

Rio de Janeiro – junho, 2009

TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA NO DIAGNÓSTICO DO EDEMA MACULAR DIABÉTICO, DEGENERÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE E GLAUCOMA

Informe ATS

Avaliação de Tecnologia em Saúde

www.ans.gov.br
Disque-ANS: 0800 701-9656
Atendimento às operadoras: 21 2105-0333

Av. Augusto Severo, 84
Glória, Rio de Janeiro-RJ
20021-040

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Agência Nacional de Saúde Suplementar

© 2009. Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que citada a fonte.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)

Diretoria de Desenvolvimento Setorial (DIDES)

Av. Augusto Severo, 84, Glória

CEP: 20021-040, Rio de Janeiro – RJ

Tel.: (21) 2105 5000 Fax: (21) 2105 0473

Disque ANS: 0800 701 9656

Home page: www.ans.gov.br

PRESIDÊNCIA

Diretor-Presidente: Fausto Pereira dos Santos

DIRETORIA DE DESENVOLVIMENTO SETORIAL

Diretor: Jose Leoncio de Andrade Feitosa

DIRETORIA DE NORMAS E HABILITAÇÃO DAS OPERADORAS

Diretor: Alfredo Luiz de Almeida Cardoso

DIRETORIA DE NORMAS E HABILITAÇÃO DE PRODUTOS

Diretor: Fausto Pereira dos Santos

DIRETORIA DE GESTÃO

Diretor: Hésio de Albuquerque Cordeiro

DIRETORIA DE FISCALIZAÇÃO

Diretor: Eduardo Marcelo de Lima Sales

DIRETORIA DE DESENVOLVIMENTO SETORIAL

GERÊNCIA DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Gerente: Isabela Soares Santos

ELABORAÇÃO

Equipe Técnica da Gerência de Avaliação de Tecnologias em Saúde – GEATS/DIDES: Aline Monte de Mesquita, Ana C M Martins, Maria Clara Schmidt Lyra, Isabela S Santos

REVISÃO

José Ueleres Braga, Professor Adjunto – Faculdade de Ciências Médicas/UERJ

Dra Cristina Muccioli, Chefe – Setor de Pesquisa Clínica em Oftalmologia - Departamento de Oftalmologia/UNIFESP/ EPM.

PROJETO GRÁFICO

Gerência de Comunicação – GCOMS/PRESI

Ficha Catalográfica – Informe ATS - Avaliação de Tecnologia em Saúde

Informe ATS: avaliação de tecnologia em saúde / Agência Nacional de Saúde
Suplementar. – Ano 1 (jan 2008) – . – Dados eletrônicos. – Rio de Janeiro:
ANS, 2008-

Sistema requerido: Adobe Acrobat Reader.

Modo de acesso: World Wide Web:

http://www.ans.gov.br/portal/site/Biblioteca/trabalhos_tecnicos_07.asp

trimestral

1. Avaliação da Tecnologia Biomédica. I. Agência Nacional de Saúde Suplementar (Brasil).

APRESENTAÇÃO

A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) é o processo contínuo de análise e síntese dos benefícios para a saúde das conseqüências econômicas e sociais do emprego das tecnologias, considerando os seguintes aspectos: segurança, acurácia, eficácia, efetividade, custos, custo-efetividade e equidade, além de impactos éticos, culturais e ambientais envolvidos na sua utilização. Entende-se como tecnologia em saúde todas as formas de conhecimento que podem ser aplicadas para solução ou redução dos problemas de saúde de indivíduos ou populações. A ATS tem por objetivo prover informação para a tomada de decisão nas políticas e práticas em saúde.

Consoante com as iniciativas do Ministério da Saúde de incorporação da ATS nos seus processos de tomada de decisão em saúde, a ANS criou, em 2005, a Gerência de Avaliação de Tecnologia em Saúde (GEATS). Com o intuito de servir como instrumento de divulgação das pesquisas realizadas pela ANS, foi lançado em 2008 o Informe ATS, no qual se realiza um levantamento da melhor evidência disponível, identificando e avaliando criticamente o impacto clínico (eficácia/efetividade e segurança), a relevância epidemiológica e as implicações da tecnologia em questão. O Informe ATS é revisado por especialistas escolhidos por seu notório saber sobre o tema específico.

A sexta edição do Informe ATS tem como tema o uso da tomografia de coerência óptica (TCO) no diagnóstico de três problemas de saúde: degeneração macular relacionada à idade, edema macular diabético e glaucoma. A TCO surgiu como uma modalidade não invasiva que fornece cortes transversais da microestrutura ocular abrangendo toda a espessura da retina.

Esta modalidade diagnóstica não consta no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que constitui a referência básica para a cobertura assistencial nos planos privados de assistência à saúde (Resolução Normativa nº 167, de 9 de janeiro de 2007, da ANS). Diante da relevância das complicações oriundas destes problemas de saúde que podem levar a perda de visão em suas histórias clínicas, configura-se como oportuna a discussão desta modalidade diagnóstica.

Críticas, sugestões e comentários sobre o Informe ATS são bem-vindos, devendo ser encaminhados à Gerência de Avaliação de Tecnologia em Saúde, pelo e-mail: geats-i@ans.gov.br.

Boa leitura!

SUMÁRIO

Introdução.....	5
Problemas de Saúde.....	6
Doenças Maculares	6
Degeneração macular relacionada à idade	7
Retinopatia Diabética	7
Glaucoma	9
Descrição da Tecnologia.....	10
Tecnologias alternativas.....	11
Angiofluoresceinografia ocular (FFA)	11
Perimetria ou Campimetria Computadorizada.....	12
Biomicroscopia à Lâmpada de fenda	13
Objetivo.....	13
Metodologia	14
Estratégia de busca	14
Critérios de Inclusão	14
Seleção dos artigos	15
Resultados	16
Medical Services Advisory Committee (MSAC, 2009).....	17
Virgilli <i>et al</i> (2007)	20
Alberta Heritage Foundation For Medical Research (AHFMR, 2003)	21
Considerações Finais	23
Referências Bibliográficas	25
Anexos	28
Anexo 1: Estratégias de Busca.....	28
Anexo 2- Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas (Brasil, 2008).....	29
Anexo 3: Tabela das revisões sistemáticas incluídas:	30
Glossário	32

Tomografia de Coerência Óptica no diagnóstico do Glaucoma, Edema Macular Diabético e Degeneração Macular Relacionada à Idade

Introdução

Os problemas de saúde cujas abordagens diagnósticas serão avaliadas nesse Informe têm em comum a possibilidade de evoluírem para deficiência visual como parte da sua história natural, caso não haja diagnóstico e manejo clínico adequados. O termo deficiência visual inclui baixa visão e cegueira. Portanto é necessário compreender seus aspectos epidemiológicos e dimensões sociais para melhor contextualização desses problemas. Cegueira e baixa visão têm implicações de longo alcance para o indivíduo e a sociedade, ainda mais quando se sabe que até 85% dos casos de deficiência visual são evitáveis (WHO, 2009a).

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 314 milhões de pessoas são deficientes visuais em todo o mundo, das quais 45 milhões são cegas. O problema afeta mais os idosos e as mulheres. A distribuição geográfica do problema não é uniforme, pois cerca de 85% dos deficientes visuais vivem nos países em desenvolvimento (WHO, 2009a). As principais causas de deficiência visual incluem catarata, glaucoma, degeneração macular relacionada à idade, opacidades corneanas, retinopatia diabética, tracoma e doenças oftalmológicas da infância (por exemplo, causadas por deficiência de vitamina A). Há uma tendência global, desde o início dos anos 90, de diminuição nas taxas de deficiência visual em todo o mundo com mudança nas principais causas. O número de pessoas cegas em decorrência de doenças infecciosas foi muito reduzido, entretanto há um aumento significativo do número de pessoas que têm deficiência visual secundária às doenças crônicas relacionadas ao aumento da expectativa de vida.

Destaca-se que as três doenças que surgiram como potenciais ameaças à visão de suas populações, nos países industrializados, foram justamente a retinopatia diabética, a degeneração macular relacionada à idade (DMRI) e o glaucoma que, apesar de ser doença ocular conhecida há séculos ainda se mantém na agenda de saúde pública devido à dificuldades em seu diagnóstico precoce e à necessidade de tratamento por toda a vida. O glaucoma é a segunda causa de deficiência visual em todo o mundo, sendo superada apenas pela catarata. A DMRI é a terceira causa no mundo, já sendo a principal causa de deficiência visual nos países industrializados (WHO, 2009b).

Em pacientes diabéticos a cegueira resulta primariamente da progressão da retinopatia diabética e do edema macular clinicamente significante (CSME, do inglês *clinical significant macular edema*) (POWERS, 2005). A gravidade desse problema é destacada pelo fato de que os indivíduos com Diabetes mellitus (DM) têm uma probabilidade 25 vezes maior de se tornarem cegos do que os indivíduos sem DM. O número de indivíduos com DM está aumentando significativamente, e a cegueira secundária à retinopatia diabética se tornará mundialmente cada vez mais comum caso não ocorram melhorias no cuidado desses indivíduos que impliquem melhores resultados de saúde (WILKINSON *et al.*, 2003).

Várias iniciativas, em nível nacional e internacional, vêm sendo tomadas com o objetivo de eliminar os casos de cegueira evitáveis. A OMS lançou, em 1999, o projeto VISION 2020 - O Direito à Visão - um esforço de colaboração entre a OMS e diversos parceiros governamentais e não-governamentais para erradicar a cegueira evitável até o ano de 2020. (WHO, 2009a). O Ministério da Saúde publicou em 15 de maio de 2008 a portaria GM/MS nº 957 que institui a Política Nacional de Atenção em Oftalmologia e no dia 29 de maio do mesmo ano a portaria SAS/MS nº 288, que regulamenta a operacionalização da referida política do âmbito do SUS.

Muitas doenças da retina são diagnosticadas apenas com base no exame clínico utilizando oftalmoscópio e biomicroscopia à lâmpada de fenda, enquanto outras requerem a utilização de testes adicionais como a perimetria (campimetria), a angiografia e outras técnicas de imagem. Devido à natureza qualitativa e subjetiva de alguns desses testes, que dependem da experiência do examinador, e os potenciais problemas relativos à sua acurácia e reprodutibilidade, identifica-se uma busca constante por alternativas não invasivas e capazes de avaliação quantitativa, com o objetivo de aperfeiçoar as técnicas convencionais disponíveis (AHRMR, 2003). Entre essas alternativas, destaca-se a Tomografia de Coerência Óptica. Nesse sentido, este trabalho se propõe a avaliar o papel da TCO no diagnóstico da degeneração macular relacionada à idade, edema macular diabético e glaucoma.

Problemas de Saúde

Doenças Maculares

O termo doença macular agrega um conglomerado de doenças que afetam a mácula - área especializada da retina destinada a acuidade visual de alta resolução por conter a maior densidade de células fotorreceptoras. A mácula é anatomicamente definida como a parte central da retina posterior contendo pigmento xantofílico e duas ou mais camadas de células ganglionares (MSAC, 2009). Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2009a),

as doenças maculares incluem duas entre as principais causas de deficiência visual: a Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) e a Retinopatia Diabética. O edema macular — caracterizado pela coleção de fluido ao redor da mácula resultante do aumento da permeabilidade capilar; e a neovascularização — proliferação de novos vasos sanguíneos para dentro ou abaixo da retina — estão entre as seqüelas de ambas as doenças e são os principais responsáveis pela perda visual devido a estas duas condições (MSAC, 2009) e que serão delineadas a seguir.

Degeneração macular relacionada à idade

Degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma doença que afeta predominantemente indivíduos com mais de 50 anos e envolve a perda do campo visual central. Ela ocorre quando a retina macular (ou retina central) desenvolve lesões degenerativas. Globalmente, a DMRI se classifica como a terceira causa de deficiência visual e já é a principal causa de deficiência visual nos países industrializados. (WHO, 2009b). O principal fator de risco é o envelhecimento e outros fatores podem incluir tabagismo, predisposição genética, grau de pigmentação (com olhos claros associados a maior risco), hipertensão arterial, exposição aos raios ultravioleta e consumo de dieta não balanceada.

A DMRI tem duas principais formas de apresentação clínica, de acordo com a presença ou ausência de neovascularização coroidal (NVC): forma não-exsudativa, também conhecida como forma seca ou não-neovascular, e forma exsudativa, também denominada úmida ou neovascular. A forma seca é mais comum, em torno de 85% dos casos, mas geralmente provoca menos deficiência visual. A forma úmida evolui mais rapidamente com perda visual sendo responsável por 90% da perda visual grave associada à DMRI (BROWN *et al*, 2008). Normalmente, o primeiro sinal clínico da degeneração macular é a presença de drusas, considerada uma conseqüência normal do envelhecimento. No entanto, o excesso de drusas pode resultar em danos ao epitélio pigmentar da retina, tanto por atrofia da retina como por estimular a expressão do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF – do inglês *vascular endothelial growth factor*) que pode ter como conseqüência a NVC (MSAC, 2009).

Retinopatia Diabética

A retinopatia diabética é uma complicação microvascular do DM que corresponde aos danos aos capilares na retina. Nas fases iniciais, os vasos sanguíneos da retina se dilatam e há extravasamento de fluidos para a retina; em fases posteriores, pode ocorrer crescimento anormal de novos vasos sanguíneos (neovasos). Em qualquer fase da retinopatia, o extravasamento de

fluido pode resultar em edema macular, que é a causa mais comum de deficiência visual em pacientes.

O Estudo ETDRS (*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*) classificou o edema macular diabético de acordo com o tamanho da lesão e sua proximidade com a mácula. O edema macular é considerado clinicamente significativo quando há espessamento da retina dentro dos limites de 500 µm do centro da mácula ou se houver exsudatos duros a 500 µm do centro da mácula associados ao espessamento da retina adjacente ou, ainda, se existir uma ou mais zonas de espessamento retiniano maior ou igual a um disco de diâmetro a uma distância da mácula de até um disco de diâmetro (MSAC, 2009).

A retinopatia diabética é classificada em dois estágios: não-proliferativa e proliferativa. A forma não-proliferativa se manifesta como microaneurismas, hemorragias e exsudatos algodinosos. O mecanismo fisiopatológico inclui perda de pericitos retinianos, aumento da permeabilidade vascular retiniana, alteração no fluxo sanguíneo e anormalidades da microvascularização retiniana, culminando com isquemia da retina. A retinopatia proliferativa tem como marca o aparecimento de neovascularização em resposta à hipoxemia retiniana. Esses novos vasos surgem em proximidade ao nervo óptico e à mácula e podem se romper com facilidade, levando à hemorragia vítrea, fibrose e por fim ao descolamento de retina. Nem todos os indivíduos portadores de retinopatia não-proliferativa evoluem para a forma proliferativa, contudo quanto mais grave for a doença não-proliferativa maior a chance de progredir para a forma proliferativa em cinco anos. Esse conhecimento cria uma importante oportunidade para a detecção precoce e tratamento da retinopatia diabética.

O edema macular clinicamente significativo pode ocorrer quando somente a retinopatia não-proliferativa está presente. A angiografia com fluoresceína é útil na detecção do edema macular, cuja presença está relacionada a uma chance de 25% de perda visual moderada nos 3 anos subsequentes. A duração do DM e o grau de controle da glicemia são os melhores preditores para o desenvolvimento da retinopatia e a hipertensão também é um fator de risco reconhecido. A retinopatia não-proliferativa é detectada em quase todos os indivíduos portadores de DM por mais de 20 anos com 25% de prevalência com 5 anos e 80% com 15 anos de DM tipo 1.

O tratamento mais eficiente para a retinopatia diabética é a sua prevenção. Uma vez instalada a retinopatia avançada, a melhora do controle glicêmico transmite menos benefícios, embora o acesso ao cuidado oftalmológico adequado possa prevenir novos casos de cegueira. Exames periódicos e abrangentes (compreensivos) dos olhos são essenciais para todos os indivíduos com DM. A maior parte das doenças oftalmológicas relacionadas ao DM podem ser

tratadas de forma bem sucedida se detectadas precocemente. Os exames oftalmológicos realizados rotineiramente pelos clínicos ou endocrinologistas são inadequados para detectar doença ocular dos diabéticos, que requerem um oftalmologista para ótimo manejo desses transtornos. A fotocoagulação a laser é bem sucedida em preservar a visão. A retinopatia proliferativa é usualmente tratada com a fotocoagulação panretiniana enquanto o edema macular é tratado com a fotocoagulação focal (POWERS, 2005).

Glaucoma

Glaucoma pode ser considerado um grupo de doenças que têm neuropatia óptica típica como característica comum, determinada tanto por alterações estruturais como por déficits funcionais, que levam à perda progressiva do campo visual. A compreensão médica da natureza do glaucoma mudou radicalmente nos últimos anos e uma definição abrangente e critérios diagnósticos precisos ainda estão por ser finalizados. O número estimado de pessoas cegas como resultado de glaucoma primário é de 4,5 milhões, representando pouco mais de doze por cento dos casos mundiais de cegueira (WHO, 2009a). O Glaucoma pode ser classificado como primário - não relacionado a qualquer outra condição subjacente - ou secundário quando resultante de outra doença ocular ou sistêmica, trauma ou utilização de certas drogas. Pode ser classificado ainda, de acordo com a anatomia da câmara anterior do olho, como de ângulo aberto ou de ângulo fechado (MSAC, 2009). As duas formas mais comuns são glaucoma primário de ângulo aberto (POAG do inglês *primary open angle glauoma*), com um início lento e insidioso, e glaucoma de ângulo fechado (ACG), que é menos comum e tende a ter apresentação mais aguda (WHO, 2009a). A neuropatia óptica glaucomatosa pode levar à cegueira total e irreversível caso não haja intervenção. Os fatores de risco incluem pressão intraocular (PIO) elevada, idade e história familiar.

O glaucoma primário de ângulo aberto é uma doença crônica, progressiva, caracterizada por atrofia adquirida do nervo óptico e perda de células ganglionares da retina e de seus axônios, início na idade adulta e ângulo da câmara anterior aberto. As evidências de lesão do nervo óptico consistem de anomalias estruturais no disco óptico e na camada de fibras nervosas da retina (RNFL - do inglês *retinal nerve fibre layer*). Muitos pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto se apresentam com PIO elevada, no entanto, uma minoria significativa de pacientes que apresentam lesões compatíveis com glaucoma primário de ângulo aberto tem PIO dentro da faixa de normalidade. No glaucoma primário de ângulo fechado o bloqueio pupilar provoca resistência ao fluxo do humor aquoso através da pupila, resultando em um gradiente de pressão entre a câmara posterior e a câmara anterior (American Academy of Ophthalmology,

2005 *apud* MSAC, 2009). Além dos fatores de risco já mencionados, hipermetropia, sexo feminino e ascendência asiática são considerados fatores de risco para Glaucoma Primário de Ângulo Fechado. Indivíduos considerados "suspeitos" de terem Glaucoma são aqueles com os achados clínicos ou fatores de risco que indicam um risco elevado de desenvolver glaucoma (Academia Americana de Oftalmologia 2005). Os achados clínicos podem incluir aparência suspeita de danos glaucomatosos no disco óptico ou na RNFL; campo visual suspeito de danos glaucomatosos; ou PIO consistentemente elevadas na presença de campo visual normal e RNFL e disco óptico de aparência normal.

O glaucoma é denominado "preperimétrico" quando os pacientes apresentam mudança estrutural glaucomatosa do disco óptico antes de apresentarem comprometimento funcional. Em uma revisão sistemática da literatura, como parte de uma diretriz (guideline) para o manejo do glaucoma, Tuulonen *et al* (2003) concluíram que é possível observar anormalidades glaucomatosas na RNFL previamente ao desenvolvimento de defeitos no disco óptico ou no campo visual (Tuulonen *et al.*, 2003 *apud* MSAC, 2009). Neste estudo as anormalidades na RNFL foram observadas com fotografia.

Pouco se sabe sobre prevenção primária do glaucoma, no entanto, existem métodos eficazes de tratamento clínico e cirúrgico, se a doença é diagnosticada em sua fase inicial. Por meio do tratamento adequado, pode ser mantida a visão; caso contrário, a progressão da doença pode levar, eventualmente, à grave restrição do campo visual e cegueira irreversível.

Descrição da Tecnologia

A Tomografia de Coerência Óptica (TCO) foi desenvolvida em 1991 pelo Instituto de Tecnologia de Massachusetts nos Estados Unidos, tendo sido adaptada para uso clínico nos anos subsequentes e comercializada a partir de 1996 (AHFMR, 2003). A TCO é um método de diagnóstico por imagem não invasivo e de alta resolução. Fornece cortes transversais da microestrutura ocular abrangendo toda a espessura da retina. Possui um mecanismo análogo à ultrassonografia, utilizando luz com comprimento de onda infravermelho ao invés da onda sonora (MSAC, 2009). As ondas sonoras são capazes de passar através dos tecidos ao passo que a luz, com um comprimento de onda mais curto, é incapaz de penetrar além de 2 mm na maioria dos tecidos não-transparentes, limitando o uso da TCO aos tecidos opticamente transparentes ou a exames com acesso endoscópico. Portanto, a TCO é particularmente apropriada para uso em oftalmologia porque a retina pode ser facilmente acessível ao exame através da pupila (AHFMR, 2003).

Para detectar as anormalidades retinianas, as imagens da TCO podem ser analisadas qualitativa ou quantitativamente, mas a interpretação das imagens fornecidas pela TCO requer um oftalmologista com experiência acumulada com este método diagnóstico (MSAC, 2009). O comprimento de onda utilizado, próximo do infravermelho, causa desconforto mínimo durante o exame que dura em média de 10 a 20 minutos. Não há contato de instrumentos com o olho do paciente nem necessidade de injeção intravenosa de contraste. Por fornecer informações detalhadas da morfologia arquitetural da retina chegando ao nível de suas camadas, a TCO tem sido proposta como o novo teste padrão de referência (padrão ouro) para detectar anormalidades estruturais retinianas (MSAC, 2009).

Os modelos atualmente disponíveis no Brasil e com registro na Anvisa são (BRASIL, 2009):

- Time domain OCT (Stratus OCT) – utiliza fonte de diodo superluminescente que emite luz com banda de 20 a 30 nm, centrado em um comprimento de onda de 820 nm. Possui resolução axial de 10 mm e resolução transversal de 20 mm (MSAC, 2009).
- Spectral/Fourier domain OCT (Cirrus OCT) - utiliza banda mais ampla, sendo capaz de obter maiores resoluções, de 5 a 7 mm (axial) e 10 a 20 mm (transversal). A reconstrução em três dimensões dos dados captados bidimensionalmente é possível com essa versão da tecnologia (MSAC, 2009).

Os modelos Humphrey OCT (OCT 2000) e OCT 3000 foram substituídos pelo Stratus OCT e o Cirrus OCT (AHFMR, 2005; MSAC,2005). Apesar dos equipamentos terem registro na Anvisa, não há cobertura deste procedimento no SUS e na Saúde Suplementar.

Tecnologias alternativas

Angiofluoresceinografia ocular (FFA)

A angiofluoresceinografia (FFA) é um procedimento indicado para estudar a circulação e perfusão dos vasos da retina e da coróide e vem sendo utilizada desde o início dos anos 60. Ainda hoje é um dos testes diagnósticos oftalmológicos mais realizados. O procedimento requer a injeção intravenosa de um corante fluorescente (Fluoresceína - C₂₀H₁₂O₅Na), que se difunde pela circulação coriocapilar sem atravessar o epitélio pigmentar da retina ou o endotélio vascular da retina. O corante emite uma luz verde-amarela (fluorescência) de comprimento de onda 520-530 nm após receber a projeção de uma luz azul de comprimento de onda 465-490 nm. Estas frequências estão dentro do espectro visível, permitindo assim que as técnicas

convencionais de fotografia angiográficas capturem imagens. Também é possível aquisição digital de imagem, sendo que os sistemas digitais de angiografias podem conter softwares que auxiliem na interpretação das imagens obtidas. Podem ser visíveis a FFA as anormalidades causadas por doenças que afetam o fluxo sanguíneo, a pigmentação da retina ou a barreira hemato-retiniana, isto é, a barreira especializada formada pelo epitélio pigmentar da retina e pelo endotélio dos vasos sanguíneos da retina. As anormalidades angiográficas são globalmente classificadas como hiperfluorescência ou hipofluorescência, de acordo com o aumento ou diminuição da fluorescência, respectivamente (MSAC, 2009).

Os eventos adversos relacionados à FFA foram relatados em um recente estudo australiano que avaliou cerca de 12.000 pacientes submetidos ao procedimento. A ocorrência de náuseas foi a reação adversa mais comum (0,7%), seguida por vômitos (0,4%) e tontura (0,3%) (Kwan *et al*, 2006 *apud* MSAC, 2009). Estas reações foram classificadas como leves e transitórias, com duração de segundos a minutos. Reações classificadas como moderadas incluíram: desmaio (0,1%), reações localizadas como dor e edema no local da injeção (0,1%) e urticária (0,2%). Esse estudo não observou reações graves (convulsões, infarto do miocárdio, ataque anafilático) ou mortes. No entanto, mortalidade associada ao procedimento tem sido relatada na literatura internacional e o risco de morte associado à FFA foi previamente estimado em 1 a cada 220.000 (Yannuzzi *et al.*, 1986 *apud* MSAC, 2009).

Perimetria ou Campimetria Computadorizada

A Perimetria, ou teste de campo visual, refere-se à medição não-invasiva do campo de percepção do olho. Os dois principais tipos de perimetria são a estática e a cinética, embora esta última seja atualmente pouco realizada na prática. A perimetria estática envolve o aumento gradual do brilho de um objeto dentro do campo visual até que ele se torne perceptível. Na perimetria cinética, um objeto de tamanho e brilho fixo é movido lentamente a partir da periferia em direção ao centro do campo visual até que o paciente possa vê-lo. As duas abordagens permitem o mapeamento do campo visual do paciente.

A perimetria computadorizada (por exemplo analisador de campo visual Humphrey) tem substituído as tecnologias de perimetria mais antigas. A perimetria computadorizada tipicamente requer a avaliação estática do campo visual, com uma abordagem 'em escada'/escalonada desenvolvida para determinar limiares de campo visual. Podem ser empregadas estratégias para se concentrar em determinadas áreas do campo visual, normalmente os 24 graus centrais, 30 graus ou (para aqueles com glaucoma grave) 10 graus. O advento da perimetria computadorizada também tem permitido que os dados dos pacientes sejam comparados a um

banco de dados de uma população normal. Perimetria automatizada de onda curta e perimetria de frequência dupla são as mais recentes versões da perimetria computadorizada (MSAC 2009).

Biomicroscopia à Lâmpada de fenda

A biomicroscopia à lâmpada de fenda é uma das ferramentas mais fundamentais da oftalmologia, devendo fazer parte do exame clínico oftalmológico de rotina. Tem sido usada de diversas formas ao longo de um século. Ela utiliza um iluminador que projeta uma fina fenda de luz no olho e um microscópio binocular, através do qual o examinador observa a luz refletida a partir de estruturas oculares. O iluminador pode ser ajustado em termos de intensidade, altura, largura, ângulo e cor do feixe de luz. A magnificação do microscópio também pode ser ajustada (até 25x na maioria dos microscópios de uso rotineiro, embora seja possível uma maior ampliação). Quanto maior a magnificação utilizada, menor a profundidade do foco (MSAC, 2009).

A junção de equipamentos adicionais à lâmpada de fenda permite que outras investigações sejam realizadas. Lentes de biomicroscopia de contato, isto é, que entram em contato com o olho do paciente, permitem a visualização tridimensional do ângulo iridocorneal (gonioscopia); lentes de contato ou não contato permitem a visualização tridimensional da retina (fundoscopia) e a fixação de um tonômetro permite a medição da pressão intra-ocular (PIO).

Para a análise da camada de fibras nervosas da retina, a biomicroscopia à lâmpada de fenda pode ser combinada com equipamento para realização da fotografia estereoscópica em filme de alta resolução para fornecer um registro do quadro clínico e para melhorar a visibilidade e resolução da camada de fibras nervosas da retina. No entanto, estas fotografias têm valor limitado na avaliação da progressão das doenças porque estão à mercê de alta variabilidade introduzida pelas diferenças na exposição e ângulação da câmera, bem como variabilidade inter e intra-observador (AHFMR, 2003).

Objetivo

Analisar criticamente as informações disponíveis em revisões sistemáticas e artigos originais sobre a acurácia e segurança da TCO no diagnóstico da degeneração macular relacionada à idade (DMRI), edema macular diabético e glaucoma.

Metodologia

Na análise da evidência, optou-se por sintetizar as informações disponíveis nas revisões sistemáticas (RS) de estudos diagnósticos e nos estudos de acurácia posteriores à última revisão disponível.

Estratégia de busca

Foi realizada uma busca por revisões sistemáticas na base eletrônica *Medline*, acessada via PubMed em março de 2009, segundo a estratégia apresentada.

```
("tomography, optical coherence"[MeSH Terms] OR ("tomography"[All Fields] AND "optical"[All Fields] AND "coherence"[All Fields]) OR "optical coherence tomography"[All Fields] OR ("optical"[All Fields] AND "coherence"[All Fields] AND "tomography"[All Fields])) AND ("1999/03/01"[PDAT] : "2009/03/01"[PDAT] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang])) AND systematic[sb] AND ("1999/03/01"[PDat] : "2009/03/01"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang]))
```

Também foi realizada uma busca no *site* da Cochrane e por relatórios de agências de avaliação no *site* do CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*). A busca por estudos primários de acurácia foi feita a partir da atualização da estratégia de busca da revisão sistemática mais recente identificada, publicada pelo *Medical Services Advisory Committee* (MSAC, 2009) (Anexo 1).

Critérios de Inclusão

- População: pacientes com suspeita ou confirmação de degeneração macular relacionada à idade, glaucoma e edema macular diabético
- Teste índice: tomografia de coerência óptica
- Teste padrão de referência:
 - para a retinopatia diabética e DMRI: a angiofluoresceinografia ocular (FFA - oriundo do termo em inglês *Fundus Fluorescein angiography*), a biomicroscopia de fundo de olho à lâmpada de fenda, a estereofotografia de fundo de olho e observação clínica
 - para o glaucoma: perimetria computadorizada e observação clínica

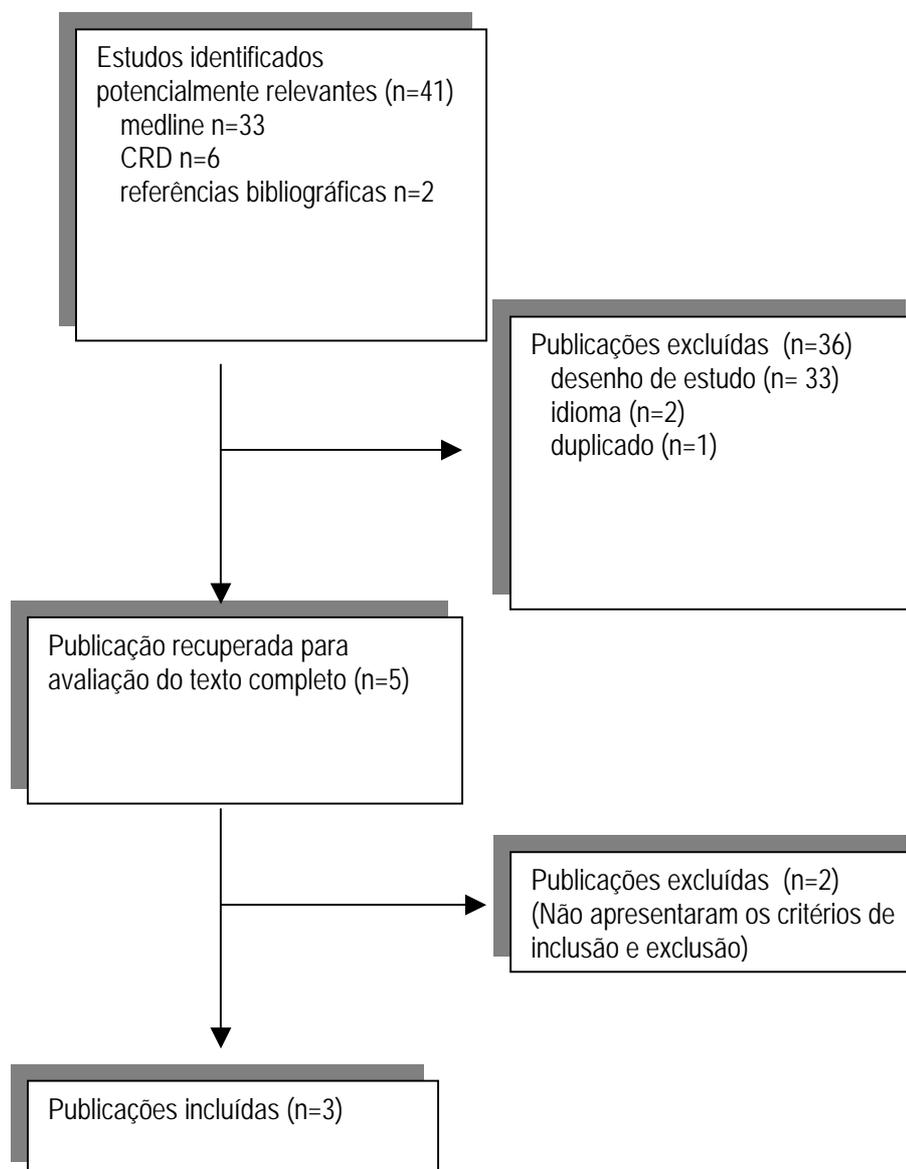
- desfechos: segurança, acurácia diagnóstica — sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, razão de verossimilhança positiva, razão de verossimilhança negativa e área abaixo da curva ROC
- idiomas inglês, português ou espanhol

Além dos critérios anteriores, para as revisões sistemáticas, foram considerados os estudos publicados nos últimos dez anos e que apresentassem dois critérios mínimos de qualidade: apresentação da estratégia de busca e dos critérios de inclusão/exclusão. Para os estudos primários, foram considerados os desenhos de estudo: estudo transversal controlado, estudo de coorte e estudo caso-controle.

Seleção dos artigos

Na busca por revisões sistemáticas foram identificados 41 estudos potencialmente relevantes, que, após a análise dos títulos e resumos, restringiram-se a 5 estudos. Após a leitura completa dos 5 estudos pré-selecionados, foram excluídos 2 estudos - Mc Donald *et al.*, (2007) e Lin *et al.*, (2007) -, por não apresentarem os critérios de inclusão e exclusão, restando 3 revisões sistemáticas para serem incluídas no Informe: MSAC, (2009); Virgilli *et al.*, (2007); AHFRM, (2003). Na busca de estudos primários não foi encontrado nenhum estudo adicional.

FIGURA 1: RESULTADOS DA ESTRATÉGIA DE BUSCA DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS



Resultados

Os resultados serão apresentados individualmente para as revisões sistemáticas selecionadas. A qualidade das revisões incluídas está descrita no Anexo 2 e foi avaliada de acordo com o *checklist* de Guyatt e Rennie (2006) adaptado pelo Departamento de Ciência e Tecnologia (BRASIL, 2008).

Medical Services Advisory Committee (MSAC, 2009)

O *Medical Services Advisory Committee* (MSAC) desenvolveu uma avaliação de estudos primários e revisões sistemáticas cujo objetivo foi avaliar a acurácia da TCO no diagnóstico e monitoramento das doenças maculares e do glaucoma. A finalidade principal foi subsidiar a decisão do governo australiano quanto à incorporação desta tecnologia no sistema público de saúde. O relatório contou com a colaboração de um comitê de especialistas em oftalmologia, diagnóstico de imagem e consumidores para avaliar a revisão sistemática e fornecer recomendações em uma perspectiva clínica.

A revisão se baseou numa pergunta estruturada e explícita e apresentou uma estratégia de busca detalhada e completa, embora restrita ao idioma inglês. As bases de dados utilizadas foram a *Embase*, *Medline*, *Pre-medline*, *Biblioteca Cochrane*, *DARE*, *ACP Journal Club*, *NHS Economic Evaluation Database* no período de janeiro 1990 até agosto de 2008. Foram incluídas nesta avaliação de tecnologia: quatro revisões sistemáticas; quatorze estudos primários da acurácia da TCO no diagnóstico das doenças maculares, um estudo de impacto terapêutico e um estudo de monitoramento das doenças maculares e 2 estudos de acurácia da TCO no diagnóstico do glaucoma.

Cabe destacar que serão apresentados nesse Informe apenas os resultados dos estudos primários que abordaram os problemas de saúde pertinentes ao nosso objetivo. Para o diagnóstico da DMRI e do edema macular diabético foram considerados seis estudos (Catier *et al.*, 2005; Goebel *et al.*, 2002; Iranmanesh *et al.*, 2007; Kozak *et al.*, 2008; Ozdek *et al.*, 2005; Varano *et al.*, 1999) e dois estudos de diagnóstico para o glaucoma (Bagga *et al.*, 2006 e Kim *et al.*, 2007).

Os autores avaliaram a qualidade dos estudos incluídos, utilizando os critérios descritos nas seguintes publicações: NHMRC (2005) e MSAC (2005). Os autores incluíram estudos que utilizaram padrões de referência considerados por eles imperfeitos: a FFA para as doenças maculares e a perimetria computadorizada para o glaucoma. Para os autores, o melhor padrão de referência para determinar a presença ou ausência da doença seria o seguimento clínico, entretanto, não identificaram estudos com este padrão de referência. Por esse motivo, a escolha dos autores para apresentação dos resultados foi uma medida de rendimento (*yield*), definida pelo percentual de resultados positivos do teste. Esta medida foi calculada pela relação entre os testes positivos da TCO e o total dos pacientes testados (rendimento da TCO) e a relação entre os testes positivos do padrão de referência e o total dos pacientes testados (rendimento do padrão de referência). Por fim, estas duas medidas foram comparadas, tendo sido utilizado um teste que avaliou as diferenças estatísticas entre elas. Quando era encontrada diferença

significante entre as medidas, os casos extras diagnosticados por uma ou pela outra tecnologia eram calculados (rendimento incremental). Esta medida não levou em consideração o número de resultados falsos positivos e falsos negativos, já que os autores consideraram que não havia um padrão de referência adequado para definir a presença ou ausência da doença.

Os autores calcularam uma medida sumária do rendimento da TCO no diagnóstico das doenças maculares, entretanto, optou-se por não considerá-la neste Informe, devido à heterogeneidade clínica entre os estudos. O teste de χ^2 indicou também a presença de heterogeneidade estatística (teste $\chi^2 = 165,33$, $p < 0,00001$). Apesar de os autores não terem discutido os resultados de sensibilidade e especificidade ou mesmo construído uma medida sumária desses resultados, como foi realizado para a medida de rendimento, eles foram apresentados quando a informação era disponível ou passível de cálculo nos estudos primários. Os resultados individuais dos estudos que avaliaram as doenças maculares incluídos no MSAC encontram-se na Tabela 1. Para o glaucoma optou-se, neste Informe, por não se apresentar os resultados dos dois estudos incluídos pelo MSAC, pois não foi possível o cálculo dos casos extras diagnosticados (rendimento incremental), já que a maior parte dos pacientes nos estudos possuíam defeitos na camada de fibras nervosas da retina diagnosticados previamente por outros testes. Portanto, o rendimento da TCO em relação aos testes prévios permaneceu incerto, assim como o significado clínico de um resultado positivo da TCO.

Além dos resultados da análise dos estudos comparativos e revisões sistemáticas, o estudo do MSAC (2009) apresentou também o ponto de vista de um comitê de especialistas. Este comitê considerou que a introdução da TCO como ferramenta diagnóstica para o exame da mácula inovou o diagnóstico e o manejo das doenças da retina por fornecer uma medida qualitativa e quantitativa das alterações anatômicas de cortes transversais maculares, sendo apontada como padrão de referência para o exame anatômico da mácula. Com relação ao glaucoma, consideraram a TCO um método potencial na sua detecção precoce, pois identificava as alterações estruturais na cabeça do nervo óptico que precedem as alterações no campo visual. Essas alterações estruturais são importantes para o diagnóstico e detecção da progressão do glaucoma. Além disso, a TCO também contribuiu para a compreensão da doença por parte do paciente, aumentando assim a probabilidade de aceitação e adesão ao tratamento por tempo indeterminado. Dessa forma, a medida quantitativa fornecida pela TCO era útil no monitoramento da progressão da doença e na avaliação da efetividade do tratamento (MSAC 2009).

Tabela 1- Resultados dos estudos para edema macular diabético e DMRI do MSAC (2009).

	População/problema de saúde	Tipo de OCT	Ponto de corte (TCO positivo)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Rendimento Casos extras diagnosticados
Goebel <i>et al</i> (2002)	n= 142 (142 olhos) retinopatia diabética	OCT 2000	Espessura média da retina $\geq 271\mu\text{m}$	73	100	TCO: 56% [95% CI:47-64%] FFA: 76% [95% IC:68-82%] p< 0,001 A TCO diagnosticaria <u>menos</u> 204 [95% IC:-271 a -138] casos de edema macular a cada 1000 testes em relação à FFA.
			Espessura da fóvea $\geq 183\mu\text{m}$	81	94	Sem diferença estatística
Ozdek <i>et al</i> (2005)	n=110 (195 olhos) retinopatia diabética	OCT 3000	Espaços cistóides	100	90	TCO: 15% [95% IC:11-21%] FFA: 6% [95% IC:3-10%] p<0,05 A TCO diagnosticaria <u>mais</u> 97 [95% IC:56-139] casos de edema macular a cada 1000 testes em relação à FFA.
Iranmanesh <i>et al</i> (2007)	n=93 (100 olhos) DMRI	OCT 3000	Alterações cistóides	-	-	TCO: 37% [95% IC:28-47%] FFA: 4% [95% IC:0-10%] p<0,05 A TCO diagnosticaria <u>mais</u> 330 casos de edema macular a cada 1000 testes em relação à FFA.
Kozak <i>et al</i> (2008)	n=654 (1.272 olhos) Suspeita ou edema macular confirmado de diferentes etiologias	Stratus OCT	Perda do contorno foveal central, cistos intraretinianos, fluidos subretinianos ou foveal e espessura perifoveal $\geq 250\mu\text{m}$	96	0*	TCO: 96% [95% IC:95-97%] FFA: 99% [95% IC:98-99%] p<0,001 A TCO diagnosticaria <u>menos</u> 27 casos de edema macular a cada 1000 testes em relação à FFA.
Varano <i>et al</i> (1999)	n=27 (28 olhos) Suspeita de edema macular de diferentes etiologias	OCT	-	100	0*	TCO : 100% [95% IC:85-100%] FFA: 25% [95% IC: 13-43%] p<0,001 A TCO diagnosticaria <u>mais</u> 750 [95% IC:590-910] casos de edema macular a cada 1000 testes em relação à FFA
Catier <i>et al</i> (2005)	n=58 (58 olhos) Pacientes com edema macular de diferentes etiologias	OCT 2000	Espaços cistóides	96	0*	TCO: 97% [95% IC:88-100%] FFA: 91% [95% IC:81-97%] p=0,05 <u>Sem diferença estatística</u>

* o valor zero significa que não houve resultado negativo para o TCO confirmada pelo padrão de referência

(não houve verdadeiros negativos).

A revisão do MSAC (2009) concluiu que, apesar da ampla difusão desta tecnologia na Austrália, a acurácia da TCO no diagnóstico das doenças maculares e do glaucoma não pôde ser estabelecida devido à falta de evidências publicadas na literatura com a utilização de um comparador adequado. Já os autores das outras revisões não abordaram essa questão como um limitador na definição de acurácia da TCO.

Virgilli *et al* (2007)

A revisão sistemática de Virgilli *et al* (2007) teve como objetivo avaliar a sensibilidade e a especificidade da TCO para o diagnóstico do edema macular diabético. O padrão de referência utilizado foi a biomicroscopia de fundo de olho à lâmpada de fenda e a estereofotografia de fundo de olho.

A revisão se baseou numa pergunta estruturada e explícita e os critérios de exclusão e inclusão foram bem descritos, todavia não foram explicitados quais desenhos de estudos seriam elegíveis. Apresentou uma estratégia de busca detalhada e completa, incluindo as bases de dados *Medline* (via Pubmed 1966-setembro 2006) e *Embase* (2002-Out 2006). Também foi feita uma busca manual de 1998 a 2006 nos seguintes periódicos: *Ophthalmology*, *Archives of Ophthalmology*, *American Journal of ophthalmology*, *Investigate ophthalmology and visual science*, *British Journal of Ophthalmology* e *Retina*.

Foram incluídos 15 estudos, avaliados pelo método Quadas (Whiting *et al.*, 2003). Destes, somente 6 estudos foram de acurácia. Os autores calcularam a medida sumária dos resultados dos estudos: sensibilidade de 79% (71-86%- IC 95%), especificidade 88% (80-93%- IC 95%), razão de chance diagnóstica de 27,1 (17,4-42,2- IC 95%), razão de verossimilhança positiva (LR+) de 6,5 (4-10,7 - IC 95%) e razão de verossimilhança negativa (LR-) de 0,24% (0,17-0,32 IC 95%).

Embora a avaliação da qualidade dos estudos incluídos tenha sido classificada como boa para a maioria dos itens do Quadas, as possíveis limitações são ausência de informação quanto ao ao cegamento dos resultados do teste índice e do padrão de referência e às perdas e testes não interpretados. Além disso, alguns estudos incluíram indivíduos sadios no grupo controle, o que poderia aumentar a medida da acurácia da TCO nestes estudos e não refletiria a prática clínica.

A revisão sistemática de Virgilli *et al* (2007) concluiu que os resultados da análise eram consistentes e permitiam identificar a TCO como uma ferramenta diagnóstica importante do edema macular diabético. Contudo houve ressalvas quanto à qualidade metodológica dos estudos incluídos, principalmente quanto à apresentação dos resultados de forma adequada.

Dos 15 estudos identificados, apenas em 6 foi possível coletar informações de sensibilidade e especificidade. Outra questão levantada pelos autores foi a ausência de padrão na definição dos pontos de corte na TCO para definir doença, o que implica diretamente nas medidas de especificidade e sensibilidade dos testes.

Alberta Heritage Foundation For Medical Research (AHFMR, 2003)

A *Alberta Heritage Foundation for Medical Research* (AHFMR) desenvolveu uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar a evidência do uso da TCO no diagnóstico do edema macular diabético e do glaucoma. A revisão foi publicada em 2003 na forma de uma nota técnica rápida. A estratégia de busca foi abrangente e bem descrita e os critérios de inclusão/exclusão dos estudos primários foram claramente explicitados no texto. Foram considerados válidos para a inclusão todos os estudos que preencheram os seguintes critérios: ser um estudo prospectivo comparativo, com no mínimo 10 pacientes em cada grupo, que incluíssem pacientes com sintomas sugestivos de doenças da retina em que a TCO tivesse sido realizada de forma independente do teste de referência; os estudos incluídos deveriam reportar os resultados de sensibilidade, especificidade e apresentar uma curva ROC ou dados suficientes para calculá-los tanto para a TCO como para os testes de referência. Outros desfechos de interesse, mas não obrigatórios para fim de inclusão na revisão foram: falhas nos testes; desconforto do paciente e efeitos adversos. Os autores não definiram quais testes poderiam ser utilizados como padrão de referência.

Foram incluídos 8 estudos observacionais prospectivos comparativos, sendo que os estudos de Bowd *et al* (2003), Schuman *et al* (2003), Soliman *et al* (2002), Greaney *et al* (2002), Sanchez-Galeana *et al* (2003) e Zangwill *et al* (2001) analisaram a TCO no diagnóstico do glaucoma enquanto o estudo de Goebel *et al* (2002) analisou a TCO no diagnóstico do edema macular diabético. Além desses, foi incluído o estudo de Antcliff *et al* (2002) que analisou a TCO no diagnóstico do edema macular em pacientes com Uveíte que não é objeto deste Informe e, portanto, não foi considerado nessa análise.

Os autores não explicitaram as etapas de seleção e de extração de dados dos estudos. Também não mencionaram a avaliação da qualidade desses estudos e não realizaram uma medida sumária dos resultados dos estudos incluídos. Os resultados individuais dos estudos de glaucoma e o único estudo de edema macular diabético incluídos na revisão da AHFMR (2003) encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2- Resultados dos estudos incluídos no AHFMR (2003)

	População/problema de saúde	Tipo de OCT	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	LR +	LR -	AROC*	
Bowd <i>et al</i> (2003)	94 pacientes n= 38 olhos (normal) n=93 (glaucoma confirmado)	OCT 2000	79	90	9,88	0,23		
Greaney <i>et al</i> (2002)	89 pacientes n=63 olhos (normal) n= 63 olhos (glaucoma inicial ou moderado)	OCT 2000	82	84	5.13	0,21	0,88 para a melhor medida da OCT	
Sanchez-Galeana <i>et al</i> (2001)	n=50 olhos (normal) n= 39 olhos (glaucoma inicial ou moderado)	OCT 2000	71,4	80,4	3,64	0,36		
Schuman <i>et al</i> (2003)	159 pacientes n=12 olhos (normal) n= 42 olhos (suspeita de glaucoma) n= 105 olhos (glaucoma)	OCT 2000	-	-	-	-	0,73 (± 0,04)	
	77 pacientes n= 13 (normal) n=23 olhos (suspeita de glaucoma) n= 41 olhos (glaucoma)	OCT 3000	-	-	-	-	0,73 (± 0,07) para melhor medida da OCT	
Soliman <i>et al</i> (2001)	N=25 olhos (normal) 98 pacientes n= 34 olhos (hipertensão ocular) n=22 olhos (suspeita de glaucoma) n= 42 olhos (glaucoma inicial ou moderado)	OCT 2000	-	-	-	-	0,87 para melhor medida da OCT	
Goebel and Kretzchmar-Gross (2002)	N= 30 olhos (normal) N=136 (retinopatia diabética)	OCT 2000	Ponto de corte					
			Espessura da fóvea	81,5	94,1	13,85	0,20	-
			espessura média da retina	73,1	100	0,27	-	-

*AROC: área abaixo da curva ROC. A curva ROC é plotada pela taxa dos verdadeiros positivos (sensibilidade) contra à taxa de falso positivo (1-especificidade). Desde que um teste diagnóstico tenha a sensibilidade e a especificidade de 1, quanto mais perto de 1 for a área embaixo da curva, maior será a acurácia diagnóstica do teste.

A AHFMR (2003) concluiu que a TCO era acurada no diagnóstico do glaucoma e do edema macular em estágios avançados dessas doenças. Os autores afirmaram que os resultados eram consistentes, embora houvesse limitações metodológicas nos estudos incluídos, assim como defasagem no equipamento utilizado nesses estudos (OCT 2000). Em 2003, esse equipamento já tinha sido superado tecnologicamente pelo modelo Stratus OCT. Os autores

ressaltaram que as evidências eram incertas quanto à acurácia da TCO em casos menos graves das doenças analisadas. Além disso, para os autores, os resultados não permitiam afirmar que a TCO pudesse ser usada como o único teste diagnóstico, dispensando a necessidade de uso dos testes usuais mais invasivos.

Considerações Finais

As três revisões sistemáticas - AHFRM (2003), Virgilli *et al* (2007) e MSAC (2009) - analisadas neste Informe apresentaram conclusões diferentes quanto à acurácia da TCO.

A acurácia é um ponto chave na avaliação de uma tecnologia diagnóstica, pois ela é a base para os estudos que avaliarão a utilidade, efetividade e eficácia de uma tecnologia. O diagnóstico da acurácia é baseado em estudos que comparam os resultados de um teste que está sendo avaliado (teste índice) com os resultados do padrão de referência (o melhor método para determinar a presença ou ausência da doença). A medida de acurácia expressa a concordância entre os resultados do teste índice em relação ao padrão de referência (Rutjes *et al.*, 2007). Contudo, há situações onde o padrão de referência não está disponível — por não existir ou não ter sido determinado — ou é considerado imperfeito, pois apresenta limitações que comprometem sua utilização. Nesse caso, não há uma definição clara se o paciente possui ou não aquela doença. Algumas soluções têm sido propostas nessas condições. Os pesquisadores optam por trabalhar com um padrão imperfeito, construir um padrão de referência ou analisar a tecnologia sem um padrão de referência e discutem a força e as limitações dessas escolhas metodológicas. No entanto, é difícil identificar as implicações dessas metodologias nos resultados das análises (Rutjes *et al.*, 2007).

No estudo do MSAC (2009), os autores consideraram inadequado o cálculo da acurácia, pois concluíram que os padrões de referência eram imperfeitos, optando por utilizar a medida de rendimento. Entretanto, os autores apresentaram os resultados de sensibilidade e especificidade por estudo incluído, embora não tivessem analisado esses resultados e nem construído uma medida sumária. Para os autores do MSAC (2009), o melhor padrão de referência para o diagnóstico da DMRI e do edema macular diabético era o seguimento clínico, mas não foram encontrados estudos que utilizassem este padrão. Para os autores, mesmo este padrão poderia produzir dificuldades na definição dos falsos positivos, pois nesta situação, não seria possível discriminar entre a resposta satisfatória ao tratamento e a ausência da doença. Para o glaucoma, uma combinação dos seguintes métodos foi considerada o padrão de referência válido: seguimento clínico, oftalmoscopia, estereofotografia e perimetria computadorizada.

O percentual de positividade dos testes, usada como medida de rendimento proposta pelo MSAC (2009), teve como justificativa não levar em consideração o número de resultados falsos positivos e falsos negativos. Esta medida apresentou muitas limitações, pelo baixo poder discriminatório do status da doença, pois não distinguia os verdadeiros positivos e/ou negativos. A medida identificava a concordância entre os resultados dos testes, entretanto quando eram discordantes, não era possível determinar qual dos testes estava detectando corretamente a doença, dificultando avaliar se uma medida de alta concordância indicaria um bom desempenho do teste que estaria sendo avaliado.

No estudo de Virgili *et al* (2007), os padrões de referência utilizados foram considerados bem estabelecidos, de acordo com o estudo ETDRS. No estudo do AHFRM (2003), os autores não definiram claramente um padrão de referência como critério para a inclusão e não questionaram a validade dos padrões de referência utilizados nos estudos. Os autores consideraram que não existe um único teste de referência para essas doenças e sim a utilização combinada de diversos testes.

Além das questões relativas ao padrão de referência, as revisões sistemáticas apresentaram outros problemas metodológicos que podem superestimar os resultados de acurácia, entre os quais se destacam a inclusão de estudos de caso-controle, a ausência de ajuste estatístico para a correlação entre os olhos do mesmo paciente, a ausência de relato quanto ao cegamento na realização do teste índice com relação aos resultados do teste referência e a ausência ou relato insuficiente dos resultados não interpretáveis e das perdas.

Devido à rapidez no desenvolvimento dessa tecnologia existe a possibilidade de a evidência publicada não refletir as capacidades correntes do equipamento, já que estes modelos foram substituídos por novas versões da tecnologia, o que pode ser uma fonte de heterogeneidade entre os estudos.

Os especialistas membros do comitê consultivo do MSAC não concordaram com os resultados da revisão sistemática do MSAC, pois esta não conseguiu demonstrar a utilidade da TCO e o seu papel no manejo de pacientes com doença macular e glaucoma. Eles consideraram a TCO essencial quando realizada e interpretada por oftalmologistas especializados na técnica, por permitir a rápida detecção e intervenção em doenças oftalmológicas com potencial de evolução para cegueira.

Quanto à segurança, as revisões apresentaram a TCO como um procedimento seguro, cujas vantagens são o conforto e diminuição dos riscos para os pacientes, por não exigir contato direto com o tecido e não utilizar meio de contraste. Embora os estudos primários não tenham

estudado desfechos específicos de segurança, alguns relataram não ter havido eventos adversos.

As conclusões das revisões sistemáticas de AHFRM (2003) e Virgili *et al* (2007) identificaram a TCO como um método diagnóstico acurado quando comparados aos métodos diagnósticos atuais, embora os estudos primários possuíssem falhas metodológicas importantes. Já a conclusão da revisão sistemática do MSAC (2009) foi que não era possível avaliar a acurácia da TCO para o diagnóstico do glaucoma e das doenças maculares devido à ausência de um padrão de referência válido e limitações metodológicas dos estudos incluídos, embora o rendimento encontrado para a TCO foi semelhante ao dos comparadores utilizados nos estudos.

Dessa forma, a TCO apresentou-se como um método diagnóstico promissor, considerando-se os resultados encontrados referentes à acurácia e rendimento, além de ser uma técnica não invasiva e segura. A partir dos resultados apresentados neste Informe, observou-se que são necessários estudos que possuam desenho apropriado, com comparadores adequados, utilizando como teste índice as novas gerações da TCO e que objetivem avaliar, além da acurácia, os benefícios clínicos.

Referências Bibliográficas

ALBERTA HERITAGE FOUNDATION FOR MEDICAL RESEARCH (AHFMR). **Optical Coherence Tomography for Diagnosing Retinal Disease**, Technote, 2003.

AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY, Preferred practice pattern: **Primary open-angle glaucoma**, 2005.

BRASIL. **Portaria GM/MS Nº 957**, de 15 de maio de 2008: Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. 2008. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2008/GM/GM-957.htm> Acesso em: 19/05/2009.

_____. **Portaria SAS/MS Nº 288**, de 29 de maio de 2008 : Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. 2008. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2008/PT-288.htm> Acesso em: 19/05/2009.

_____. **Diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos para o Ministério da Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 2008. 58 p.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Produtos para a Saúde. Registro de Produtos. Consulte os produtos para a saúde registrados**. Disponível em:

http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto_correlato/rconsulta_produto_internet.asp. Acesso em 16/06/2009.

BROWN A., *et al.* A. **Management of Neovascular Age-related Macula Degeneration: Systematic Drug Class Review and Economic Evaluation**. Technology report number 110 Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologie in Health, 2008. Disponível em: http://www.cadth.ca_media/pdf/460_Neovascular-Age-Related-Macula_Degeneration_tr_e.pdf . Acesso em: 27/08/2008

KWAN, A., BARRY C., 'Fluorescein angiography and adverse drug reactions revisited: The Lions Eye experience'. **Clinical and Experimental Ophthalmology**, v.34, n.1, p. 33–38. 2006.

LIN *et al.* Optic Nerv Head and retinal Nerve Fiber Layer Analysis. **Ophthalmology**, v.114, p.1937-1949. 2007.

MCDONALD, H. *et al.* Laser Scanning Imaging for Macular Disease. **Ophthalmology**, v. 114, p.1221-1228. 2007.

MEDICAL SERVICES ADVISORY COMMITTEE (MSAC). **Optical Coherence Tomography**. Application 1116/reference 40, 2009. Disponível em: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/115CC907F00447B3CA2575AD0082FD6C/\\$File/1116%20Optical%20Coherence%20Tomography%20Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/115CC907F00447B3CA2575AD0082FD6C/$File/1116%20Optical%20Coherence%20Tomography%20Report.pdf). Acesso em: 30/03/2009.

_____. **Guidelines for the assessment of diagnostic technologies**, Commonwealth of Australia, Canberra, 2005. Disponível em: [http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/D81BE529B98B3DB6CA2575AD0082FD1B/\\$File/Diag%20Guidelines%20Sept%202005%20updated%2021%20may%202007.pdf](http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/D81BE529B98B3DB6CA2575AD0082FD1B/$File/Diag%20Guidelines%20Sept%202005%20updated%2021%20may%202007.pdf). Acesso em: 06-07-09.

NATIONAL HEALTH AND MEDICAL RESEARCH COUNCIL. **NHMRC additional levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines**. Pilot program 2005, NHMRC. 2005.

POWERS, A. Diabetes Mellitus. In: KASPER *et al.* **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 16. ed. New York: Mcgraw-hill, 2005. Cap. 323, p. 2152-2180.

RUTJES AWS., *et al.* Evaluation of diagnostic tests when there is no gold standard. A review of methods. **Health Technol Assess**; v.1, n.50. 2007

VIRGILI, G., *et al.* Optical Coherence Tomography versus Stereoscopic undus Photography or Biomicroscopy for Diagnosing Diabetic Macular Edema: A Systematic Review. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 48, n. 11, p.4963-4973. 2007.

TUULONEN, A., *et al.*, 'The Finnish evidence-based guideline for open-angle glaucoma', **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, v. 81, n.1, p. 3–18. 2003

WHITING, P., *et al.* The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. **BMC Medical Research**, v. 25, n. 3, 2003.

Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=305345&blobtype=pdf>. Acesso em: 18 de maio 2009.

WILKINSON *et al.* Proposed International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scales. **American Academy Of Ophthalmology**, California, v. 110, p.1677-1682. 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Visual impairment and blindness**. Fact Sheet Nº 282, Disponível em: <<http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/print.html>>. Acesso em: 18 maio 2009a.

_____. **Priority Eyes Disease**. Disponível em: <http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/print.html>>. Acesso em: 18 maio 2009b.

YANNUZZI, L. A., ROHRER, K. T., TINDEL, L. J., 'Fluorescein angiography complication survey', **Ophthalmology**, v. 93, n.5, p. 611–617. 1986.

Anexos

Anexo 1: Estratégias de Busca

1a Estratégia: Busca por revisões sistemáticas

((("tomography, optical coherence"[MeSH Terms] OR ("tomography"[All Fields] AND "optical"[All Fields] AND "coherence"[All Fields]) OR "optical coherence tomography"[All Fields] OR ("optical"[All Fields] AND "coherence"[All Fields] AND "tomography"[All Fields])) AND ("1999/03/01"[PDAT] : "2009/03/01"[PDAT] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang]))) AND systematic[sb] AND ("1999/03/01"[PDat] : "2009/03/01"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang])))

2 a Estratégia: Atualização da revisão Sistemática do MSAC

("tomography, optical coherence"[MeSH Terms] OR ("tomography"[All Fields] AND "optical"[All Fields] AND "coherence"[All Fields]) OR "optical coherence tomography"[All Fields] OR ("optical"[All Fields] AND "coherence"[All Fields] AND "tomography"[All Fields])) AND (((("retina"[MeSH Terms] OR "retina"[All Fields]) AND ("macular degeneration"[MeSH Terms] OR ("macular"[All Fields] AND "degeneration"[All Fields]) OR "macular degeneration"[All Fields])) OR (diabetic[All Fields] AND ("macular edema"[MeSH Terms] OR ("macular"[All Fields] AND "edema"[All Fields]) OR "macular edema"[All Fields])) OR ("glaucoma"[MeSH Terms] OR "glaucoma"[All Fields])) AND ("2008/08/01"[PDat] : "2009/03/01"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang])))

Anexo 2- Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas (Brasil, 2008)

Parâmetro	Virgili <i>et al</i> 2007	MSAC 2009	AHFMR 2003
A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?	Sim	SIM	SIM
A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa?	Sim	Sim	SIM
Os estudos primários apresentavam alta qualidade metodológica?	Sim	Não	Não Foi Avaliado
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	Sim	Sim	Não
Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?	Sim	Não	Não
Qual a precisão dos resultados?	Satisfatória	Não Se Aplica	Não Se Aplica
Todos os desfechos importantes foram considerados?	Sim	Não	Não

Anexo 3: Tabela das revisões sistemáticas incluídas:

Estudo	Objetivos	Estratégias de busca e procedimentos de seleção	Critérios de inclusão/exclusão
Virgili G <i>et al.</i> (2007)	<p>Avaliar a sensibilidade e a especificidade da TCO para o diagnóstico do edema macular atribuído a retinopatia diabética</p> <p>Investigar fontes possíveis de heterogeneidade das estimativas de sensibilidade e especificidade entre os estudos.</p>	<p>Medline (via pubmed 1966-setembro 2006) e Embase (2002-Out 2006). Busca manual de 1998 a 2006 dos periódicos (Ophthalmology, Archives of Ophthalmology, American Journal of ophthalmology, Investigate ophthalmology and visual science, British Journal of Ophtalmology e Retina).</p>	<p>Situação clínica: edema macular clinicamente significativa (CSME):</p> <p>Central: espessamento da retina dentro dos limites de 500 µm do centro da mácula, ou se houverem exsudatos duros a 500 µm do centro da mácula associados ao espessamento da retina adjacente,</p> <p>Não central: zona de espessamento da retina, maior ou igual a 1 área de disco, qualquer porção deste espessamento tem que estar localizada em até um disco de diâmetro do centro da mácula.</p> <p>Teste de referência: fotografia de fundo esteroscópica e biomicroscopia de fundo de olho à lâmpada de fenda de contato e não contato</p> <p>Especificação do teste: baixa resolução (OCT 2000, segunda geração) ou alta resolução (Stratus OCT, terceira geração).</p>

MSAC(2009)	Avaliar a performance da TCO para o diagnóstico e monitoramento das doenças maculares e do glaucoma	Medline, Premedline e Embase no período de janeiro de 1990 a agosto de 2008. Busca nas bases de dados da Cochrane, Database of abstracts of reviews of effects, ACP Journal Club, NHS Economic Evaluation Database, Health Technology Assessment Database até agosto de 2008. Foram buscados estudos em andamento (www.controlled-trials.com ; www.clinicaltrials.gov ; www.actr.org.au ; www.acrin.org ; www.cancer.gov/search/clinical_trials/ ; www.ncchta.org/ProjectData/1_project_select.asp)	Estudos de diagnóstico primários e revisões sistemáticas. Os estudos primários publicados no período de busca das revisões sistemáticas foram excluídos. Teste de referência: para o diagnóstico e monitoramento das doenças maculares ⇒exame clínico + seguimento clínico para o diagnóstico e monitoramento do glaucoma⇒ combinação de um ou mais destes exames: exame clínico + seguimento clínico; perimetria computadorizada e oftalmoscopia. Desfechos: acurácia diagnóstica: expressa pelo rendimento, impacto no manejo do paciente, desfechos em saúde (acuidade e QoI) e segurança.
AHFMR (2003)	Avaliar a evidência do uso da TCO no diagnóstico das doenças da retina	Busca abrangente e bem descrita (Medline, Cochrane Library, Embase, Science Citation índice, clinical trial Database, CINAHL, CMA Clinical Practice Guidelines Database, CCOHTA, ECRI IHTA, FDA web site, National guideline clearinghouse, NHS CRD, National Research Register UK, Optics Infobase e World Wide Web Search Engines: google e alltheweb.	Estudo prospectivo comparativo randomizado ou não, com no mínimo 10 pacientes em cada grupo, que incluam pacientes com sintomas sugestivos de doenças da retina. TCO realizada de forma independente do teste de referência. Apresentar resultados de sensibilidade, especificidade e apresentar uma curva ROC ou dados suficientes para calculá-los tanto para a TCO quanto para os testes de referência

Glossário

Axônios: fibras nervosas capazes de conduzir impulsos rapidamente para fora do corpo da célula nervosa (neurônio)¹.

Baixa visão: considera-se baixa visão ou visão subnormal, quando o valor da acuidade visual corrigida no melhor olho é menor do que 0,3 e maior ou igual a 0,05 ou seu campo visual é menor do que 20º no melhor olho com a melhor correção óptica (categorias 1 e 2 de graus de comprometimento visual do CID 10)².

Cegueira: considera-se cegueira quando o valor da acuidade visual corrigida no melhor olho é menor do que 0,05 ou o campo visual menor do que 10º no melhor olho com a melhor correção óptica (categorias 3, 4 e 5 do CID 10)².

Catarata: é a opacificação do cristalino. Esta perda da transparência vai dificultando a luz chegar à retina e a visão vai diminuindo. O tratamento é cirúrgico: aspiração de parte do conteúdo do cristalino e o implante, em seu lugar, de uma lente intra-ocular³.

Câmara anterior do olho: espaço localizado no olho, preenchido com humor aquoso, limitado anteriormente pela córnea e uma pequena porção da esclera, e posteriormente por uma pequena porção do corpo ciliar, pela íris e pela parte do cristalino que se apresenta através da pupila¹.

Células ganglionares da retina: Células da camada nuclear mais interna da retina (camada de células ganglionares) que projeta axônios para o cérebro através do nervo óptico. São muito variáveis no tamanho e na forma de suas ramificações dendríticas, que geralmente estão localizadas na camada plexiforme interna. Um pequeno subgrupo destas células atua como fotorreceptores e se projetam para o núcleo supraquiasmático (local do relógio circadiano) estabelecendo o ritmo circadiano¹.

Correção óptica: recursos – óculos, lentes de contato e/ou lentes intra-oculares – que utilizamos para compensar as anomalias de refração, permitindo a visão nítida e confortável³.

Deficiência visual: considera-se pessoa com deficiência visual aquela que apresenta baixa visão ou cegueira².

Drusas: são excrescências amareladas assintomáticas localizadas atrás do epitélio pigmentado da retina, formadas por depósitos de lipofuscina na parte mais interna da membrana de Bruch, entre a membrana basal do epitélio pigmentado da retina e a camada colágena interna da membrana de Bruch. Os principais tipos de drusas são: duras, moles, mistas, nodulares e calcificadas⁴.

Estudo ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study): estudo clínico randomizado multicêntrico, definiu as estratégias do tratamento da retinopatia diabética (RD) de acordo com a sua classificação, bem como a técnica de aplicação recomendada. Segundo este estudo, o laser focal ou em grade na mácula deve ser aplicado no edema macular clinicamente significativo ou no edema difuso, respectivamente; a panfotocoagulação da retina é indicada para RD não proliferativa grave e muito grave e para RD proliferativa. O ETDRS sugeriu que o tratamento

precoce com laser reduz o risco de piora na acuidade visual (AV) em mais de 50%⁸. A AV não é parâmetro para indicação de tratamento da RD ⁵.

Fotocoagulação a laser: coagulação de tecido por um intenso feixe de luz, incluindo o laser (fotocoagulação a laser). No olho, é utilizado no tratamento de descolamento retinal, abertura retinal, aneurismas, hemorragias e neoplasias malignas e benignas¹.

Humor aquoso: líquido produzido pelo corpo ciliar, que contribui para a nutrição do segmento anterior e para as variações da pressão intra-ocular³.

Hipermetropia: deficiência visual em que a luz que penetra no olho seria focalizada em um plano atrás do da retina. Os portadores costumam ter maior dificuldade para perto³.

Oftalmoscópio: dispositivo para examinar o interior do olho, permitindo a visualização clara das estruturas do olho em qualquer profundidade¹.

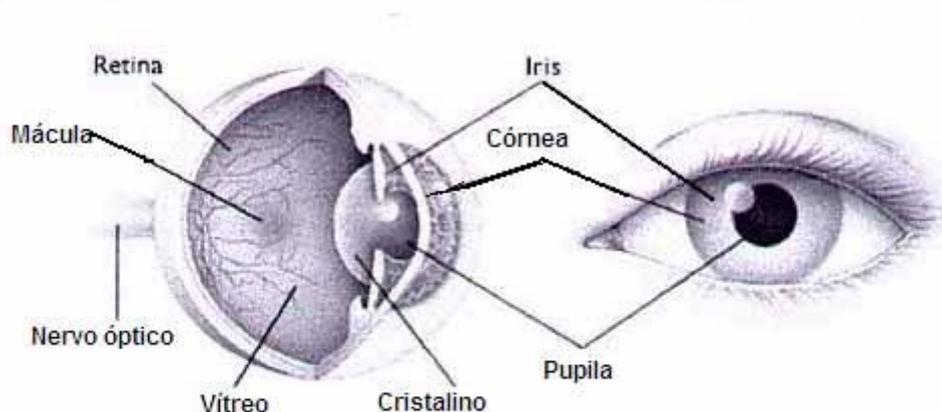
Pericitos: Células delgadas únicas com vários processos estendendo-se ao longo do eixo do vaso capilar e circundando a parede vascular, também denominadas células murais. Os pericitos estão imersos na membrana basal e compartilhados com as células endoteliais do vaso. Os pericitos são importantes na manutenção da integridade do vaso, angiogênese e na remodelagem vascular¹.

Pigmento xantofílico: absorve a luz azul e protege a mácula da formação de radicais livres⁶.

PIB (Produto Interno Bruto): Valor de magnitude macroeconômica que corresponde ao conjunto de todos os bens e de todos os serviços produzidos pelas unidades residentes em um país, independentemente da nacionalidade do produtor, durante um período de tempo⁷.

Pupila: buraco central, por onde passa a luz que atravessa a córnea e se destina à retina. É o que se conhece como a "menina dos olhos"³.

Retina: camada mais interna, das três que revestem o olho. É constituída de tecido nervoso, capaz de captar os estímulos luminosos a serem transformados em imagens³.



Fonte: American Academy of Ophthalmology

Referências do Glossário

1. Biblioteca Virtual em Saúde. Disponível em: <http://www.bireme.br>. Acesso em 12 de junho de 2008.
2. BRASIL. Portaria GM/MS Nº 3128, de 20 de dezembro de 2008: Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. 2008. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/prt3128_24_12_2008.html. Acesso em: 19/05/2009.
3. Sociedade Brasileira de Oftalmologia. Disponível em: <http://www.sboportal.org.br/site2/glossario.asp>. Acesso em 22/05/2009.
4. Oftalmologia. Disponível em: http://www.geocities.com/webmed_olho/indice.htm. Acesso em 2 de dezembro de 2008.
5. MAIA JR *et al*. Avaliação oftalmológica tardia em portadores de retinopatia diabética. **Rev. Assoc. Med. Bras.** vol.53 nº.1. 2007.
6. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Serviço de Fisiologia. Disponível em: http://fisiologia.med.up.pt/Textos_Apoio/outros/fundoocular.pdf. Acesso em: 12/06/09.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Glossário temático: economia da saúde / Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2005. 56 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).