pacientes com suspeita de glaucoma: seja pelo aspecto suspeito do disco óptico, e/ou PIO elevada (>21mmHg)
I - Intervenção	Tomografia de Coerência Óptica
C - Comparação	Resultados exames de Campo Visual e/ou avaliação clínica do disco óptico
O - Desfechos	Acurácia, utilidade clínica e desfechos econômicos
Desenho de Estudo	Metanálise, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e estudos econômicos

Pergunta: O uso da Tomografia de Coerência Óptica melhora a acurácia do diagnóstico do glaucoma em pacientes suspeitos pelo aspecto do disco óptico, e/ou alterações do campo visual, e/ou PIO elevada?

3.1.1. Intervenção

A intervenção buscada será o exame de imagem - OCT, por ser a tecnologia proposta para incorporação no sistema de saúde público.

Nesta busca não serão realizadas restrições em relação aos diferentes tipos de aparelho disponíveis para realização do OCT.

3.1.2. População

A busca será realizada para pacientes com glaucoma, e/ou suspeita de glaucoma, e/ou normais.

3.1.3. Comparação

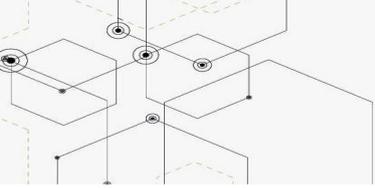
O comparador adotado será o diagnóstico clínico realizado da seguinte maneira:

- Resultados da avaliação estrutural através da análise transversal do exame clínico do disco óptico e/ou retinografia; ou progressão do dano estrutural detectado longitudinalmente através da comparação de retinografia
- Resultados da avaliação funcional obtida através da perimetria computadorizada com o perímetro Humphrey

3.1.4. Desfechos

O primeiro passo para avaliar a utilidade clínica de um instrumento diagnóstico é verificar se ele é capaz de diferenciar pacientes saudáveis dos pacientes com doença estabelecida.

A maioria dos estudos que avaliam a acurácia diagnóstica do OCT reportam a área abaixo da receiver operating characteristic curve (AROC). Brevemente, uma AROC de 1 significa que o teste foi perfeito para diferenciar os dois grupos, enquanto que uma AROC de 0,5 significa discriminação ao acaso (como lançar uma moeda). É importante perceber que as medidas de AROC não avaliam a capacidade do banco de dados normativo em detectar a doença, mas a



capacidade das medidas obtidas pelo OCT em diferenciar o grupo saudável do grupo doente.

Adicionalmente, os estudos de acurácia medem a sensibilidade e especificidade de um teste.

- Sensibilidade = percentual de pacientes com a doença que são diagnosticados como positivos pelo uso do novo teste.
- Especificidade = percentual de pacientes sem a doença que são diagnosticados como negativos pelo uso do novo teste.

Finalmente, foram pesquisados também desfechos econômicos, relacionados à custo-efetividade da incorporação da OCT em outros países ou contextos.

3.2. Estratégia de busca

3.2.1. Fontes de dados

As buscas eletrônicas foram realizadas até 18 de junho de 2019 nas bases de dados: MEDLINE via Pubmed, Cochrane CENTRAL e LILACS.

Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

3.2.2. Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dados especificamente. Não foram inseridos comparadores na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com os comparadores selecionados seria feita após leitura das publicações. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 3.

Tabela 3. Estratégias de busca

Base	Termos
Medline (via Pubmed)	<p>Busca inicial: ("Glaucoma"[Mesh] AND "Tomography, Optical Coherence"[Mesh]) AND ("Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR "ROC Curve"[Mesh])</p> <p>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))</p>
Biblioteca Cochrane	glaucoma AND Tomography, Optical Coherence
CRD	glaucoma AND optical coherence tomography
LILACS	glaucoma + optical coherence tomography

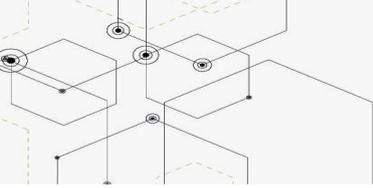
3.3. Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Inicialmente foi realizada uma busca por revisões sistemáticas com metanálise, que atendessem aos seguintes critérios:

- Envolvendo pacientes com suspeita diagnóstica de glaucoma.
- Que tivessem avaliado a acurácia da tomografia de coerência óptica.

Adicionalmente, foi realizada uma busca complementar, a partir do fim da busca da metanálise mais recente encontrada, em busca por ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais que tivessem avaliado a acurácia do OCT em pacientes com suspeita diagnóstica de glaucoma.

3.4. Critérios de qualidade



De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico- Científicos do Ministério da Saúde, os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da força da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 3 deste documento.

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico- Científicos do Ministério da Saúde, sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito na Figura 1.

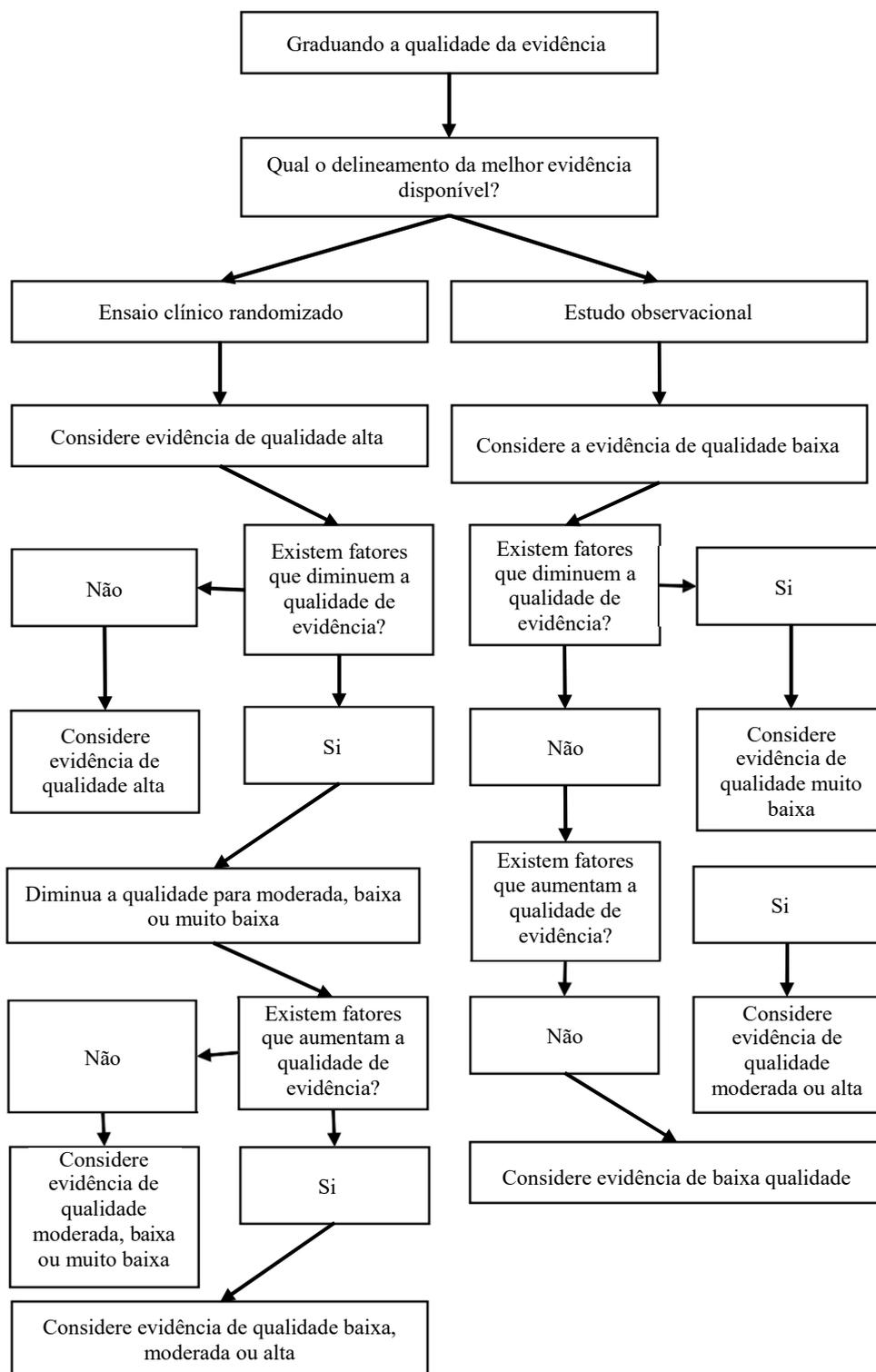


Figura 1. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014.

3.5. Resultados da busca realizada

3.5.1. Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 950 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade iniciais, foram selecionadas 3 metanálises que atendiam à pergunta previamente definida, como descrito no fluxograma da Figura 2.

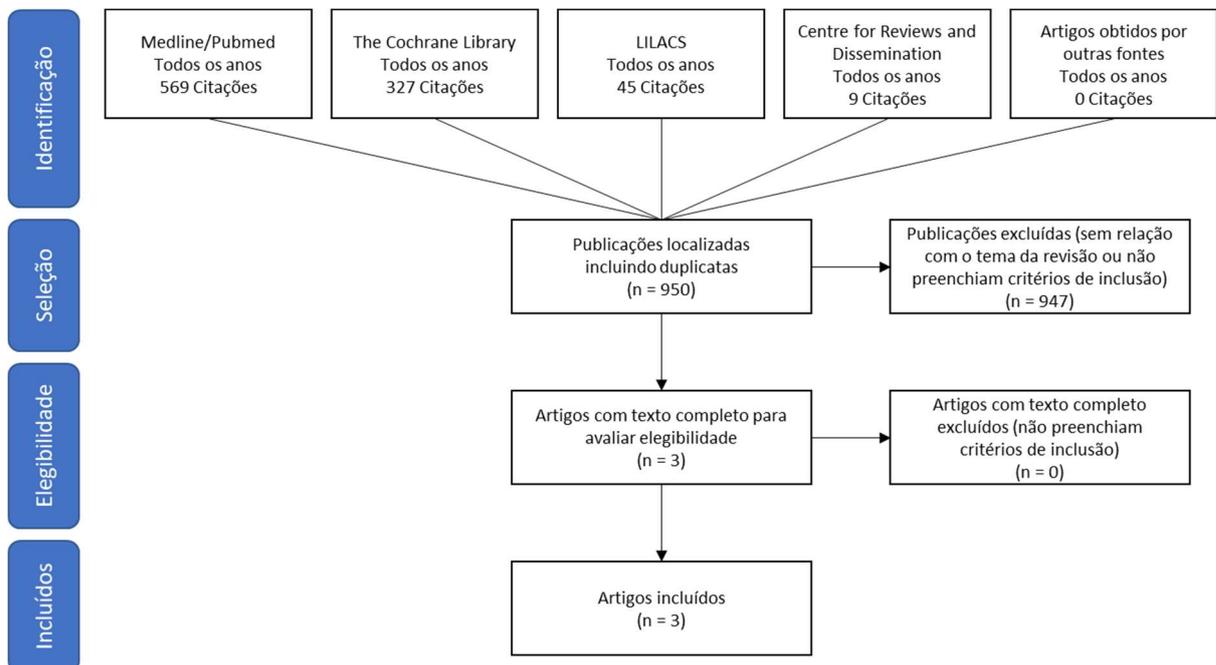


Figura 2. Fluxograma de seleção de metanálises

Adicionalmente foi realizada uma busca complementar nas bases de dados, a partir de fevereiro de 2017, que foi a data de fim da busca da metanálise mais recente encontrada, até 18 de junho de 2019. Foram localizados 384 títulos, dos quais 22 foram selecionados para leitura na íntegra e 12 artigos foram incluídos por atenderem aos critérios da pergunta previamente definida, como detalhado na Figura 3.

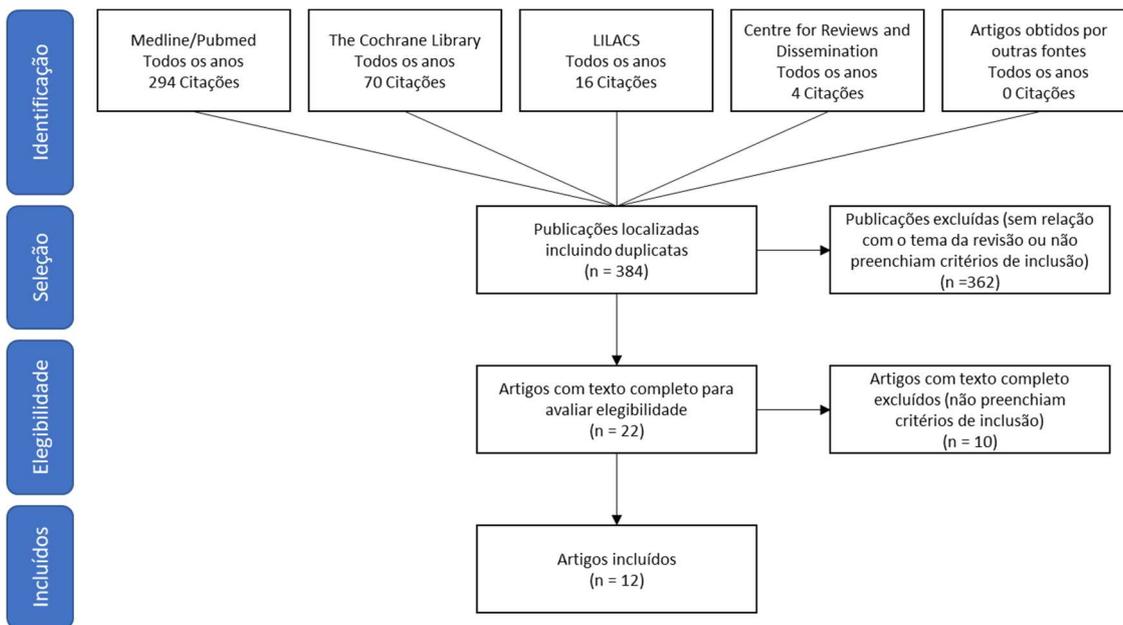


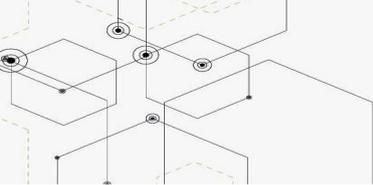
Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos clínicos publicados após o fim da busca da metanálise mais recente

Os estudos selecionados encontram-se descritos ao longo do texto. Os resumos das três metanálises que contemplam todos os estudos selecionados são apresentados na Tabela 9 com suas respectivas classificações para o nível de evidência e grau de recomendação segundo a *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* (descrito no Anexo 2). Resumo dos 12 principais estudos selecionados pelos autores de acordo com a relevância para dar suporte a esta solicitação serão apresentados a seguir.

Tabela 4. Metanálises selecionadas como resultado da revisão

Autor	Periódico	Ano
Kansal V, et al.	<i>PlosOne</i>	2018
Michelessi M, et al.	Cochrane Database Syst Rev.	2015
Chen HY, et al.	American Academy of Optometry.	2014

Os estudos adicionais encontrados serão descritos como evidências adicionais a seguir.



Kansal V, et al. 2018 ⁴³

O principal objetivo dessa investigação foi comparar a acurácia diagnóstica para glaucoma de 5 aparelhos de OCT comercialmente disponíveis (Zeiss Stratus, Zeiss Cirrus, Heidelberg Spectralis and Optovue RTVue, and Topcon 3DOCT). Trata-se de um estudo de metanálise que utilizou a metodologia PRISMA (“Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses”) e que incluiu os seguintes banco de dados: MEDLINE®, EMBASE® CINAHL®, Cochrane Library®, Web of Science®, BIOSIS®. AS palavras-chave utilizadas na pesquisa incluiu termos para glaucoma, tomografia de coerência óptica, fabricante de instrumento de imagem e teste diagnóstico (incluindo termos para testes de avaliação diagnóstica). A revisão incluiu 150 estudos abrangendo 16.104 olhos glaucomatosos e 11.543 olhos controles normais.

O desfecho primário foi a acurácia diagnóstica baseada em área sob a curva ROC.

Os autores encontraram para todos os pacientes envolvidos, áreas sob a curva ROC (AROCs) entre 0.887 e 0.906 para o parâmetro da média da espessura da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) e AROCs entre 0.835 e 0.901 para os parâmetros segmentares da mácula (Tabela 5) . Não foram observadas diferenças significativas entre os aparelhos de OCT. O estudo concluiu que os instrumentos comercialmente disponíveis estudados apresentaram boa acurácia diagnóstica na sua habilidade em diferenciar pacientes com glaucoma de indivíduos normais.

Tabela 5. Dados combinados das áreas sob curva ROC das medidas da CFNR e da mácula pelo OCT incluindo todos os pacientes com glaucoma do estudo.

All Glaucoma Patients—Pooled AUROCs (if $I^2 > 50\%$ random effects meta-analysis was used, if $I^2 < 50\%$ fixed effects was used)											
Test Parameter, Location and OCT Device	Number of Studies	Number of Study Groups*	Pooled Sample Size (controls)	Pooled AUROC	95% CI	Test Parameter, Location and OCT Device	Number of Studies	Number of Study Groups*	Pooled Sample Size (eyes)	Pooled AUROC	95% CI
RNFL						Macula—GCIPL					
Average	135	236	16,782 (18,490)	0.897	0.887 to 0.906	Average	28	50	4,211 (4,401)	0.858	0.835 to 0.880
Cirrus	52	82	6,924 (8,569)	0.915	0.903 to 0.927	Cirrus	22	34	3,062 (3,483)	0.877	0.854 to 0.900
Status	43	56	3,447 (3,746)	0.886	0.885 to 0.907	Topcon	9	15	1,072 (859)	0.805	0.780 to 0.850
Spectralis	19	28	1682 (1988)	0.898	0.872 to 0.923	Inferior	26	54	4,106 (4,428)	0.860	0.840 to 0.880
RTVue	36	52	3540 (3255)	0.886	0.886 to 0.907	Cirrus	21	36	2,950 (3,381)	0.876	0.852 to 0.900
Topcon	12	18	1189 (932)	0.879	0.841 to 0.917	Spectralis	1	2	120 (120)	0.841	0.791 to 0.890
Inferior	103	183	13,265 (14,580)	0.895	0.886 to 0.905	Topcon	9	16	1,036 (927)	0.821	0.777 to 0.866
Cirrus	45	69	5701 (6662)	0.908	0.894 to 0.922	Superior	26	53	4,038 (4,364)	0.797	0.775 to 0.820
Status	34	43	2701 (3101)	0.886	0.883 to 0.909	Cirrus	21	36	2,950 (3,381)	0.816	0.790 to 0.842
Spectralis	10	16	920 (1045)	0.925	0.909 to 0.941	Spectralis	1	2	120 (120)	0.697	0.629 to 0.765
RTVue	30	39	2941 (2707)	0.875	0.854 to 0.896	Topcon	9	15	968 (863)	0.757	0.714 to 0.800
Topcon	10	16	1002 (865)	0.884	0.851 to 0.917	Superotemporal	18	30	2,315 (2,336)	0.825	0.796 to 0.854
Superior	100	178	12,873 (14,207)	0.855	0.844 to 0.866	Cirrus	17	27	2,064 (2,195)	0.831	0.801 to 0.861
Cirrus	44	66	5505 (6698)	0.881	0.866 to 0.895	Topcon	1	2	174 (82)	0.690	0.573 to 0.807
Status	34	43	2701 (3101)	0.832	0.807 to 0.858	Superonasal	18	30	2,315 (2,336)	0.757	0.722 to 0.792
Spectralis	9	15	887 (1013)	0.872	0.843 to 0.901	Cirrus	17	27	2,064 (2,195)	0.762	0.725 to 0.799
RTVue	29	38	2778 (2530)	0.834	0.809 to 0.858	Topcon	1	2	174 (82)	0.648	0.511 to 0.784

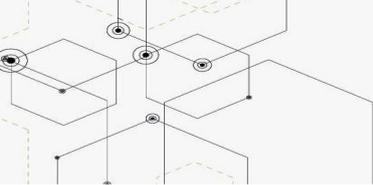
Topcon	10	16	1002 (865)	0.843	0.806 to 0.880	Inferotemporal	18	30	2,315 (2,336)	0.877	0.853 to 0.902
Nasal	82	147	10,409 (10,838)	0.707	0.692 to 0.721	Cirius	17	27	2,064 (2,195)	0.879	0.853 to 0.904
Cirius	38	58	4719 (4806)	0.678	0.656 to 0.701	Topcon	1	2	174 (82)	0.793	0.704 to 0.882
Status	32	41	2501 (2860)	0.734	0.708 to 0.759	Inferonasal	18	30	2,315 (2,336)	0.783	0.754 to 0.812
Spectralis	13	19	1127 (1322)	0.737	0.701 to 0.773	Cirius	17	27	2,064 (2,195)	0.789	0.780 to 0.819
RTVue	16	18	1268 (1215)	0.761	0.729 to 0.793	Topcon	1	2	174 (82)	0.632	0.515 to 0.750
Topcon	7	11	794 (635)	0.639	0.613 to 0.665	Minimum					
Temporal	84	149	10,616 (10,969)	0.742	0.727 to 0.757	Cirius	16	24	1,948 (2,054)	0.898	0.870 to 0.925
Cirius	38	58	4719 (4806)	0.747	0.723 to 0.771						
Status	33	42	2562 (2917)	0.722	0.694 to 0.750	Macula-Total Thickness					
Spectralis	13	19	1127 (1322)	0.748	0.708 to 0.788	Average	11	20	1,063 (816)	0.794	0.754 to 0.834
RTVue	17	19	1414 (1289)	0.772	0.728 to 0.817	Cirius	1	2	96 (70)	0.842	0.772 to 0.913
Topcon	7	11	794 (635)	0.723	0.668 to 0.777	Status	5	8	359 (354)	0.769	0.697 to 0.840
						Spectralis	2	2	140 (73)	0.797	0.717 to 0.876
Macula-GCC						RTVue	3	7	438 (284)	0.625	0.768 to 0.883
Average	39	70	4,841 (4,103)	0.885	0.869 to 0.901						
Cirius	6	9	675 (495)	0.873	0.837 to 0.908						

Test Parameter, Location and OCT Device	Number of Studies	Number of Study Groups *	Pooled Sample Size (controls)	Pooled AUROC	95% CI	Test Parameter, Location and OCT Device	Number of Studies	Number of Study Groups *	Pooled Sample Size (eyes)	Pooled AUROC	95% CI
RTVue	29	45	3161 (2799)	0.886	0.865 to 0.906						
Topcon	10	15	928 (750)	0.890	0.853 to 0.926						
Inferior	31	52	3,689 (3,155)	0.876	0.858 to 0.893						
Cirrus	4	6	530 (363)	0.893	0.861 to 0.924						
RTVue	24	31	2231 (2042)	0.874	0.852 to 0.896						
Topcon	10	15	928 (750)	0.880	0.844 to 0.916						
Superior	31	52	3689 (3155)	0.812	0.790 to 0.834						
Cirrus	4	6	530 (363)	0.811	0.752 to 0.869						
RTVue	24	31	2231 (2042)	0.814	0.786 to 0.842						
Topcon	10	15	928 (750)	0.808	0.766 to 0.851						
Focal Loss Volume											
RTVue	18	28	1745 (1797)	0.885	0.864 to 0.905						
Global Loss Volume											
RTVue	19	28	2296 (2194)	0.868	0.842 to 0.895						

Michelessi M, et al. 2015 ²⁶

O objetivo do estudo foi determinar a acurácia diagnóstica para glaucoma dos exames computadorizados de imagem HRT (“Heidelberg Retina Tomograph”), OCT e GDx (“Scanning Laser Ophthalmoscope”). Tratou-se de uma revisão sistemática utilizando o método Cochrane que incluiu 106 estudos, sendo que 63 (9390 participantes) envolviam aparelhos de OCT. Em 103 desses estudos o desenho adotado foi caso- controle.

O desfecho primário foi a acurácia diagnóstica baseada em sensibilidade e especificidade de todos os parâmetros estudados de cada aparelho.



Na avaliação dos estudos de OCT, os parâmetros com a melhor acurácia diagnóstica foram a espessura média da CFNR no setor inferior com sensibilidade de 0,72, (0,65 a 0,77) e a especificidade de 0,93 (0,92 a 0,95) e o parâmetro topográfico razão escavação/disco vertical com sensibilidade de 0,72, (0,60 a 0,81) e a especificidade de 0,94 (0,92 a 0,95).

O estudo concluiu que a acurácia dos testes de imagem para detectar glaucoma manifesto foi variável entre os estudos, mas de forma geral similar entre os aparelhos. A acurácia pode ter sido hiperestimada devido ao desenho caso-controle, o que seria uma séria limitação da base atual de evidências.

Chen HY, et al. 2014 ⁴⁴

Trata-se de um estudo de metanálise com pesquisa de artigos no MEDLINE para identificar artigos sobre acurácia diagnóstica de glaucoma pelo OCT modelo Stratus entre Janeiro de 2004 e Dezembro de 2011. Foram utilizadas na pesquisa as palavras-chaves “acurácia diagnóstica” ou “receiver operator characteristic” ou “área sob a curva” ou “AUC” e “Stratus OCT” e “glaucoma.”

De 180 estudos identificados, foram selecionados 21 estudos (3475 indivíduos). O desfecho utilizado foi a acurácia diagnóstica avaliada pela área sob a curva ROC (AROC). Os resultados podem ser observados na tabela. A ordem de acurácia entre as medidas dos parâmetros da CFNR estudados foi: média global > inferior > superior > 7hs > 6hs > 11hs > 12hs > 1h > 5hs > nasal > temporal > 2hs > 10hs > 8hs > 9hs . 4hs > 3hs. Após ajuste para efeitos da idade, severidade do glaucoma, tipos de glaucoma, e etnicidade, e a média da espessura da CFNR forneceu a maior acurácia diagnóstica comparada a outros parâmetros (Tabela 6).

A acurácia diagnóstica em populações asiáticas foi significativamente menor do que em caucasianos e os dois outros grupos étnicos estudados.

O estudo concluiu que o Stratus OCT demonstrou boa capacidade diagnóstica em

diferenciar olhos glaucomatosos de olhos normais.

No entanto nós devemos ter mais cuidado em aplicar esse instrumento em grupos asiáticos no manejo do glaucoma.

Tabela 6. Resultados do modelo com efeitos fixos/ aleatórios para os dados combinados das áreas sob a curva ROC de cada parâmetro de espessura da CFNR.

Fixed-effects model			Random-effects model		
Parameter	AUC	95% CI for AUC	Parameter	AUC	95% CI for AUC
Average	0.941	(0.934–0.948)	Average	0.893	(0.871–0.916)
Temporal	0.788	(0.774–0.802)	Temporal	0.730	(0.684–0.776)
Superior	0.896	(0.886–0.906)	Superior	0.843	(0.813–0.872)
Nasal	0.795	(0.782–0.808)	Nasal	0.750	(0.717–0.783)
Inferior	0.916	(0.908–0.924)	Inferior	0.878	(0.854–0.902)
1 o'clock	0.826	(0.809–0.842)	1 o'clock	0.811	(0.776–0.846)
2 o'clock	0.777	(0.760–0.795)	2 o'clock	0.748	(0.709–0.786)
3 o'clock	0.746	(0.727–0.764)	3 o'clock	0.686	(0.631–0.741)
4 o'clock	0.757	(0.740–0.774)	4 o'clock	0.726	(0.690–0.763)
5 o'clock	0.815	(0.799–0.831)	5 o'clock	0.810	(0.781–0.839)
6 o'clock	0.865	(0.851–0.880)	6 o'clock	0.839	(0.801–0.877)
7 o'clock	0.883	(0.871–0.896)	7 o'clock	0.841	(0.799–0.883)
8 o'clock	0.770	(0.752–0.788)	8 o'clock	0.752	(0.703–0.800)
9 o'clock	0.766	(0.748–0.783)	9 o'clock	0.696	(0.626–0.765)
10 o'clock	0.772	(0.754–0.791)	10 o'clock	0.745	(0.695–0.796)
11 o'clock	0.847	(0.833–0.862)	11 o'clock	0.807	(0.765–0.849)
12 o'clock	0.836	(0.825–0.846)	12 o'clock	0.801	(0.768–0.833)

combinados das áreas sob a curva ROC de cada parâmetro de espessura da CFNR.

Wu Z, et al. 2018 ⁴⁵

O propósito do estudo foi determinar se uma abordagem qualitativa na avaliação das imagens do OCT melhora a habilidade de detectar dano glaucomatoso comparado a métrica convencional da espessura global da CFNR peripapilar. Trata-se de um estudo prospectivo transversal que inclui olhos saudáveis, olhos com suspeita de glaucoma e olhos com glaucoma e defeito de campo visual.

O desfecho do estudo foi a acurácia diagnóstica da avaliação qualitativa e da avaliação quantitativa pelo OCT, medida por valores de sensibilidade para especificidades fixas.

Foram incluídos um total de 394 olhos saudáveis e 272 olhos com glaucoma.

A sensibilidade para detectar glaucoma com defeito de campo visual com o parâmetro da espessura da medida global da CFNR peripapilar e da análise qualitativa foi respectivamente 86.5% e 95.5%, a uma especificidade de 95%, sendo significativamente mais elevada para o último ($P < 0.001$). Sete olhos com glaucoma e defeito de campo visual não foram detectados pela avaliação qualitativa. O estudo concluiu que a avaliação qualitativa dos resultados das imagens de OCT permitiu olhos glaucomatosos com defeito de campo visual serem detectados com alta grau de acurácia, desempenhando melhor do que as medidas de espessura global da CFNR peripapilar. A detecção clínica do dano glaucomatoso com o OCT pode ser otimizada através de uma análise qualitativa dos seus resultados.

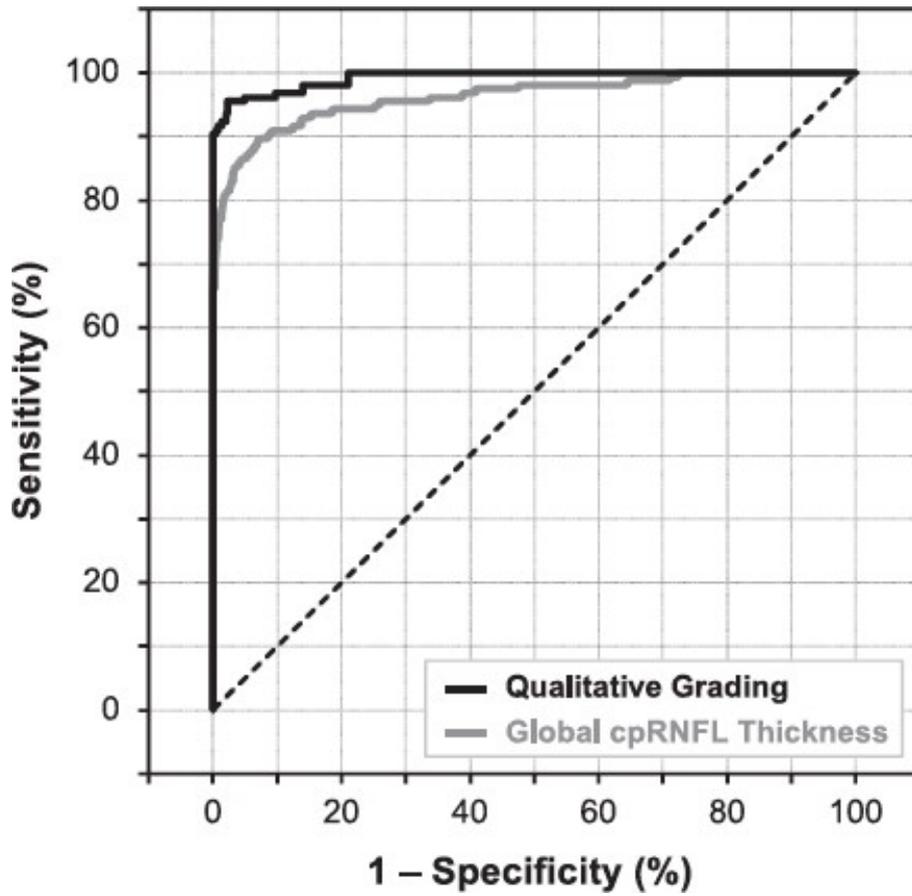


Figura 4. Curva ROC da análise qualitativa e da análise quantitativa pelo OCT

Koh V, *et al.* 2018 ⁴⁶

Trata-se de um estudo transversal do tipo caso-controle em adultos entre 40 e 80 anos. O objetivo do estudo foi determinar a performance diagnóstica dos parâmetros de medida de espessura macular “ganglion cell-inner plexiform layer (GCIPL)” medidos pelo OCT de domínio espectral (SDOCT) em uma população Chinesa em comparação com medidas dos parâmetros do disco óptico e da CFNR medidos tanto pelo SDOCT quanto pelo aparelho “Heidelberg Retina Tomograph 3” (HRT-3). O desfecho do estudo foi a acurácia diagnóstica medida pela área sob a curva ROC (AUC) e por valores de sensibilidade para especificidade fixa.

O estudo envolveu 3.353 indivíduos no estudo populacional. Foram incluídos 86 olhos de 60 indivíduos com glaucoma e 1709 olhos de 1001 participantes sem glaucoma.

Os parâmetros com a melhor performance no aparelho de OCT Cirrus foram a espessura mínima do GCIPL (AUC = 0.89, 95% CI 0.83–0.95), “vertical cup-disc ratio” (CDR) (AUC = 0.94, 0.91–0.98) (Tabela 7) . A uma especificidade fixa de 85%, o parâmetro “vertical CDR” medido usando Cirrus OCT demonstrou a maior sensibilidade (88.64%, 95% CI 75.4–96.2) comparado ao parâmetro espessura mínima do GCIPL com sensibilidade de 60.53% (95% CI 46.4±73.0) (p<0.001). A espessura da CFNR inferior (AUC = 0.84, 95% CI 0.91±0.97) apresentou acurácia diagnóstica melhor do que a medida superior do GCIPL, ambas obtidas pelo aparelho Cirrus (p<0.007).

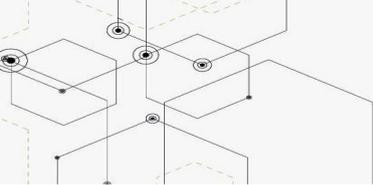
Tabela 7. Medidas da área sob a curva ROC (AUC) dos parâmetros estudados de cada aparelho

	Cirrus SD-OCT macular GCIPL		Cirrus SD-OCT ONH and RNFL		HRT-3
Parameters	AUC (95% CI)	Parameters	AUC (95% CI)	Parameters	AUC (95% CI)
Minimum GCIPL thickness	0.89 (0.83 to 0.95)	Vertical CDR	0.94 (0.91 to 0.98)	Vertical CDR	0.86 (0.81 to 0.92)
Inferior GCIPL thickness	0.87 (0.80 to 0.95)	Inferior RNFL thickness	0.94 (0.91 to 0.97)	Rim-to-disc area ratio	0.85 (0.80 to 0.92)
Average GCIPL thickness	0.87 (0.81 to 0.94)	Average CDR	0.91 (0.87 to 0.95)	Superior Rim area	0.82 (0.74 to 0.89)
Superior GCIPL thickness	0.85 (0.78 to 0.93)	Average RNFL thickness	0.90 (0.86 to 0.95)	Mean RNFL Thickness	0.81 (0.75 to 0.89)
-	-	Superior RNFL thickness	0.90 (0.85 to 0.95)	Average Rim area	0.78 (0.69 to 0.86)
-	-	-	-	Inferior rim area	0.78 (0.69 to 0.87)

AUC: area under the receiver-operating curve; RNFL: retinal nerve fiber layer, CDR: cup-to-disc ratio; ONH: optic nerve head; GCIPL: ganglion cell-inner plexiform layer

Wan KH, et al. 2018 ⁴⁷

O objetivo do estudo foi comparar a performance diagnóstica para detecção de glaucoma e a associação estrutura –função entre a densidade vascular macular interna medida por angio- OCT e a espessura macular interna medida pelo OCT. Esse estudo transversal incluiu 115 pacientes com glaucoma e 35 indivíduos saudáveis para



medidas da espessura da retina e da densidade vascular retiniana utilizando Swept-Source OCT. Todos os participantes eram de origem chinesa. O desfecho foi a acurácia diagnóstica avaliada pela área sob a curva ROC. Os resultados revelaram que a área sob a curva ROC foi maior para a medida média da espessura interna da mácula para detecção de glaucoma do que a medida média da densidade vascular interna média (diferença de 0.17; 95% CI, 0.01-0.31; $P = .03$). A uma especificidade de 90%, a sensibilidade da medida média da espessura macular interna foi maior de que a a medida média da densidade vascular macular interna (diferença de 29.2%; 95% CI, 11.5%-64.6%; $P = .02$). A força da associação estrutura função foi maior para a espessura média da mácula interna do que a a espessura média da densidade vascular interna na análise de regressão linear (diferença em $R^2 = 0.38$; 95% CI, 0.22-0.54; $P < .001$) e não linear (diferença em $R^2 = 0.36$; 95% CI, 0.21-0.51; $P < .001$). Nesse estudo observou-se que as medidas da espessura interna macular mostraram melhor performance diagnóstica para detectar glaucoma e melhor associação estrutura- função do que as medidas de densidade vascular obtidas com angio-OCT.

Mittal D, et al. 2018 ⁴⁸

OBJETIVO: Determinar qual parâmetro da tomografia de coerência óptica Cirrus e RTVue (OCT) tem a maior capacidade de discriminar entre glaucoma inicial, moderado e avançado. Simultaneamente, comparar o desempenho dos dois dispositivos OCT em termos de sua capacidade de diferenciar os três estágios do glaucoma. Além disso, para analisar os parâmetros maculares de ambos os dispositivos e compará-los com os parâmetros convencionais da camada de fibras nervosas da retina (CFNR).

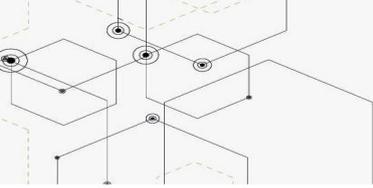
MÉTODOS: Cento e vinte olhos (30 saudáveis e 90 glaucomatosos [30 leves, 30 moderados e 30 glaucoma avançado]) de 65 participantes (15 saudáveis, 50 glaucomatosos [15 leves, 15 moderados e 20 avançados glaucoma]) foram submetidos a varredura pelo OCT Cirrus e RTVue em uma única visita.

RESULTADOS: A espessura média da CFNR e a espessura superior da CFNR dos dispositivos e inferiores (GCC) do dispositivo RTVue melhor diferenciou os normais de todos os glaucomatosos ($P > 0,05$), e a espessura da CFNR e a espessura da CFNR melhoraram outros parâmetros ($P < 0,05$) na diferenciação do glaucoma inicial de moderado e avançado. Na diferenciação do glaucoma inicial e moderado, com o RTVue, a espessura média, superior e inferior da RNFL e parâmetros GCC inferior apresentaram a maior capacidade discriminatória ($P < 0,05$).

CONCLUSÃO: No geral, a espessura média da CFNR teve a maior capacidade de distinguir diferentes estágios da doença, não havendo diferença significativa entre o RTVue e o Cirrus OCT em diferentes graus de severidade. Nenhuma diferença significativa foi observada entre a CFNR e parâmetros maculares em diferentes estágios do glaucoma.

Hong EH, et al. 2018 ⁴⁹

OBJETIVO: Determinar as habilidades de diferenciação glaucomatosa das medidas da espessura da camada de fibras nervosas da retina macular e circumpapilar da varredura ampla (12X9mm) utilizando tomografia de coerência óptica (SS-OCT) comparada às medidas de mácula padrão e varreduras de disco (6 X 6 mm). **MÉTODOS:** Este estudo retrospectivo de revisão de prontuários incluiu 60 olhos glaucomatosos e 62 saudáveis de um total de 122 indivíduos que visitaram uma clínica de glaucoma e



foram examinados com exames de disco de mácula e padrão da SS-OCT (DRI-OCT-1 Atlantis; Topcon Inc Tóquio, Japão) no mesmo dia. Medidas de espessura da camada de células ganglionares mais camada plexiforme interna (mGCIPL), mGCIPL mais camada de fibra nervosa (mGCC) e camada retinal total (TRL) foram avaliadas em varreduras de mácula ampla e padrão. Medidas de espessura de cpRNFL foram avaliadas em varreduras de disco de largura e padrão. A repetibilidade e a concordância das medidas tomadas em cada exame foram avaliadas usando coeficientes de correlação intraclasse (ICCs). As habilidades dos parâmetros para discriminar entre o glaucoma e os grupos normais foram avaliadas usando áreas sob as curvas de características operacionais do receptor (AUCs).

RESULTADOS: A repetibilidade e concordância de todos os parâmetros mostraram altos valores de ICC (todos $> / = 0,800$). AUCs para espessura mGCIPL foram 0,710- 0,847 e 0,701-0,836 em mácula padrão e varreduras amplas, respectivamente. As AUCs para a espessura do cpRNFL foram de 0.749-0.902 e 0.726-0.897 no disco padrão e varreduras amplas, respectivamente. Não houve diferenças significativas nas AUCs entre varreduras ampla e padrão.

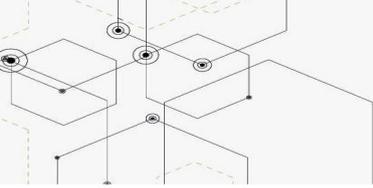
CONCLUSÕES: A concordância entre as varreduras SS-OCT de largura e padrão para as medidas de mGCIPL, mGCC e cpRNFL foi excelente. Como a capacidade de discriminar glaucoma de varreduras amplas foi comparável à das varreduras padrão de mácula / disco, uma varredura única e ampla pode substituir varreduras de mácula / disco padrão separadas para avaliar o glaucoma.

Kaushik S, et al. 2018 ⁵⁰

OBJETIVO: Comparar a capacidade diagnóstica da análise de células ganglionares (ACG) e da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) pela tomografia de coerência óptica (OCT) para diagnosticar o glaucoma pré-perimétrico.

MÉTODOS: Um estudo transversal prospectivo de 275 pacientes adultos incluindo 47 glaucoma inicial (desvio médio melhor que -6,0 D), 150 suspeitos de glaucoma (106 com discos suspeitos e 44 hipertensos oculares (OHT) e 78 controles normais foi realizado. Os participantes elegíveis foram digitalizados com o domínio espectral Cirrus (TM) OCT. Foram obtidas médias de espessura peripapilar da CFNR e de ACG. A área sob curvas características de operação do receptor (AROC) foi utilizada para avaliar o valor discriminante de ambos. Protocolos foram usados para diagnosticar o provável glaucoma pré-perimétrico entre os suspeitos de glaucoma.

RESULTADOS: A CFNR média e a ACG foram significativamente mais baixas em pacientes com glaucoma do que em controles normais e com suspeita de glaucoma ($P < 0,001$), sendo $92,96 \pm 8,8 \mu\text{m}$ em controles normais, $87,9 \pm 12,12 \mu\text{m}$ no glaucoma suspeito e significativamente mais fino no GPAA ($70,29 \pm 10,18 \mu\text{m}$; $P < 0,001$). A ACG foi de $81,94 \pm 6,17 \mu\text{m}$ em controles normais, $77,69 \pm 9,03 \mu\text{m}$ em suspeita de glaucoma e significativamente mais finos no GPAA ($69,36 \pm 11,06 \mu\text{m}$; $P < 0,001$). AROCs para discriminar suspeitos de glaucoma do normal foram modestos, sem diferença na AROC das medições de CFNR ou ACG média (DeLong; $P = 0,93$). A espessura média da CFNR teve valores AROC significativamente maiores do que a média da GCA para discriminar suspeitos de glaucoma (ambos os discos suspeitos e OHT) do glaucoma ($P = 0,03$ e $0,05$, respectivamente. AROC para diagnosticar o



glaucoma foi significativamente melhor ($P = 0,02$) para a CFNR ($0,88 + / - 0,03$) que GCA ($0,77 + / - 0,04$)

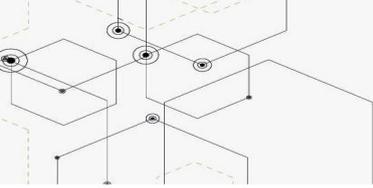
CONCLUSÃO: As medidas de GCA, como fornecidas pelo SD-OCT, não parecem superar as medidas de CFNR no diagnóstico de glaucoma pré-perimétrico.

Enders P, et al. 2019 ⁵¹

OBJETIVO: Caracterizar o parâmetro bidimensional da área de abertura mínima da membrana de Bruch (BMO-ARM) na tomografia de coerência óptica do domínio espectral (SD-OCT) da cabeça do nervo óptico (ONH) em relação à largura mínima da borda (BMO-MRW). espessura da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) em uma grande coorte de pacientes.

MÉTODOS: Caso-controle, estudo transversal de 705 olhos de 445 participantes. Um total de 449 olhos com glaucoma, 67 olhos com hipertensão ocular e 189 controles saudáveis, foi submetido à tomografia computadorizada por tomografia computadorizada confocal e SD (CSLT), teste de campo visual e exame clínico. Parâmetros morfométricos de ONH, avaliação de campo visual e acurácia diagnóstica foram comparados. As principais medidas de desfecho foram BMO-MRA derivada de SD-OCT, BMO-MRW, espessura da CFNR e área de borda derivada de CSLT (DM-RA).

RESULTADOS: A área média de ONH foi de $2,11 + / - 0,57$ mm (2); A área média da área de BMO foi de $1,89 + / - 0,45$ mm (2). A correlação do desvio médio no campo visual para parâmetros morfométricos foi $\rho = 0,70$, ($p < 0,001$) para espessura da RNFL, $\rho = 0,68$ ($p < 0,001$) para BMO-MRA, $\rho = 0,66$ ($p < 0,001$) para BMO-MRW. Essas correlações não foram significativamente diferentes ($p > 0,05$), enquanto o DM-RA correlacionou-se significativamente pior ($\rho = 0,55$; $p < 0,001$). Nas área sob a curva



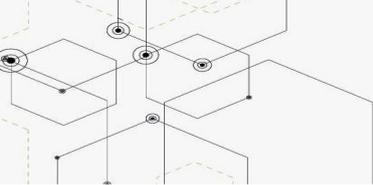
ROC, sensibilidade a 90% a especificidade para diferenciar o glaucoma foram de 0,87% e 70,1% para BMO-MRA, 0,86% e 68,1% para espessura da RNFL, 0,84% e 66,0% para BMO -MRW, 0,82% e 51,3% para DM-RA.

CONCLUSÕES: Em uma coorte clínica heterogênea de pacientes com glaucoma, todos os parâmetros analisados do SD-OCT destacam o DM-RA de CSLT. O parâmetro bidimensional BMO-MRA mostra níveis comparáveis de poder de diagnóstico para detectar o glaucoma em comparação com os parâmetros estabelecidos BMO-MRW e espessura da RNFL. Dada uma maior comparabilidade entre os tamanhos de ONH, o BMO-MRA pode se tornar uma ferramenta padrão adicional na geração de imagens SD-OCT para o glaucoma.

Di Staso S, et al. 2018 ⁵²

OBJETIVO: Este estudo foi realizado para testar a capacidade de diagnóstico da largura da rima da cabeça do nervo óptico em comparação com a espessura da camada de fibras nervosas da retina peripapilar em pacientes com glaucoma. **MÉTODOS:** Foi realizado um estudo caso-controle, mascarado observador. Olhos com pelo menos um setor com valor abaixo do limite normativo de 5% ou 1% do banco de dados normativo de tomografia de coerência óptica foram classificados como glaucomatosos. A área sob a curva ROC, a precisão, a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos positivo e negativo foram calculados para a largura da rima da cabeça do nervo óptico e a espessura da camada de fibras nervosas da retina.

RESULTADOS: Um total de 118 olhos de 118 indivíduos caucasianos (80 olhos com glaucoma de ângulo aberto e 38 olhos de controle) foram incluídos no estudo. Acurácia, sensibilidade e especificidade foram de 79,7%, 77,5% e 84,2%,



respectivamente, para largura da rima da cabeça do nervo optico e 84,7%, 82,5% e 89,5% para espessura da camada de fibras nervosas da retina. Os valores preditivos positivos foram de 0,91% e 0,94% para largura da rima da cabeça do nervo optico e espessura da camada de fibras nervosas da retina, respectivamente, enquanto os valores preditivos negativos foram de 0,64% e 0,70%. A área sob a curva ROC foi 0,892 para a largura da rima da cabeça do nervo optico e 0,938 para a espessura da camada de fibras nervosas da retina. **CONCLUSÃO:** Nossos resultados indicaram que a análise setorial baseada na abertura da membrana de Bruch e na fóvea para alinhamento de discos é capaz de detectar defeitos glaucomatosos e que a largura da rima da cabeça do nervo optico e a espessura da camada de fibras nervosas da retina apresentaram capacidade diagnóstica equivalente.

Zivkovic M, et al. 2018 ⁵³

OBJETIVO: Comparar a espessura das células ganglionares da retina (CGR) e plexiformes internas da retina (PIR) em pacientes em diferentes estágios de glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA), determinar seus valores de sensibilidade e especificidade e correlacionar valores de espessura com desvios médios (MD).

MÉTODOS: Este estudo prospectivo e transversal foi realizado em um grupo de pacientes com GPAA confirmado que foram comparados a um grupo controle pareado por idade e sexo. O dano glaucomatoso foi classificado de acordo com a escala de Hodapp-Parrish-Anderson: estágio de glaucoma 1 (precoce), estágio de glaucoma 2 (moderado) e estágio de glaucoma 3 (grave). As médias, mínimas e todas as 6 espessuras setoriais CGR + PIR (supertermos, superiores, superonasais, inferonasais, inferiores e inferotemporais) foram medidas e comparadas entre os grupos.

RESULTADOS: A média de CGR + PIR espessura de 154 olhos de 93 pacientes nos estágios de glaucoma 1, 2, 3 e 94 olhos de 47 pessoas no grupo controle foram 76,79 +/- 8,05, 65,90 +/- 7,92, 57,38 +/- 10,00 e 86,01 +/- 3,68 μ m, respectivamente. Houve diferenças estatisticamente significativas nos valores médios, mínimos e todos os 6 CGR + PIR entre os grupos. As áreas sob a curva característica de operação do receptor para os valores médios e mínimos da espessura do CGR + PIR foram de 0,93 e 0,94, respectivamente, sensibilidade de 91,5 e 88,3% e especificidade de 98,9 e 100%, respectivamente. Ambos os valores de espessura mostraram correlações significativas com MD.

CONCLUSÃO: A espessura da camada CGR + PIR é um parâmetro altamente específico e sensível na diferenciação de olhos glaucomatosos e saudáveis, mostrando danos progressivos à medida que o glaucoma se agrava. A perda desta camada está altamente correlacionada com a perda global da sensibilidade do campo visual.

Virgili G, et al. 2018 ⁵⁴

OBJETIVOS: Avaliar o desempenho diagnóstico de dados da camada de fibra nervosa da retina (CFNR) de tomografia de coerência óptica (OCT) para a detecção de glaucoma.

MÉTODOS: Um estudo prospectivo, multicêntrico. Foram incluídos dados de 899 dos 966 participantes encaminhados para os serviços oftalmológicos hospitalares com suspeita de glaucoma ou hipertensão ocular. O padrão de referência foi o exame do médico especialista, incluindo perimetria automatizada. As principais medidas de desfecho foram sensibilidade a 0,95 de especificidade, e especificidade a 0,95 de sensibilidade e os limiares de espessura da CFNR correspondentes.

RESULTADOS: O glaucoma foi diagnosticado em pelo menos um olho em 17% dos participantes. Áreas sob a curva estavam entre 0,83 e 0,88. Quando a especificidade foi fixada em 0,95, a sensibilidade ficou entre 0,38 e 0,55, e os maiores valores foram alcançados com os modelos, incluindo o quadrante inferior, em vez da espessura média da CFNR. Sensibilidade com fixação em 0,95, a especificidade foi entre 0,36 e 0,58. A adição de idade, erro de refração, PIO ou variação dentro do assunto não melhorou a precisão.

CONCLUSÃO: Os dados da espessura da CFNR do OCT podem ser usados como teste diagnóstico.

Tabela 8. Estudos incluídos na revisão

Autor, data	Kansal et al, 2018 ⁴³	Michelessi et al, 2015 ²⁶	Chen et al, 2014 ⁴⁴
País onde estudo foi realizado	Canadá	Itália	Taiwan
Desenho	Estudo de Metanálise	Estudo de metanálise	Estudo de metanálise
População	Pacientes com glaucoma e indivíduos normais	Pacientes com glaucoma e indivíduos normais	Pacientes com glaucoma e indivíduos normais
Intervenção e comparadores	Exame com 5 marcas aparelhos de OCT de domínio spectral e de domínio temporal	Exame com aparelhos de OCT de domínio spectral e outros aparelhos de imagem computadorizados (HRT e GDx)	Exame com mesmo aparelho de OCT de domínio temporal
Desfechos	Acurácia diagnóstica medida por área sob curva ROC estimada pela análise dos dados combinados	Acurácia diagnóstica medida por valores de sensibilidade e especificidade dos parâmetros de medida do aparelho	Acurácia diagnóstica medida por área sob curva ROC estimada pela análise dos dados combinados

Autor, data	Kansal et al, 2018 ⁴³	Michelessi et al, 2015 ²⁶	Chen et al, 2014 ⁴⁴
Resultados	<p>A revisão Incluiu 150 estudos abrangendo 16.104 olhos glaucomatosos and 11.543 olhos controles normais. O desfecho primário foi a acurácia diagnóstica baseada em área sob a curva ROC. Os autores encontraram para todos os pacientes envolvidos, áreas sob a curva ROC (AROCs) entre 0.887 e 0.906 para o parâmetro da média da espessura da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) e AROCs entre 0.835 e 0.901 para os parâmetros segmentares da mácula. Não foram observadas diferenças significativas entre os aparelhos de OCT. O estudo concluiu que os instrumentos comercialmente disponíveis estudados apresentaram boa acurácia diagnóstica na sua habilidade em diferenciar pacientes com glaucoma de indivíduos normais.</p>	<p>A revisão incluiu 106 estudos, sendo que 63 (9390 participantes) envolviam aparelhos OCT. Na avaliação dos estudo de OCT, os parâmetros com a melhor a acurácia diagnóstica foram a espessura média da CFNR no setor inferior com sensibilidade de 0.72, (0.65 to 0.77) e a especificidade de 0.93 (0.92 to 0.95) e o parâmetro topográfico razão escavação/disco vertical com com sensibilidade de 0.72, (0.60 to 0.81) e a especificidade de 0.94 (0.92 to 0.95). O estudo concluiu que a acurácia dos testes de imagem para detectar glaucoma manifesto foi variável entre os estudos, mas de forma geral similar entre os aparelhos</p>	<p>A revisão incluiu 21 estudos na análise (3475 indivíduos). A ordem de acurácia entre as medidas dos parâmetros da CFNR estudados foi: média global > inferior> superior> 7hs> 6hs > 11hs > 12 hs > 1h > 5 hs > nasal > temporal > 2 hs > 10hs > 8 hs > 9hs . 4 hs > 3 hs. Após ajuste para efeitos da idade, severidade do glaucoma, tipos de glaucoma, e etnicidade, a a média da espessura da CFNR forneceu a maior acurácia diagnóstica comparada a outros parâmetros. A acurácia diagnóstica em populações asiáticas foi significativamente menor do que em caucasianos e os dois outros grupos étnicos estudados.</p>
Limitações	<p>Inclui estudos do tipo caso-controle o que pode hiperestimar a acurácia diagnóstica da tecnologia</p>	<p>Inclui estudos do tipo caso-controle o que pode hiperestimar a acurácia diagnóstica da tecnologia</p>	<p>Inclui estudos do tipo caso-controle o que pode hiperestimar a acurácia diagnóstica da tecnologia. Avaliação de apenas um tipo de OCT, cuja tecnologia já foi aprimorada nas novas versões</p>
Nível de evidência/ Grau de recomendação	B/3A	B/3A	B/3A

4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

4.1. Objetivo

O objetivo deste estudo foi desenvolver uma análise de custo-efetividade para quantificar o impacto da incorporação da tomografia de coerência óptica (OCT) para confirmação diagnóstica dos casos suspeitos de glaucoma primário de ângulo aberto inicial no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2. População-alvo

A população alvo para realização do exame são os pacientes com diagnóstico inicial de glaucoma por cumprirem os dois critérios diagnósticos abaixo, sem perda de campo visual:

- pressão intraocular > 21 mmHg; e
- discos ópticos com relação escavação/disco $\geq 0,5$ e $< 0,9$; assimetria da relação escavação/disco entre os olhos > 0,2; afinamentos localizados do anel neural.

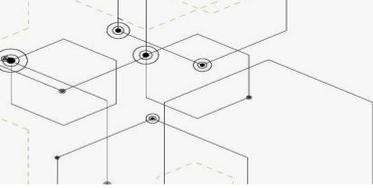
Atualmente estes pacientes seriam elegíveis a iniciar o tratamento medicamentoso de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde⁵⁵. No entanto, esta análise propõe que sejam avaliados pelo OCT e, somente em caso de confirmação diagnóstica do glaucoma pelo exame, iniciem tratamento.

4.3. Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde. Os custos e condutas foram selecionados de forma a refletir esta perspectiva.

4.4. Horizonte da análise

O horizonte de tempo considerado na análise foi de 12 meses. Este horizonte foi



considerado adequado pois pacientes com alto risco de desenvolvimento de glaucoma devem ser avaliados anualmente.

Este pedido de incorporação refere-se a um novo método diagnóstico para confirmação do diagnóstico de glaucoma. Caso o resultado do exame seja negativo, estes pacientes serão reavaliados quanto à PIO e dano ao nervo óptico após 12 meses da avaliação inicial e, caso elegíveis, entrarão novamente no protocolo de avaliação diagnóstica.

Desta forma, considerou-se adequada a adoção de um horizonte de tempo de 12 meses para a análise.

4.5. Comparadores

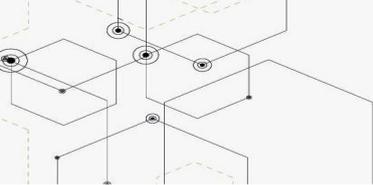
O comparador incluído na análise foi a conduta diagnóstica atualmente recomendada pelo PCDT do Ministério da Saúde, que consiste em:

- Aferição da PIO, idealmente medida com tonometria de aplanção de Goldmann, em diferentes dias e horários, para reconhecimento da flutuação diária;
- Avaliação do nervo óptico e da camada de fibras nervosas (CFN) para o fornecimento de informações estruturais sobre o dano glaucomatoso. O nervo óptico deve ser avaliado com biomicroscopia de fundo e fundoscopia sob midríase e ser documentado, idealmente, com retinografia colorida binocular;
- Campimetria visual (campimetria computadorizada estática acromática) para detectar o dano funcional do glaucoma e monitorizar sua progressão.

No caso específico desta avaliação, os pacientes teriam realizado os três exames acima e teriam obtido o resultado de PIO elevada e dano ao nervo óptico, sem perda de campo visual.

4.6. Taxa de desconto

Considerando que o horizonte de tempo adotado na análise foi de 12 meses, não foi



necessário descontar custos e desfechos a valor presente.

4.7. Custos considerados

Os custos considerados na análise foram somente custos médicos diretos, incluindo: consultas para diagnóstico e acompanhamento de pacientes com glaucoma, exames tradicionais já incorporados ao SUS e tratamento medicamentoso para pacientes com diagnóstico confirmado de glaucoma.

4.8. Desfechos

O desfecho considerado na análise foi o percentual de pacientes com diagnóstico correto.

Neste caso, dois tipos de diagnóstico correto foram considerados:

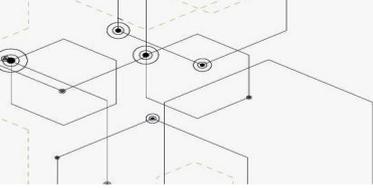
- Pacientes com glaucoma que recebem um resultado de diagnóstico positivo;
- Pacientes sem glaucoma que recebem um resultado de diagnóstico negativo.

O percentual de pacientes com diagnóstico correto foi calculado como a soma dos dois percentuais acima.

4.9. Estrutura do modelo

O modelo foi desenvolvido com uma estrutura de árvore de decisão. Os pacientes iniciam a análise já tendo recebido um diagnóstico de glaucoma com base nos exames previamente descritos: PIO elevada (> 21 mmHg) e dano ao nervo ótico (discos óticos com relação escavação/disco $\geq 0,5$), sem perda de campo visual.

Atualmente, estes pacientes seriam elegíveis a iniciar tratamento com medicamentos tópicos para o glaucoma. Parte destes pacientes realmente possuem o diagnóstico de glaucoma e serão corretamente tratados. Os pacientes que tiveram um diagnóstico



inicial falso positivo receberão tratamento desnecessário. Além disso, como estes são pacientes com suspeita em relação à confirmação do diagnóstico de glaucoma, seriam seguidos a cada 6 meses com a realização de consultas e exames tradicionais.

A alternativa avaliada foi a realização do OCT. Pacientes com resultado positivo iniciariam tratamento medicamentoso. Dentre estes pacientes, uma parcela receberia um diagnóstico verdadeiro positivo e, portanto, seria corretamente tratada, enquanto um outro percentual receberia um diagnóstico falso positivo e seria desnecessariamente tratada. Estes percentuais serão calculados com base na prevalência de glaucoma entre casos suspeitos e na sensibilidade diagnóstica do teste, que será detalhada a seguir.

Pacientes com resultado do OCT negativo não seriam tratados. Dentre estes, haveria pacientes com resultado falso negativo, que deixariam de ser tratados, e pacientes com resultado verdadeiro negativo, para os quais o tratamento não seria adequado. Estes percentuais serão calculados com base na especificidade do teste, também detalhada a seguir.

Não foram consideradas consequências de longo prazo relacionadas a um diagnóstico falso negativo, pois considerou-se que estes pacientes voltariam à rotina de acompanhamento e deveriam ser reavaliados anualmente como pacientes de alto risco para desenvolvimento de glaucoma.

Caso em uma avaliação futura estes pacientes voltem a preencher os critérios de inclusão para realização do OCT (PIO elevada com dano ao nervo óptico sem perda de campo visual), serão elegíveis novamente a realizar o exame e entrarão em uma nova avaliação de 12 meses.

Como não é possível modelar qual percentual destes pacientes retornarão anualmente para acompanhamento e manterão tais alterações, optou-se por restringir a análise ao período de 12 meses.

A estrutura considerada na árvore de decisão está apresentada na Figura 5.

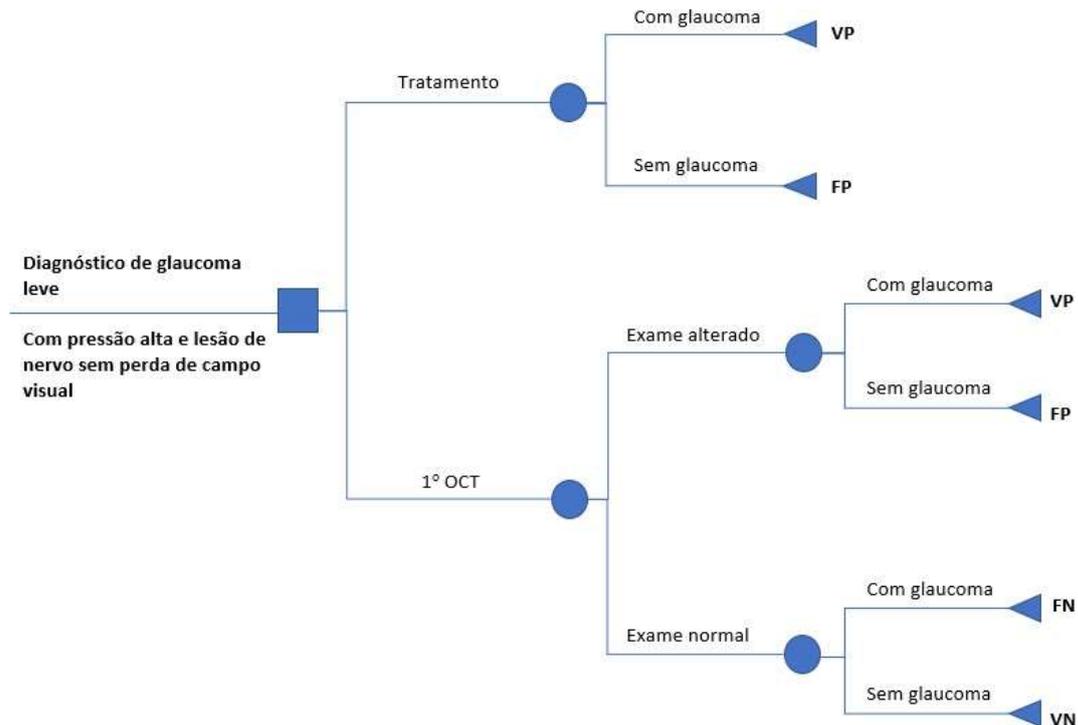


Figura 5. Estrutura do modelo de árvore de decisão

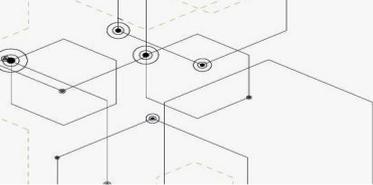
VP = verdadeiro positivo; FP = falso positivo; FN = falso negativo; VN = verdadeiro negativo

4.10. Dados de prevalência

A estimativa de prevalência do glaucoma na população Brasileira acima de 60 anos foi obtida do único estudo epidemiológico conduzido no Brasil, com o objetivo de avaliar a prevalência do glaucoma nesta população⁸. A prevalência estimada de glaucoma primário de ângulo aberto foi de 4,01% em indivíduos acima de 60 anos.

4.11. Dados de acurácia

A acurácia diagnóstica do método atual e do novo método proposto para incorporação ao SUS foram avaliadas pelas medidas de sensibilidade e especificidade. A sensibilidade de um teste é calculada pelo percentual de casos com resultado do teste positivo entre indivíduos que possuem a doença, medindo portanto a capacidade do teste em diagnosticar corretamente pacientes com a doença. Por outro lado, a especificidade de um teste é calculada pelo percentual de casos com resultado do teste negativo entre



indivíduos que não possuem a doença.

A acurácia do diagnóstico clínico foi obtida a partir do estudo populacional “*The Baltimore Eye Survey*”, conduzido entre janeiro de 1985 e novembro de 1988 com residentes da cidade de Baltimore nos Estados Unidos, com 40 anos ou mais³⁹. Um total de 5.308 indivíduos realizaram um exame de rastreamento para glaucoma incluindo tonometria, campo visual, fundoscopia e uma avaliação detalhada da história médica e oftalmológica.

O diagnóstico de glaucoma de qualquer tipo foi realizado em 196 indivíduos, resultando em uma prevalência estimada de 3,7%. A acurácia diagnóstica dos diferentes métodos diagnósticos, utilizados isoladamente ou em combinação, foi avaliada, considerando-se diferentes pontos de corte.

Para o uso dos critérios diagnósticos de PIO > 21 mmHg ou escavação $\geq 0,5$ a sensibilidade foi de 61% e a especificidade de 84%.

Estes resultados foram confirmados por um estudo mais recente, desenvolvido com objetivo de avaliar a acurácia diagnóstica de oftalmologistas que interpretam os resultados do exame de avaliação do disco óptico para diagnóstico de glaucoma. Um total de 243 oftalmologistas de 11 países Europeus participaram do estudo. Cada participante classificou 40 olhos saudáveis e 48 olhos com glaucoma por diferentes gravidades da doença de acordo com a avaliação por fundoscopia. Os olhos foram também avaliados com GDx-VCC (Carl Zeiss Meditec AG) e tomografia de retina Heidelberg (HRT; Heidelberg Engineering GmbH). A acurácia diagnóstica dos médicos oftalmologistas foi comparada a das melhores classificações automatizadas dos equipamentos. A sensibilidade do diagnóstico com base no exame de fundo de olho foi de 62,9% para glaucoma leve e a especificidade de 87,4%, consistentes com os valores reportados previamente por Tielsch et al².

A acurácia do OCT foi obtida a partir dos resultados da revisão da literatura. A metanálise mais recente encontrada, publicada por Kansal et al. 2018⁴³, avaliou somente a área sob a curva *receiver operating characteristic curve* (ROC) como medida de acurácia. Porém, no modelo econômico é necessário avaliar separadamente os casos positivos e

negativos de resultado do teste, através dos parâmetros de sensibilidade e especificidade. Desta forma, recorreu-se aos resultados da segunda metanálise mais recente disponível, publicada por Michelessi *et al.* 2015²⁶. Neste estudo, a acurácia do OCT foi medida de acordo com diferentes parâmetros e a acurácia foi maximizada pela avaliação da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) do setor inferior. A sensibilidade do teste foi de 72% (IC 95%: 65% - 77%) e a especificidade de 93% (IC 95%: 92% - 95%).

Os parâmetros de acurácia considerados para os testes diagnósticos no modelo econômico estão detalhados na Tabela 9.

Tabela 9. Parâmetros de acurácia considerados no modelo econômico

Método diagnóstico	Sensibilidade	Especificidade
Diagnóstico clínico (PIO e dano ao nervo ótico)	61%	84%
OCT	72%	93%

4.12. Cálculo de resultados verdadeiro e falso positivos e negativos

A acurácia diagnóstica do diagnóstico padrão atual, com avaliação da PIO e do dano ao nervo por fundoscopia, e do OCT foram aplicadas sequencialmente no modelo.

Considerando-se a prevalência estimada de 4,01% de glaucoma na população acima de 60 anos e que a sensibilidade do método diagnóstico atual é de 61%, espera-se que sejam encontrados 2,45% dos resultados entre pacientes com glaucoma como positivos ($4,01\% \times 61\% = 2,45\%$). Neste caso, 1,56% dos pacientes com glaucoma receberiam um resultado falso negativo. Dentre os 95,99% de pacientes sem a doença e considerando-se a especificidade do método diagnóstico atual de 84%, espera-se que sejam diagnosticados como negativos 80,63% dos pacientes ($95,99\% \times 84\% = 80,63\%$). Os demais 15,36% dos pacientes receberiam um resultado falso positivo. Estes resultados levariam a 17,80% dos pacientes recebendo resultado do diagnóstico atual como

positivo ($2,45\% + 15,36\% = 17,80\%$) e $82,20\%$ como negativo.

Os resultados projetados de casos verdadeiro e falso positivo e negativo com base no diagnóstico clínico atual estão detalhados na Tabela 10.

Tabela 10. Estimativa de casos verdadeiro e falso positivos e negativos com base no diagnóstico clínico atual

Presença da doença	Diagnóstico positivo	Diagnóstico negativo	Total
Com glaucoma	2,45%	1,56%	4,01%
Sem glaucoma	15,36%	80,63%	95,99%
Total	17,80%	82,20%	100,0%
Valor preditivo	13,74%	98,10%	-----

A proposta para incorporação do novo exame de OCT ao SUS considera que somente pacientes com diagnóstico clínico positivo por apresentarem PIO elevada e dano ao nervo ótico, sem perda de campo visual seriam elegíveis a realizar o OCT. Estes seriam representados pelos $17,80\%$ de pacientes com resultado do diagnóstico clínico positivo. Dentre estes pacientes, a prevalência de glaucoma, calculada pela divisão do percentual de pacientes com glaucoma sobre o total de pacientes com diagnóstico positivo, seria de $13,74\%$.

Espera-se, portanto, que esta seja a prevalência de glaucoma entre pacientes submetidos ao OCT.

Considerando-se a sensibilidade do OCT de 72% , espera-se que sejam encontrados $9,89\%$ dos resultados entre pacientes com glaucoma como positivos ($13,74\% \times 72\% = 9,89\%$). Neste caso, $3,85\%$ dos pacientes com glaucoma receberiam um resultado falso negativo. Dentre os $86,26\%$ de pacientes sem a doença e considerando-se a especificidade do OCT de 93% , espera-se que sejam diagnosticados como negativos $80,22\%$ dos pacientes ($86,26\% \times 93\% = 80,22\%$). Os demais $6,04\%$ dos pacientes receberiam um resultado falso positivo. Estes resultados levariam a $15,93\%$ dos pacientes recebendo resultado do diagnóstico atual como positivo ($9,89\% + 6,04\% = 15,93\%$) e $84,07\%$ como negativo.

Tabela 11. Estimativa de casos verdadeiro e falso positivos e negativos com base no diagnóstico com OCT

Presença da doença	Diagnóstico positivo	Diagnóstico negativo	Total
Com glaucoma	9,89%	3,85%	13,74%
Sem glaucoma	6,04%	80,22%	86,26%
Total	15,93%	84,07%	100,0%
Valor preditivo	62,10%	95,42%	

4.13. Uso de recursos e custos

Em termos de uso de recursos foi considerada a realização do OCT para o cenário de incorporação deste novo teste, além do acompanhamento de pacientes com diagnóstico ou suspeita de glaucoma com consultas e exames adicionais e o tratamento dos pacientes com diagnóstico positivo.

No cenário atual, 100% dos pacientes que recebem o diagnóstico de glaucoma por atenderem aos critérios de PIO elevada e dano ao nervo óptico são elegíveis a iniciar o tratamento medicamentoso. Portanto, considerou-se que 100% dos pacientes seriam tratados. Com a incorporação do OCT, somente pacientes com resultado do OCT positivo iniciariam tratamento para o glaucoma e seriam seguidos a cada 6 meses. Pacientes com teste negativo deveriam ser reavaliados após 1 ano mas este custo não foi incluído na análise pois foi adotado um horizonte de tempo de 12 meses, de forma que pacientes com novo resultado de PIO elevada e dano ao nervo entrariam novamente na avaliação anual do modelo. Pacientes submetidos aos exames tradicionais, precisariam de um acompanhamento semestral.

Os valores de honorários relacionados ao reembolso de consultas e exames e os custos de tratamento medicamentoso foram obtidos do SIGTAP⁵⁶ e do DATASUS⁵⁷.

Os custos unitários da consulta de acompanhamento, exame de retinografia e do OCT estão detalhados na Tabela 12.

Tabela 12. Custos unitários de consultas e exames considerados no modelo econômico

Recursos utilizados	Custo unitário	Referência
Consulta com oftalmologista para diagnóstico	R\$57,74	SIGTAP set/19 - 03.01.01.010-2: CONSULTA PARA DIAGNÓSTICO/REAVIAÇÃO DE GLAUCOMA (TONOMETRIA, FUNDOSCOPIA E CAMPIMETRIA)
Consulta com oftalmologista para acompanhamento	R\$17,74	SIGTAP set/19 - 03.03.05.001-2: ACOMPANHAMENTO E AVALIACAO DE GLAUCOMA POR FUNDOSCOPIA E TONOMETRIA
Retinografia colorida binocular	R\$24,68	SIGTAP set/19 - 02.11.06.017-8: RETINOGRAFIA COLORIDA BINOCULAR
Tomografia de coerência óptica binocular	R\$85,00	Preço proposto para incorporação

Os custos relacionados ao tratamento medicamentoso estão apresentados na Tabela 13 considerando todas as APACs existentes para pacientes com glaucoma no SUS. Foi calculada uma média do valor reembolsado por APAC para pacientes com glaucoma no SUS. Considerou-se que as APACs possuem cobertura trimestral e que, portanto, seriam faturadas 4 APACs em média por ano por paciente em tratamento.

Tabela 13. Custos do tratamento medicamentoso de pacientes com glaucoma no SUS

Procedimento	Quantidade aprovada	Valor aprovado
0303050039 Tratamento oftalmológico de paciente com glaucoma binocular (1ª linha)	118.057	R\$2.202.944
0303050047 Tratamento oftalmológico de paciente com glaucoma binocular (2ª linha)	75.280	R\$5.975.726
0303050055 Tratamento oftalmológico de paciente com glaucoma binocular (3ª linha)	203.477	R\$26.040.986
0303050063 Tratamento oftalmológico de paciente com glaucoma monocular (1ª linha)	2.908	R\$36.176
0303050071 Tratamento oftalmológico de paciente com glaucoma monocular (2ª linha)	2.239	R\$118.488
0303050080 Tratamento oftalmológico de paciente com glaucoma monocular (3ª linha)	4.104	R\$350.194
0303050098 Tratamento oftalmológico de paciente com glaucoma com dispensação de acetazolamida monocular ou	2.981	R\$277.531

binocular		
0303050101 Tratamento oftalmológico de paciente com glaucoma com dispensação de pilocarpina monocular	64	R\$572
0303050110 Tratamento oftalmológico de paciente com glaucoma com dispensação de pilocarpina binocular	144	R\$1.928
0303050152 Tratamento oftalmológico de paciente com glaucoma - 1ª linha associada a 2ª linha – Monocular	6.263	R\$409.350
0303050160 Tratamento oftalmológico de paciente com glaucoma - 1ª linha associada a 2ª linha – Binocular	112.210	R\$11.001.068
0303050179 Tratamento oftalmológico de paciente com glaucoma - 1ª linha associada a 3ª linha – Monocular	4.465	R\$436.543
0303050187 Tratamento oftalmológico de paciente com glaucoma - linha associada a 3ª linha – Binocular	175.621	R\$25.753.063
0303050195 Tratamento oftalmológico de paciente com glaucoma - 2ª linha associada a 3ª linha – Monocular	2.923	R\$404.105
0303050209 Tratamento oftalmológico de paciente com glaucoma - 2ª linha associada a 3ª linha – Binocular	73.834	R\$15.310.218
0303050217 Tratamento oftalmológico de paciente com glaucoma monocular - Associação de 1ª, 2ª e 3ª linhas	18.823	R\$2.836.438
0303050225 Tratamento oftalmológico de paciente com glaucoma binocular - Associação de 1ª, 2ª e 3ª linhas	275.143	R\$62.187.821
TOTAL	1.078.536	R\$153.343.151
Média		R\$142,18
APACs/ano		4,00
Custo anual		R\$568,71

a. O número de gotas por apresentação foi obtido da bula dos medicamentos.

4.14. Resultados

A árvore de decisão incluindo probabilidades de transição e custos por braço do modelo está apresentada na Figura 6.

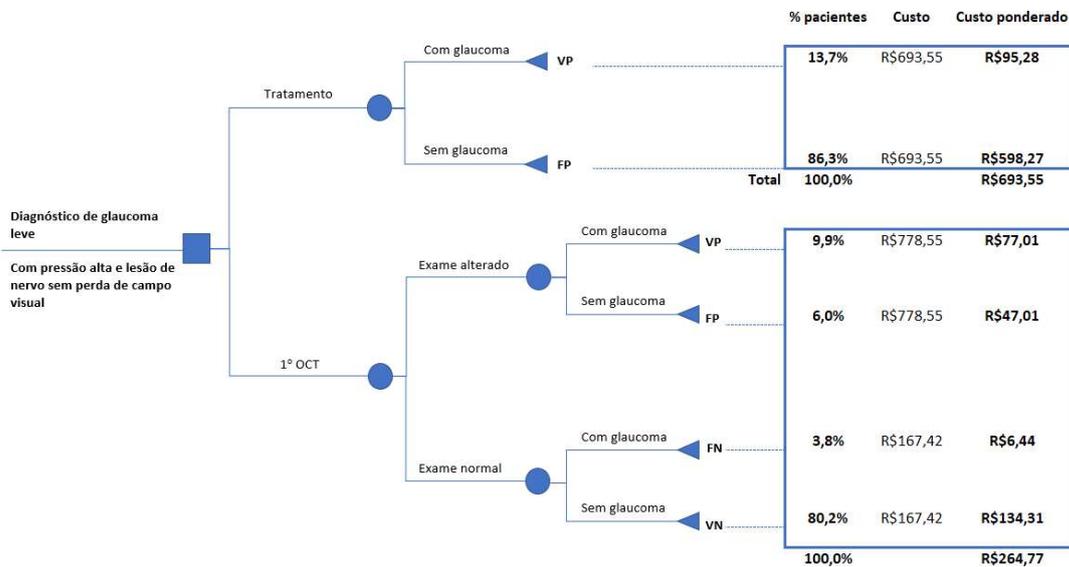


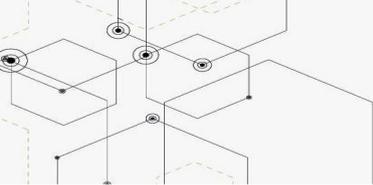
Figura 6. Modelo de árvore de decisão incluindo parâmetros de probabilidades e custos

Os resultados de custo-efetividade estão apresentados na Tabela 14 para a perspectiva do SUS.

Tabela 14. Resultados de custo-efetividade – Perspectiva do SUS

Custos	Padrão	OCT	Incremental
OCT	R\$0,00	R\$85,00	R\$85,00
Outros exames e consultas	R\$124,84	R\$89,18	-R\$35,66
Medicamentos	R\$568,71	R\$90,60	-R\$478,11
Custo total por paciente	R\$693,55	R\$264,77	-R\$428,78
% diagnósticos corretos	13,7%	90,1%	76,4%

Como pode ser observado na Tabela 14, o uso do OCT levaria a uma redução de custo médio de R\$ 428,78 por paciente por ano sob a perspectiva do SUS, em função de



exames e tratamentos desnecessários evitados.

Adicionalmente, haveria um aumento absoluto de 76,4% no percentual de diagnósticos corretos, em função da classificação como negativo de grande parte dos pacientes sem glaucoma.

4.15. Análises de sensibilidade

O impacto de parâmetros chave do modelo sobre os resultados de custo-efetividade foi avaliado por análise de sensibilidade univariada e probabilística.

Nas análises de sensibilidade univariadas cada parâmetro foi variado de forma independente, mantendo os demais parâmetros constantes, e o impacto sobre o resultado foi mensurado. Como o resultado do modelo no cenário base foi *cost-saving*, o resultado avaliado nas análises de sensibilidade univariadas foi o impacto da variação dos parâmetros sobre a diferença de custos entre o cenário com versus sem uso do OCT.

Os parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada e respectivos intervalos de variação estão apresentados na Tabela 15. Foi considerada uma variação de mais ou menos 20% em relação ao cenário base para cada parâmetro.

Tabela 15. Parâmetros e intervalos de variação considerados nas análises de sensibilidade univariada

Parâmetro	Cenário base	Mínimo	Máximo
Prevalência de glaucoma na população > 60 anos	4,01%	3,21%	4,81%
Sensibilidade - Diagnóstico clínico	61,0%	48,8%	73,2%
Especificidade - Diagnóstico clínico	84,0%	67,2%	100,0%
Sensibilidade - OCT	72,0%	57,6%	86,4%
Especificidade - OCT	93,0%	74,4%	100,0%
Custo - OCT	R\$85,00	R\$68,00	R\$102,00
Custo - Tratamento glaucoma	R\$568,71	R\$454,97	R\$682,45

Os resultados das análises de sensibilidade univariadas estão apresentados no Diagrama de Tornado da Figura 7.

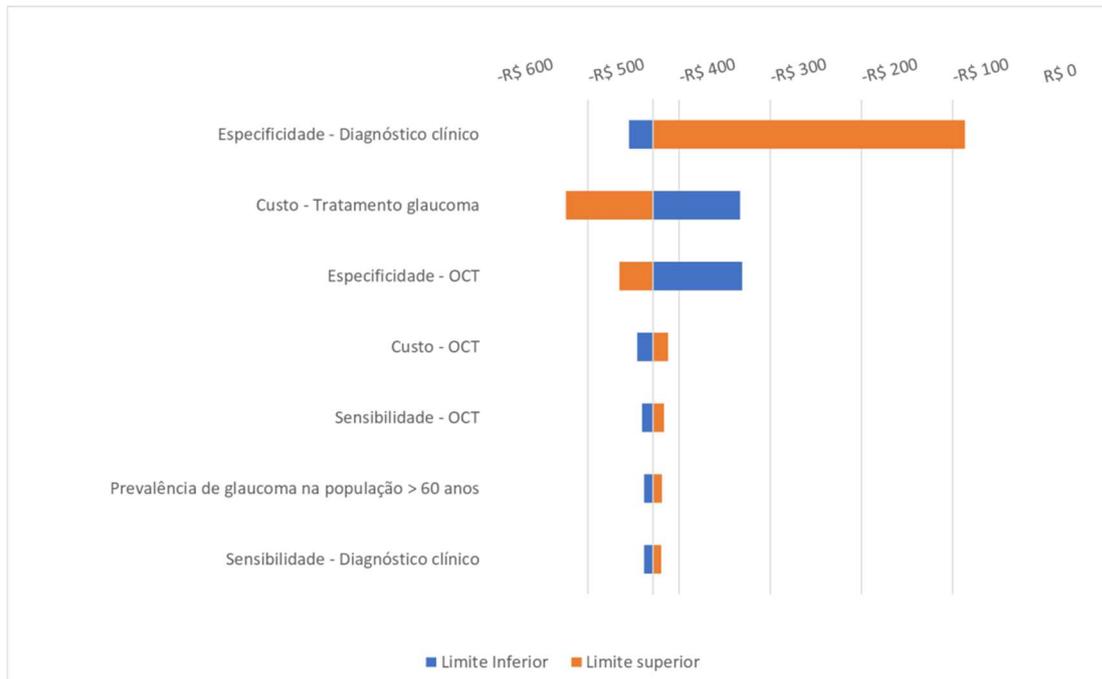


Figura 7. Diagrama de Tornado

Como pode ser observado no Diagrama de Tornado, os parâmetros com maior impacto sobre os resultados da análise foram a especificidade do diagnóstico clínico atual, o custo do tratamento do glaucoma, a especificidade do OCT e o custo do OCT. Todos resultados se mantiveram *cost-saving* a favor do uso do OCT.

Na análise de sensibilidade probabilística, foram atribuídas distribuições de probabilidade aos parâmetros e foi avaliado o impacto conjunto da variação de todos os parâmetros sobre os resultados da análise. Para os parâmetros sensibilidade e especificidade do OCT, foram utilizados os intervalos de confiança de 95% obtidos da literatura científica para estimativa dos desvios padrão a serem considerados. Embora estes parâmetros não apresentem uma distribuição normal, aproximam-se de uma distribuição log-normal. Desta forma, o desvio padrão para cada parâmetro foi calculado pela fórmula abaixo.

$$\ln(\text{desviopadrão}) = \frac{\ln(\text{lim_sup_IC95\%}) - \ln(\text{lim_inf_IC95\%})}{2 * 1,96}$$

Atribuindo uma distribuição normal ao logaritmo do valor médio, foi calculado o valor a ser considerado em cada iteração da análise de sensibilidade probabilística pela fórmula abaixo utilizada no Microsoft Excel.

$$valor = exp(inv. norm(aleatório, ln(média) , desvio - padrão))$$

Para os demais parâmetros foi considerado o valor de desvio padrão como 10% do valor médio.

Os parâmetros variados na análise de sensibilidade probabilística e as respectivas distribuições de probabilidade adotadas estão descritos na Tabela 16.

Tabela 16. Parâmetros e distribuições de probabilidade considerados na análise de sensibilidade probabilística

Parâmetro	Distribuição	Média	Desvio-padrão
Prevalência de glaucoma na população > 60 anos	Normal	4,01%	0,4%
Sensibilidade - Diagnóstico clínico	Beta	61,0%	6,1%
Especificidade - Diagnóstico clínico	Beta	84,0%	8,4%
Sensibilidade - OCT	Normal	72,0%	4,32%
Especificidade - OCT	Normal	93,0%	0,82%
Custo - OCT	Gama	R\$85,00	R\$8,50
Custo - Tratamento glaucoma	Gama	R\$568,71	R\$56,87

Os resultados das 1.000 iterações da análise de sensibilidade probabilística estão apresentados no gráfico de dispersão da Figura 8.

Como pode ser observado, 100% das iterações permaneceram no quadrante IV, com menor custo e maior percentual de casos com diagnóstico correto a favor do OCT.

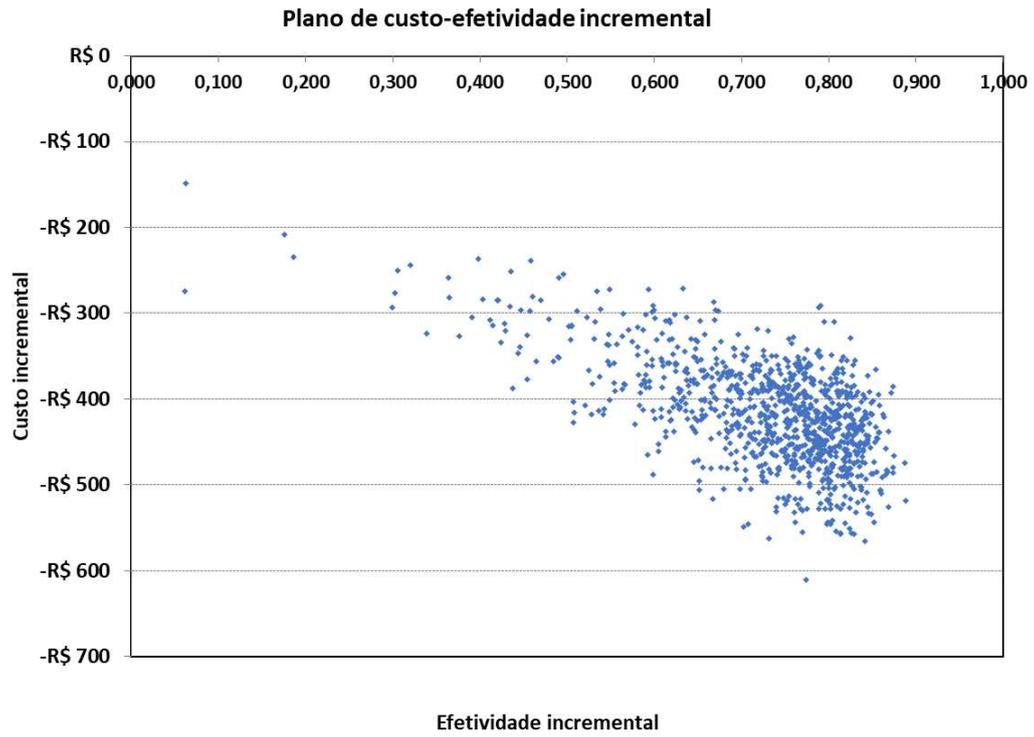


Figura 8. Plano de custo-efetividade incremental

efetividade incremental

5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

5.1. Objetivo

O objetivo deste estudo foi desenvolver uma análise de impacto orçamentário para estimar o impacto financeiro da incorporação da tomografia de coerência óptica (OCT) para confirmação diagnóstica do GPAA inicial ao SUS.

5.2. População-elegível

Para cálculo da população elegível, partiu-se da população maior ou igual a 60 anos coberta exclusivamente pelo SUS, sendo de 22.523.178 habitantes. Esta foi calculada a partir da população total maior ou igual a 60 anos projetada pelo IBGE para 2019 de 29.095.075 habitantes⁵⁸, da qual foi subtraído o número de beneficiários do sistema suplementar com esta faixa etária, de 6.571.897 beneficiários, segundo dados da ANS⁵⁹. Aplicou-se a prevalência de GPAA na população acima de 60 anos, igual a 4,01%¹, resultando em um total estimado de 903.179 pacientes com GPAA. Dentre estes pacientes, considera-se que 56,2% apresentem glaucoma leve, de acordo com o mesmo estudo de Sakata, et al¹, chegando a uma estimativa de 507.587 pacientes com GPAA leve que seriam elegíveis a atendimento no SUS. Este racional está detalhado na Tabela 17.

Tabela 17. Cálculo da população prevalente com glaucoma primário de ângulo aberto leve em 2019 no SUS

Parâmetros	Valor (2019)	Fonte
População Brasileira ≥ 60 anos	29.095.075	IBGE 2018
Beneficiários ANS ≥ 60 anos	6.571.897	ANS jun/2019
População exclusivamente coberta pelo SUS ≥ 60 anos	22.523.178	Calculado
Prevalência de glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA)	4,01%	Sakata et al., 2007
Casos prevalentes de GPAA	903.179	Calculado
% glaucoma leve	56,20%	Sakata et al., 2007
Casos prevalentes de GPAA leve	507.587	Calculado

Sobre estes pacientes, foi projetado o crescimento anual esperado da população acima de 60 anos, obtida do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)⁶. Subtraindo-se o número de casos prevalentes da doença em uma ano em relação aos casos prevalentes no ano anterior, chegou-se a uma estimativa do número de casos incidentes, ou seja, novos casos de GPAA leve esperados entre indivíduos cobertos exclusivamente pelo SUS a cada ano.

De acordo com a opinião de especialistas, considerou-se que para cada caso diagnosticado de GPAA leve, seriam esperados 3 casos suspeitos a serem submetidos à avaliação diagnóstica.

Tabela 18. Projeção da população com GPAA leve no SUS

Parâmetros	2020	2021	2022	2023	2024
Crescimento da população Brasileira ≥ 60 anos	3,79%	3,75%	3,71%	3,65%	3,56%
Casos prevalentes de GPAA leve a moderado	526.812	546.581	566.880	587.574	608.496
Casos incidentes de GPAA leve a moderado	19.225	19.769	20.299	20.695	20.921
Casos suspeitos / diagnosticados	3	3	3	3	3
Casos elegíveis à investigação diagnóstica	57.676	59.307	60.896	62.084	62.764

5.3. Custo de tratamento

No cenário base da análise foram considerados os custos de consultas, exames de acompanhamento dos pacientes, tratamento medicamentoso com colírios disponibilizados pelo SUS dos casos com diagnóstico confirmado de glaucoma e o custo adicional de reembolso do OCT.

Os custos médios por paciente em 12 meses são provenientes da análise de custo-efetividade previamente desenvolvida e estão descritos na Tabela 19.

Tabela 19. Custos médios anuais por paciente

Resultado	Padrão	OCT	Incremental
Custo anual por paciente	R\$693,55	R\$264,77	-R\$428,78

5.4. Participação de mercado

Para o cálculo do impacto orçamentário, partiu-se de um cenário referência, no qual não foi considerado o uso do OCT. Para o cenário projetado considerou-se uma projeção de mercado, assumindo que 10%, 20%, 30%, 40% e 50% da população elegível utilizaria o OCT para confirmação do diagnóstico de casos suspeitos de GPAA leve, do primeiro ao quinto ano.

Tabela 20. Participação de mercado

Cenário	2019	2020	2021	2022	2023
Cenário referência					
Diagnóstico clínico	100%	100%	100%	100%	100%
OCT	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário projetado					
Diagnóstico clínico	90%	80%	70%	60%	50%
OCT	10%	20%	30%	40%	50%

5.5. Análise de impacto orçamentário

A partir da população elegível, dos custos de tratamento e da participação de mercado, apresentados nas tabelas anteriores, foi possível calcular o impacto orçamentário da incorporação do OCT para confirmação diagnóstica dos casos suspeitos de GPAA leve no SUS.

A Tabela 21 apresenta os resultados da análise de impacto orçamentário sob a

perspectiva do SUS.

Tabela 21. Resultados da análise de impacto orçamentário

Cenário	2019	2020	2021	2022	2023
<i>Cenário referência</i>	R\$13.333.711	R\$13.710.684	R\$14.078.171	R\$14.352.722	R\$14.510.100
Diagnóstico clínico	R\$13.333.711	R\$13.710.684	R\$14.078.171	R\$14.352.722	R\$14.510.100
<i>Cenário projetado</i>	R\$12.509.376	R\$12.015.402	R\$11.467.090	R\$10.803.385	R\$10.024.782
OCT	R\$509.036	R\$1.046.855	R\$1.612.370	R\$2.191.752	R\$2.769.731
Diagnóstico clínico	R\$12.000.340	R\$10.968.547	R\$9.854.720	R\$8.611.633	R\$7.255.050
Incremental	-R\$824.335	-R\$1.695.282	-R\$2.611.081	-R\$3.549.336	-R\$4.485.319

Como pode ser observado, foi projetada uma economia para o SUS com a incorporação do OCT, variando de uma economia anual de R\$ 824 mil a R\$ 4,5 milhões.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

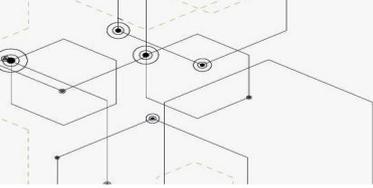
Ao longo dos últimos anos, observou-se um importante aprimoramento tecnológico da tomografia de coerência óptica. Esse aprimoramento aliado ao desenvolvimento de diversos estudos com grande relevância clínica, permitiu que esse instrumento conquistasse um espaço cada vez maior na investigação, documentação e seguimento de pacientes com glaucoma na prática clínica.

A avaliação econômica desenvolvida demonstrou que a incorporação do OCT aumentaria o percentual de pacientes com diagnóstico correto, principalmente por ser capaz de identificar casos falso positivos que tenham recebido o diagnóstico clínico de glaucoma por apresentarem PIO elevada e lesão ao nervo óptico.

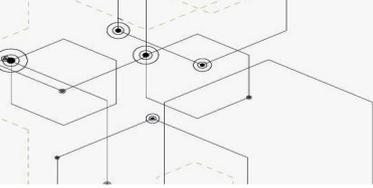
Desta forma, o uso do OCT evita a realização de consultas, exames e tratamentos desnecessários e levaria a economias para o SUS, como demonstrado na análise de impacto orçamentário.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

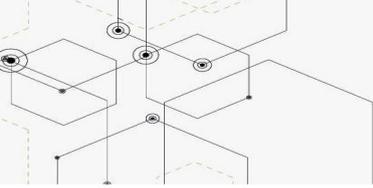
-
- ¹ Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:262-267.
- ² Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121:2081-2090.
- ³ Founti P, Coleman AL, Wilson MR, et al. Overdiagnosis of open-angle glaucoma in the general population: the Thessaloniki Eye Study. *Acta Ophthalmol*. 2018;96:e859-e864.
- ⁴ Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet*. 2004;363:1711-1720.
- ⁵ Buhrmann RR, Quigley HA, Barron Y, West SK, Oliva MS, Mmbaga BB. Prevalence of glaucoma in a rural East African population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:40-48.
- ⁶ Leske MC, Wu SY, Honkanen R, et al. Nine-year incidence of open-angle glaucoma in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2007;114:1058-1064.
- ⁷ Varma R, Wang D, Wu C, et al. Four-year incidence of open-angle glaucoma and ocular hypertension: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2012;154:315-325 e311.
- ⁸ Sakata K, Sakata LM, Sakata VM, et al. Prevalence of glaucoma in a South Brazilian population: Projeto Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:4974-4979.
- ⁹ Kapetanakis VV, Chan MP, Foster PJ, Cook DG, Owen CG, Rudnicka AR. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:86-93.
- ¹⁰ Mokhles P, Schouten JS, Beckers HJ, Azuara-Blanco A, Tuulonen A, Webers CA. A Systematic Review of End-of-Life Visual Impairment in Open-Angle Glaucoma: An Epidemiological Autopsy. *J Glaucoma*. 2016;25:623-628.
- ¹¹ Nangia V, Jonas JB, George R, et al. Prevalence and causes of blindness and vision impairment: magnitude, temporal trends and projections in South and Central Asia. *Br J Ophthalmol*. 2018.
- ¹² Medeiros FA, Alencar LM, Zangwill LM, Bowd C, Sample PA, Weinreb RN. Prediction of functional loss in glaucoma from progressive optic disc damage. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:1250-1256.
- ¹³ Reus NJ, de Graaf M, Lemij HG. Accuracy of GDx VCC, HRT I, and clinical assessment of stereoscopic optic nerve head photographs for diagnosing glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:313-318.
- ¹⁴ Breusegem C, Fieuws S, Stalmans I, Zeyen T. Agreement and accuracy of non-expert ophthalmologists in assessing glaucomatous changes in serial stereo optic disc photographs. *Ophthalmology*. 2011;118:742-746.



- ¹⁵ Jampel HD, Friedman D, Quigley H, et al. Agreement among glaucoma specialists in assessing progressive disc changes from photographs in open-angle glaucoma patients. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:39-44 e31.
- ¹⁶ Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991;254:1178-1181.
- ¹⁷ Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology.* 2003;110:177-189.
- ¹⁸ Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Vessani RM, Susanna R, Jr., Weinreb RN. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:44-55.
- ¹⁹ Gonzalez-Garcia AO, Vizzeri G, Bowd C, Medeiros FA, Zangwill LM, Weinreb RN. Reproducibility of RTVue retinal nerve fiber layer thickness and optic disc measurements and agreement with Stratus optical coherence tomography measurements. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:1067-1074, 1074 e1061.
- ²⁰ Mansouri K, Nuyen B, R NW. Improved visualization of deep ocular structures in glaucoma using high penetration optical coherence tomography. *Expert Rev Med Devices.* 2013;10:621-628.
- ²¹ Yasuno Y, Miura M, Kawana K, et al. Visualization of sub-retinal pigment epithelium morphologies of exudative macular diseases by high-penetration optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:405-413.
- ²² Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Healthy, Glaucoma Suspect, and Glaucoma Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:OCT451-459.
- ²³ Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, et al. Relationship between Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density and Severity of Visual Field Loss in Glaucoma. *Ophthalmology.* 2016;123:2498-2508.
- ²⁴ Jia Y, Wei E, Wang X, et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology.* 2014;121:1322-1332.
- ²⁵ Lisboa R, Leite MT, Zangwill LM, Tafreshi A, Weinreb RN, Medeiros FA. Diagnosing preperimetric glaucoma with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2012;119:2261-2269.
- ²⁶ Michelessi M, Lucenteforte E, Oddone F, et al. Optic nerve head and fibre layer imaging for diagnosing glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;CD008803.
- ²⁷ Lisboa R, Mansouri K, Zangwill LM, Weinreb RN, Medeiros FA. Likelihood ratios for glaucoma diagnosis using spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2013;156:918-926 e912.



- ²⁸ Silverman AL, Hammel N, Khachatryan N, et al. Diagnostic Accuracy of the Spectralis and Cirrus Reference Databases in Differentiating between Healthy and Early Glaucoma Eyes. *Ophthalmology*. 2016;123:408-414.
- ²⁹ Yang Z, Tatham AJ, Weinreb RN, Medeiros FA, Liu T, Zangwill LM. Diagnostic ability of macular ganglion cell inner plexiform layer measurements in glaucoma using swept source and spectral domain optical coherence tomography. *PLoS One*. 2015;10:e0125957.
- ³⁰ Sung KR, Wollstein G, Kim NR, et al. Macular assessment using optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:1452-1455.
- ³¹ Kim NR, Lee ES, Seong GJ, Kim JH, An HG, Kim CY. Structure-function relationship and diagnostic value of macular ganglion cell complex measurement using Fourier-domain OCT in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:4646-4651.
- ³² Mwanza JC, Warren JL, Budenz DL, Ganglion Cell Analysis Study G. Combining spectral domain optical coherence tomography structural parameters for the diagnosis of glaucoma with early visual field loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:8393-8400.
- ³³ Loewen NA, Zhang X, Tan O, et al. Combining measurements from three anatomical areas for glaucoma diagnosis using Fourier-domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:1224-1229.
- ³⁴ Bikbov MM, Kazakbaeva GM, Zainullin RM, et al. Intraocular Pressure and Its Associations in a Russian population: The Ural Eye and Medical Study. *Am J Ophthalmol*. 2019; 204:130-9.
- ³⁵ McAllister F, Harwerth R, Patel N. Assessing the True Intraocular Pressure in the Non-human Primate. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*. 2018;95:113-119.
- ³⁶ Gordon MO, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: design and baseline description of the participants. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:573-583.
- ³⁷ Aykan U, Erdurmus M, Yilmaz B, Bilge AH. Intraocular pressure and ocular pulse amplitude variations during the Valsalva maneuver. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248:1183-1186.
- ³⁸ Hark LA, Myers JS, Pasquale LR, et al. Philadelphia Telemedicine Glaucoma Detection and Follow-up Study: Intraocular Pressure Measurements Found in a Population at High Risk for Glaucoma. *J Glaucoma*. 2019;28:294-301.
- ³⁹ Tielsch JM, Katz J, Singh K, et al. A population-based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol*. 1991;134:1102-1110.
- ⁴⁰ Heijl A, Bengtsson B. The effect of perimetric experience in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:19-22.
- ⁴¹ Aydin A, Kocak I, Aykan U, Can G, Sabahyildizi M, Ersanli D. The influence of the learning effect on automated perimetry in a Turkish population. *J Fr Ophtalmol*. 2015;38:628-632.



⁴² Wild JM, Searle AE, Dengler-Harles M, O'Neill EC. Long-term follow-up of baseline learning and fatigue effects in the automated perimetry of glaucoma and ocular hypertensive patients. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1991;69:210-216.

⁴³ Kansal V, Armstrong JJ, Pintwala R, Hutnik C. Optical coherence tomography for glaucoma diagnosis: An evidence based meta-analysis. *PloS one*. 2018;13:e0190621.

⁴⁴ Chen HY, Chang YC. Meta-analysis of stratus OCT glaucoma diagnostic accuracy. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*. 2014;91:1129-1139.

⁴⁵ Wu Z, Weng DSD, Rajshekhar R, Ritch R, Hood DC. Effectiveness of a Qualitative Approach Toward Evaluating OCT Imaging for Detecting Glaucomatous Damage. *Transl Vis Sci Technol*. 2018;7:7.

⁴⁶ Koh V, Tham YC, Cheung CY, 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*. 2018;13:e0199134

⁴⁷ Wan KH, Lam AKN, Leung CK. Optical Coherence Tomography Angiography Compared With Optical Coherence Tomography Macular Measurements for Detection of Glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136:866-874.

⁴⁸ Mittal D, Dubey S, Gandhi M, Pegu J, Bhoot M, Gupta YP. Discriminating ability of Cirrus and RTVue optical coherence tomography in different stages of glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66:675-680.

⁴⁹ Hong EH, Shin YU, Kang MH, Cho H, Seong M. Wide scan imaging with swept-source optical coherent tomography for glaucoma diagnosis. *PloS one*. 2018;13:e0195040.

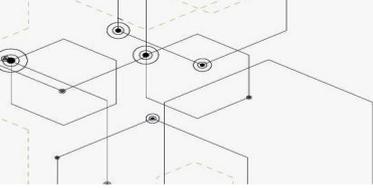
⁵⁰ Kaushik S, Kataria P, Jain V, Joshi G, Raj S, Pandav SS. Evaluation of macular ganglion cell analysis compared to retinal nerve fiber layer thickness for preperimetric glaucoma diagnosis. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66:511-516.

⁵¹ Enders P, Adler W, Kiessling D, et al. Evaluation of two-dimensional Bruch's membrane opening minimum rim area for glaucoma diagnostics in a large patient cohort. *Acta Ophthalmol*. 2019;97:60-67.

⁵² Di Staso S, Agnifili L, Di Staso F, Climastone H, Ciancaglini M, Scuderi GL. Diagnostic capability of optic nerve head rim width and retinal nerve fiber thickness in open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2018;28:459-464.

⁵³ Zivkovic M, Dayanir V, Zlatanovic M, et al. Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness in Different Glaucoma Stages Measured by Optical Coherence Tomography. *Ophthalmic Res*. 2018;59:148-154.

⁵⁴ Virgili G, Michelessi M, Cook J, et al. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography for diagnosing glaucoma: secondary analyses of the GATE study. *Br J Ophthalmol*. 2018;102:604-610.



⁵⁵ Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria conjunta nº 11, de 02 de abril de 2018. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do glaucoma.

⁵⁶ SIGTAP. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>

⁵⁷ Ministério da Saúde. DATASUS Tabnet. Disponível em:
<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sia/cnv/qauf.def>

⁵⁸ Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da população. Edição 2018. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=o-que-e>. Acesso em: 02 de maio de 2019.

⁵⁹ Agência Nacional de Saúde Suplementar. ANS Tabnet; Junho/2019. Disponível em: http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/tabnet?dados/tabnet_br.def. Acesso em 02 de setembro de 2019.

**ANEXO 1. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD
CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE**

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de diagnóstico
A	1A	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos nível 1. Critério diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos.
	1B	Coorte validada, com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico.
	1C	Sensibilidade e especificidade próximas de 100%.
B	2A	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >2
	2B	Coorte exploratória com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados
	3A	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >3B
	3B	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente
C	4	Estudo de caso-controle ou padrão de referência pobre ou não independente
D	5	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde.

Parâmetros sobre como avaliar a qualidade da evidência de ensaios clínicos controlados para diagnóstico

Parâmetros	Aydogan, 2017	Bae, 2018	Kaushik, 2018
O teste diagnóstico foi avaliado em um espectro apropriado de pacientes tais como aqueles para os quais se destinaria na prática diária?	Sim, 94 PPG	Sim	Sim
Foi realizada comparação cega com o padrão-ouro de diagnóstico (melhor teste disponível para a confirmação do diagnóstico)?	Não especificado mascaramento	Não especificado	Sim
Os resultados do teste em avaliação influenciaram o desempenho do padrão-ouro? O padrão ouro foi aplicado independente do resultado do teste diagnóstico?	Padrão ouro independente	Padrão ouro independente (sinais de glaucoma no nervo – 2 examinadores)	Padrão ouro independente
O exame foi validado em um segundo grupo independente de pacientes?	Sim (HO, EG)	Sim	Sim (Pacientes com glaucoma inicial)
Foram apresentadas razões de probabilidade para os resultados de testes disponíveis?			
O teste distingue de maneira precisa os que têm ou não determinada doença?	AUR 0,83 GPP X Normal (AT)	AUR 0,89 ATR	AUR com valores prox 0,65 (valores piores que estudos anteriores)

A reprodutibilidade e a interpretação dos resultados do teste serão satisfatórias para o serviço de saúde?	Sim	Sim	
Os resultados são aplicáveis aos pacientes de interesse?	Sim	Sim	Não
Os resultados podem mudar a conduta?	Sim	Sim	?
Os pacientes poderão melhorar com o resultado do teste?	Sim	Sim	
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?			
Parâmetros	Lee, 2018, J of Glaucoma	Wu, 2018	
O teste diagnóstico foi avaliado em um espectro apropriado de pacientes tais como aqueles para os quais se destinaria na prática diária?	Sim	Sim	
Foi realizada comparação cega com o padrão-ouro de diagnóstico (melhor teste disponível para a confirmação do diagnóstico)?	Sim	Sim	
Os resultados do teste em avaliação influenciaram o desempenho do padrão-ouro? O padrão ouro foi aplicado independente do resultado do teste diagnóstico?	Padrão ouro independente	Padrão ouro independente	
O exame foi validado em um segundo grupo independente de pacientes?	Sim (EG)	Sim	
Foram apresentadas razões de probabilidade para os resultados de testes disponíveis?			
O teste distingue de maneira precisa os que têm ou não determinada	AUR 0,809 GPP	Não há informação da curva ROC para os	

doença?		préperimétricos	
A reprodutibilidade e a interpretação dos resultados do teste serão satisfatórias para o serviço de saúde?	Sim	?	
Os resultados são aplicáveis aos pacientes de interesse?	Sim	Não	
Os resultados podem mudar a conduta?	Sim	Não	
Os pacientes poderão melhorar com o resultado do teste?	Sim		
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	Sim (não houve)	Sim	

Parâmetros sobre como avaliar a qualidade da evidência de revisões sistemáticas

Parâmetros	Chen, 2014	Kansal, 2017
A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?	Sim, porém bastante ampla	Sim, porém bastante ampla
A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa*?	Não (apenas PUBMED)	Sim
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	Sim (STARD n)	Sim (QUADAS-2)
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	Sim	Sim
Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?	Sim, porém os resultados são diferentes nos diferentes subgrupos	Sim
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento / exposição?	Sim	
O desfecho apresentado pelo estudo é relevante clinicamente?	Sim	Sim
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	Sim	Sim

* Para uma revisão sistemática entende-se por “busca completa” a “busca sensibilizada”, ou seja, que tenha utilizado o vocabulário Oficial (termos Mesh, para o PubMed/Medline; Emtree, para o Embase e Decs para o Lilacs) somados ao vocabulário Não Oficial (sinônimos); e que tenha mapeado no

mínimo as seguintes bases: Pubmed, Lilacs, Embase e Central da Cochrane - sendo que deve-se observar ainda se os autores fizeram a busca nas bases específicas da área.

Parâmetros sobre como avaliar a qualidade de estudos de coorte

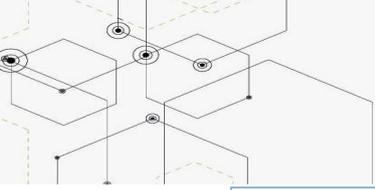
Parâmetros	Lee, 2018IOVS	Schrems, 2017
Os pacientes de ambos os grupos eram similares com relação aos fatores prognósticos que poderiam estar associados com o desfecho (ou houve ajuste estatístico para diferenças na análise)?	Sim, similares	Sim
As circunstâncias e os métodos para medir o desfecho foram similares em ambos os grupos?	Sim	Sim
As perdas foram significativas?	Não	Não houve perdas. Pacientes seguidos a partir do estudo de registro de Erlangen
A duração do seguimento foi adequada?	Sim	Sim FU médio 6,9 anos
Os pacientes do estudo são semelhantes aos de interesse?	Sim	Sim
O estudo apresentou estimativa de precisão para a associação entre a exposição e o desfecho?	?	Sim?
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	Sim	Sim (NA)

ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

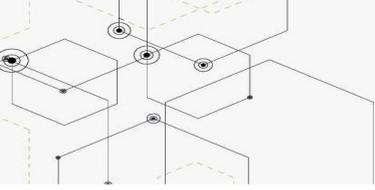
Autores	Ano	Referência	Motivo da exclusão
Di Staso	2017	10.1177/1120672117750057	Pacientes com dano de campo visual (perimétricos)
Enders	2018	10.1111/aos.13698	Pacientes hipertensos oculares com CV e disco normais
Hong	2018	10.1371/journal.pone.0195040	Pacientes com glaucoma perimétrico
Koh	2018	10.1371/journal.pone.0199134	Pacientes com glaucoma perimétrico
Lee	2018	10.3349/ymj.2018.59.7.887	Pacientes com glaucoma perimétrico
Liu	2018	10.1097/IJG.0000000000000822	Pacientes com glaucoma perimétrico
Michelessi	2015	10.1002/14651858.CD008803.pub2.	Não está claro se os estudos primários se restringem a pré-perimétricos
Mittal	2018	10.4103/ijo.IJO_1156_17	Pacientes com glaucoma perimétrico
Mwanza	2018	10.1186/s40662-018-0101-6	Pacientes com glaucoma perimétrico
Sato	2018	10.1155/2018/5692404	Pacientes com glaucoma perimétrico
Virgilli	2018	10.1136/bjophthalmol-2017-310642	Dados de suspeitos não estão discriminados separadamente dos pacientes com glaucoma perimétrico



Wan	2018	10.1001/jamaophthalmol.2018.1627	Pacientes com glaucoma
-----	------	----------------------------------	------------------------



Autores	Ano	Referência	Motivo da exclusão
			perimétrico
Xu	2018	10.1097/MD.0000000000009182	Comparou os pacientes glaucomatosos com normais + escavações grandes. Não comparou estes suspeitos com normais
Zivkovic	2018	10.1159/000478052.Epub 2017 Sep 7	Pacientes com glaucoma perimétrico

**ANEXO 4. INSTRUÇÃO DE USO APROVADA PELA ANVISA**

Anexo não inserido pelo demandante no dossiê original.

