



INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
ESCOLA SUPERIOR DE SAÚDE

AVALIAÇÃO DA TONOPAQUIMETRIA COMO EXAME DE RASTREIO DE GLAUCOMA PRIMÁRIO DE ÂNGULO ABERTO

Bruno André Cardoso Pereira

Professora Doutora Carina Silva Fortes,

Professora Adjunta na Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Dra. Arabela Pulquério Futre Coelho,

Oftalmologista no Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto

MESTRADO EM GESTÃO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Lisboa, 2013

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
ESCOLA SUPERIOR DE SAÚDE

AVALIAÇÃO DA TONOPAQUIMETRIA COMO EXAME DE RASTREIO DE GLAUCOMA PRIMÁRIO DE ÂNGULO ABERTO

Bruno André Cardoso Pereira

Professora Doutora Carina Silva Fortes,

Professora Adjunta na Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Dra. Arabela Pulquério Futre Coelho,

Oftalmologista no Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto

Júri

Mestre Gilda Cunha

Prof^a. Coordenadora da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Doutora Helena Prior Filipe

Assessora de Direção do internato médico, Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto

MESTRADO EM GESTÃO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

(esta versão incluiu as críticas e sugestões feitas pelo júri)

Lisboa, 2013

*“Do not go where the path may lead,
go instead where there is no path and leave a trail.”*

Ralph Waldo Emerson

AGRADECIMENTOS

À Professora Carina Silva Fortes e à Dra. Arabela Coelho, pela disponibilidade, paciência, conselhos e apoio constante durante todo o percurso.

À Clínica Quadrantes, em particular à Dra. Raquel Chaves, por acreditar na ideia. À Dra. Marisa Barbosa e ao Dr. José Dias, pela partilha de conhecimento, pelos conselhos e disponibilidade em colaborar. Ao Luís Vaz, que iniciou comigo este caminho, pelas ideias, discussões, apoio e colaboração.

Aos meus pais, por tudo, porque sempre me incentivaram a acreditar nas minhas capacidades e a perseguir os meus objetivos.

À Catarina, pelo apoio diário durante este percurso, pela paciência de quem nada percebe de oftalmologia e, mais importante, por me fazer sorrir.

RESUMO

Introdução É consensual que a importância da Espessura Central da Córnea (ECC) em olhos com Glaucoma Primário de Ângulo Aberto (GPAA) não se deve apenas ao seu efeito na tonometria, no entanto, a utilização da paquimetria no rastreio encontra-se pouco estudada. Pretende-se, portanto, avaliar a utilização da tonopaquimetria como primeiro exame de rastreio de GPAA.

Metodologia Utilizando o tonopaquímetro NT-530P foram realizadas três medições de Pressão Intra-ocular (PIO) e ECC a 322 olhos, que em seguida foram observados pelo oftalmologista. Calculou-se o desvio-padrão e o coeficiente de variação para cada conjunto de medições de forma a avaliar a sua repetibilidade. Recorreu-se à metodologia ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para comparar o desempenho da PIO com o das várias fórmulas que combinam PIO e ECC na deteção de olhos suspeitos de GPAA, fixando-se uma sensibilidade elevada.

Resultados O desvio-padrão e o coeficiente de variação foram em média 0,96mmHg e 6,62% para a tonometria e 2,66 μ m e 0,49% para a paquimetria, respetivamente. A PIO sem correção apresentou o desempenho mais reduzido (especificidade entre 30% e 36,4%) para sensibilidades entre 80% e 90%, quando comparada com as fórmulas que combinam PIO e ECC (especificidade entre 34,6% e 47,7% na fórmula com pior desempenho).

Conclusão Quando se pretendem valores elevados de sensibilidade, a tonopaquimetria demonstrou ser clinicamente mais eficaz que a tonometria como exame de rastreio de GPAA. São necessários estudos que comprovem a eficácia da tonopaquimetria noutros domínios da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). O tonopaquímetro NT-530P apresenta medições com uma boa repetibilidade.

Palavras-chave Glaucoma Primário de Ângulo Aberto, Rastreio, Tonopaquimetria sem contacto, Repetibilidade, Avaliação de Tecnologias em Saúde.

ABSTRACT

Introduction It's a consensus that the importance of Central Corneal Thickness (CCT) in eyes with Primary Open-angle Glaucoma (POAG) is not only due to its effect on tonometry, however, the use of pachymetry in screening hasn't been widely studied. The aim is to evaluate the use of tonopachymetry as a first screening test for POAG.

Methods Using the tonopachymeter NT-530P, three measurements of Intraocular Pressure (IOP) and CCT were performed in 322 eyes that were then observed by an ophthalmologist. Repeatability was assessed with the standard deviation and coefficient of variation for each set of measurements. Receiver Operating Characteristic (ROC) methodology was used to compare the performance of IOP with other formulas which combine IOP and CCT in the detection of suspected POAG eyes, aiming high sensitivity levels.

Results The standard deviation and coefficient of variation were on average 0.96mmHg and 6.62% for tonometry and 2.66 μ m and 0.49% for pachymetry respectively. The IOP without correction showed the lowest performance (specificity between 30% and 36.4%) for sensitivities between 80% and 90%, when compared with the formulas that combine IOP and CCT (specificity ranged between 34.6% and 47.7% in the formula with the worst performance).

Conclusion When the goal is to achieve high sensitivity levels, tonopachymetry showed to be clinically more effective than tonometry as screening test for POAG. Further studies are needed to show the effectiveness of tonopachymetry in other Health Technology Assessment (HTA) domains. The tonopachymeter NT-530P showed measurements with good repeatability.

Keywords: Primary Open-Angle Glaucoma, Screening, Non-contact tonopachymetry, Repeatability, Health Technology Assessment.

Índice Geral

Agradecimentos.....	iii
Resumo	v
Abstract	vii
Índice Geral	ix
Lista de Tabelas	xi
Lista de Figuras	xiii
Lista de Siglas e Acrónimos.....	xv
Nota Introdutória	17
1 Glaucoma: Noções Anatômicas e Fisiopatológicas.....	21
1.1 Anatomia do Globo Ocular.....	21
1.2 O Nervo Ótico.....	22
1.3 Câmara Anterior e Humor Aquoso	23
1.4 Glaucoma Primário de Ângulo Aberto.....	24
2 Estado da Arte: Tonometria, Paquimetria e Rastreio	27
2.1 Pressão Intra-ocular e Tonometria.....	27
2.2 Espessura Central da Córnea e Paquimetria.....	28
2.3 Tonometria e Paquimetria, uma Fórmula.....	29
2.4 O Exame de Rastreio	29
2.5 O Tonopaquímetro NT-530P	30
2.5.1 Efetividade Clínica.....	32
3 Metodologia	35
3.1 Objetivos	35
3.2 Abordagem.....	36
3.3 Amostragem	36
3.3.1 Contexto.....	36
3.3.2 Critérios de Inclusão.....	36
3.3.3 Critérios de Exclusão.....	36

3.4	Procedimento para a Recolha de Dados	37
3.4.1	Ortoptista.....	37
3.4.2	Oftalmologista.....	37
3.4.3	Materiais.....	38
3.5	Sistematização de Variáveis.....	38
3.6	Métodos Estatísticos.....	41
4	Resultados.....	45
4.1	Caracterização da Amostra	45
4.2	Análise da Repetibilidade de Medição	48
4.3	Análise da Capacidade Diagnóstica da Tonopaquimetria	52
5	Discussão de Resultados	59
6	Conclusões.....	63
7	Referências Bibliográficas	65
8	Apêndices.....	69
8.1	Apêndice I – Folha de Registo.....	71
8.2	Apêndice II – Consentimento Informado	73
8.3	Apêndice III – Código R para o Cálculo da pAUC	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 – Especificações do dispositivo de medição.....	31
Tabela 3.1 – Variáveis primárias.....	38
Tabela 3.2 – Variáveis secundárias	39
Tabela 3.3 – Fórmulas para associação da PIO com a ECC	40
Tabela 4.1 – Distribuição da amostra por ortoptista e oftalmologista.....	47
Tabela 4.2 – Análise do desvio padrão das medições consecutivas	48
Tabela 4.3 – Análise de correlação entre as variáveis média e desvio padrão	50
Tabela 4.4 – Análise do coeficiente de variação das medições consecutivas	50
Tabela 4.5 – Comparação das variáveis Idade, PIO_M e ECC_M entre os ortoptistas	51
Tabela 4.6 – Aplicação da metodologia ROC	54
Tabela 4.7 – Comparação da pAUC para as várias fórmulas.....	56
Tabela 4.8 – Especificidade para sensibilidade de 80 % e 90 %.....	57

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 – Anatomia do globo ocular – corte antero-posterior	21
Figura 1.2 – Retinografia (fóvea e disco ótico do olho direito)	22
Figura 1.3 – Anatomia do nervo ótico	23
Figura 1.4 – Dinâmica do humor aquoso	24
Figura 1.5 – OCT da Camada de Fibras Nervosas da Retina	26
Figura 2.1 – Tonometria de aplanção sem contacto (jacto de ar).....	31
Figura 2.2 – Paquimetria (Princípio de Sheimpflug)	32
Figura 3.1 Demonstração gráfica da pAUC corrigida	44
Figura 4.1 – Pirâmide etária da amostra	46
Figura 4.2 – Histograma e curva de distribuição da PIO_M	46
Figura 4.3 – Histograma e curva de distribuição da ECC_M	46
Figura 4.4 – Representação da construção da variável RAST	47
Figura 4.5 – Diagrama em caixa (PIO_{DP}).....	49
Figura 4.6 – Diagrama em caixa (ECC_{DP})	49
Figura 4.7 – Diagrama de dispersão das variáveis PIO_M e PIO_{DP}	49
Figura 4.8 – Diagrama de dispersão das variáveis ECC_M e ECC_{DP}	49
Figura 4.9 – Diagrama em caixa (PIO_{CV}).....	51
Figura 4.10 – Diagrama em caixa (ECC_{CV})	51
Figura 4.11 – Diagrama em caixa (distribuição da PIO_{CV} por Ortoptista).....	52
Figura 4.12 – Diagrama em caixa (distribuição da ECC_{CV} por Ortoptista)	52
Figura 4.13 – Diagrama em caixa (PIO_M * RAST)	53
Figura 4.14 – Diagrama em caixa (ECC_M * RAST).....	53
Figura 4.15 – Diagrama de dispersão das variáveis PIO_M e ECC_M	54
Figura 4.16 – Curvas ROC.....	55
Figura 4.17 – Valores de especificidade (%) para sensibilidades entre 80 % e 90 %..	57

LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS

AAO – Academia Americana de Oftalmologia

AUC – *Area Under Curve* (Área Abaixo da Curva)

CFN – Camada de Fibras Nervosas

DO – Disco Ótico

E – Especificidade

ECC – Espessura Central da Córnea

ECC_{CV} – Coeficiente de variação das três medições consecutivas de ECC

ECC_{DP} – Desvio padrão das três medições consecutivas de ECC

ECC_M – Valor médio das três medições consecutivas de ECC

EU_{netHTA} – *European Network for Health Technology Assessment*

GPAA – Glaucoma Primário de Ângulo Aberto

HTO – Hipertensão Ocular

NICE – *National Institute for Health and Clinical Excellence*

OCT – *Optical Coherence Tomography* (Tomografia de Coerência Ótica)

pAUC – *Partial Area Under Curve* (Área Parcial Abaixo da Curva)

PCI – *Pressure-to-Cornea Index*

PIO – Pressão Intra-ocular

PIO_{C1} – Pressão Intra-ocular corrigida (fórmula 1)

PIO_{C2} – Pressão Intra-ocular corrigida (fórmula 2)

PIO_{C3} – Pressão Intra-ocular corrigida (fórmula 3)

PIO_{C4} – Pressão Intra-ocular corrigida (fórmula 4)

PIO_{C5} – Pressão Intra-ocular corrigida (fórmula 5)

PIO_{CV} – Coeficiente de variação das três medições consecutivas de PIO

PIO_{DP} – Desvio padrão das três medições consecutivas de ECC

PIO_M – Valor médio das três medições consecutivas de PIO

ROC – *Receiver Operating Characteristic*

R_s – Coeficiente de correlação de Spearman

s – Desvio padrão amostral

S – Sensibilidade

TAG – Tonometria de Aplanção Goldmann

US – Ultrassónica (paquimetria)

VIM – Vocabulário Internacional de Metrologia

WGA – *World Glaucoma Association*

NOTA INTRODUTÓRIA

O interesse por esta temática surgiu através das vertentes profissional e académica. A primeira, pela utilização quase diária do tonopaquímetro NT-530P (Nidek®), um dispositivo médico que permite a medição da Pressão Intra-ocular (PIO) e da Espessura Central da Córnea (ECC) de uma forma rápida e sem qualquer contacto com o olho, sabendo ainda que estas medições, dependendo do seu valor, são consideradas entre os principais fatores de risco para o Glaucoma Primário de Ângulo Aberto (GPAA). A segunda vertente, a académica, pelos conhecimentos adquiridos durante o Mestrado em Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde, o qual proporcionou o desenvolvimento de conhecimentos e competências na área da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), definida pela EUnetHTA (*European Network for Health Technology Assessment*) como “um processo multidisciplinar, que resume as informações sobre as questões médicas, sociais, económicas e éticas relacionadas com o uso de uma tecnologia em saúde, de forma sistemática, transparente, imparcial e robusta, tendo como objetivo fornecer informação para a formulação de políticas de saúde eficazes e seguras, focadas no participante e procurando sempre atingir o melhor resultado”. São domínios da ATS, o problema de saúde e uso corrente da tecnologia, a descrição e características técnicas da tecnologia, a sua segurança e eficácia clínica, os custos e respetiva avaliação económica, assim como os aspetos éticos, organizacionais, sociais e legais.^[1]

Após verificar que é escassa a literatura sobre a utilização da tonopaquimetria como exame de rastreio de GPAA, impossibilitando uma revisão sistemática da literatura acerca deste tema, e sabendo que um relatório de ATS relativo ao rastreio de GPAA sugere a utilização de um primeiro exame *technology based* como a opção mais custo-efetiva, optou-se pela realização de um estudo primário.

Assim, tendo em conta as capacidades do tonopaquímetro na medição da PIO e da ECC, e desempenhando estas medições um papel importante na avaliação do doente com GPAA, pretende-se responder à seguinte questão: *É a tonopaquimetria sem contacto mais efetiva clinicamente que a tonometria de sopro, como primeiro exame de rastreio de GPAA?* Assim, o objetivo geral do estudo é *avaliar a utilização da tonopaquimetria sem contacto como primeiro exame de rastreio populacional de GPAA, a nível clínico, em comparação com a utilização apenas da tonometria de sopro.*

Tratando-se de um equipamento recente, e tendo em conta a importância de medições com uma variabilidade reduzida, pretende-se *avaliar a repetibilidade de medição da PIO e da ECC utilizando o tonopaquímetro NT-530P*, sendo este o primeiro objetivo específico.

Uma vez que são várias as fórmulas propostas, usando os valores de tonometria e paquimetria conjuntamente, para o cálculo aproximado da “Pressão Intra-ocular real” e existindo também autores que sugerem outras abordagens, pretende-se ainda *avaliar se alguma das fórmulas propostas na literatura para combinação da tonometria com a paquimetria melhora a capacidade diagnóstica da tonometria como exame de rastreio de GPAA quando se pretende uma elevada sensibilidade* definindo-se este como o segundo objetivo específico.

Este trabalho inicia-se com esta Nota Introdutória, onde se justifica o tema e a pertinência do estudo, seguindo-se seis capítulos de desenvolvimento. No primeiro capítulo – Glaucoma: Noções anatómicas e fisiopatológicas – realiza-se uma breve descrição do globo ocular, com principal destaque para as estruturas associadas ao GPAA, assim como uma descrição do que é o Glaucoma, alguns dados epidemiológicos e quais as principais características clínicas.

No segundo capítulo – Estado da arte: Tonometria, paquimetria e rastreio – descreve-se a medição da PIO e da ECC e a forma como estas se podem relacionar. Investiga-se ainda a problemática do rastreio de GPAA, realizando-se também uma breve descrição técnica do equipamento em estudo.

No terceiro capítulo – Metodologia – descrevem-se os objetivos da investigação, apresenta-se o tipo de estudo, definem-se os critérios de inclusão e exclusão, assim como as técnicas de recolha de dados, são descritas as variáveis estatísticas e os métodos estatísticos utilizados.

No quarto capítulo – Resultados – apresentam-se os resultados do estudo, começando por se realizar uma breve descrição da amostra, subdividindo em seguida o capítulo em dois subcapítulos. No primeiro, analisa-se a repetibilidade de medição da PIO e da ECC pelo equipamento em questão, comparando essa repetibilidade entre grupos avaliados pelos dois Ortopistas. No segundo, avalia-se a capacidade diagnóstica do tonopaquímetro, comparando a tonopaquimetria (tendo em conta as várias fórmulas propostas na literatura para combinação da PIO com a ECC) com a tonometria.

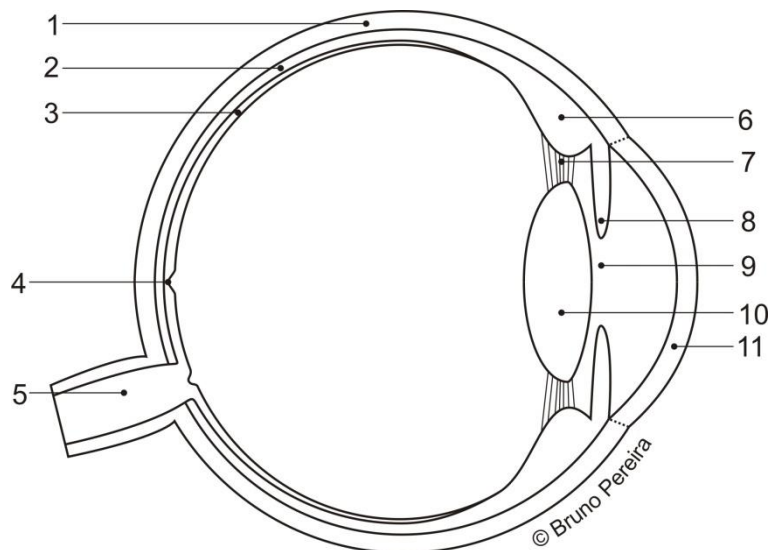
No quinto capítulo – Discussão – são analisados os resultados do estudo tendo em conta os objetivos delineados, comparando-se os resultados encontrados com outros existentes na literatura, tendo em conta as limitações do estudo efetuado. Por fim, no sexto capítulo – Conclusões – são apresentadas as conclusões do estudo, sugerindo-se recomendações e novas linhas de investigação para estudos futuros.

1 GLAUCOMA: NOÇÕES ANATÔMICAS E FISIOPATOLÓGICAS

Neste primeiro capítulo, antes de qualquer outra abordagem, é realizada uma breve descrição da anatomia do globo ocular, com especial destaque para as estruturas da câmara anterior e nervo ótico associadas ao dano glaucomatoso. Sendo parte fundamental na fisiopatologia do Glaucoma, é descrita de forma sucinta a dinâmica do Humor Aquoso. Por fim, é abordada de uma forma simples a fisiopatologia associada ao GPAA, em especial as principais características clínicas, alguns dados epidemiológicos e os principais fatores de risco.

1.1 ANATOMIA DO GLOBO OCULAR

O globo ocular tem uma forma aproximadamente esférica com cerca de 23,5 mm de diâmetro, mantendo a estrutura devido à pressão no seu interior.^[2]



[1. Esclera, 2. Coróide, 3. Retina, 4. Fóvea, 5. Nervo Ótico, 6. Corpo Ciliar, 7. Fibras Zonulares, 8. Íris, 9. Pupila, 10. Cristalino, 11. Córnea]

FIGURA 1.1 – ANATOMIA DO GLOBO OCULAR – CORTE ANTERO-POSTERIOR

A sua estrutura pode ser dividida de uma forma simples em três camadas:^[2]

- camada externa (tecido fibroso) – bastante densa e que protege as camadas mais internas, constituída posteriormente pela esclera (Figura 1.1|1) e anteriormente pela córnea (Figura 1.1|11), uma camada transparente.
- camada média (tecido vascular) – nutre as estruturas do globo ocular, constituída pela coróide (Figura 1.1|2), corpo ciliar (Figura 1.1|6) e íris (Figura 1.1|8).
- camada interna (tecido nervoso) – reservada a funções de captação de imagem e condução do estímulo nervoso, constituída essencialmente pela retina (Figura 1.1|3), que apresenta maior densidade de fotorreceptores na zona mais central, a fóvea (Figura 1.1|4 e Figura 1.2).

Para além destas estruturas é importante referir o cristalino (Figura 1.1|10), uma lente responsável pela acomodação, suspensa pelas fibras zonulares (Figura 1.1|7) e situada no polo anterior, assim como a inserção do nervo ótico (Figura 1.1|5), II par craniano, situada no polo posterior.

1.2 O NERVO ÓTICO

O globo ocular funciona como uma câmara fotográfica, assim, após a captação da imagem pela retina, essa informação é transmitida ao cérebro através da via ótica, que tem início no nervo ótico.

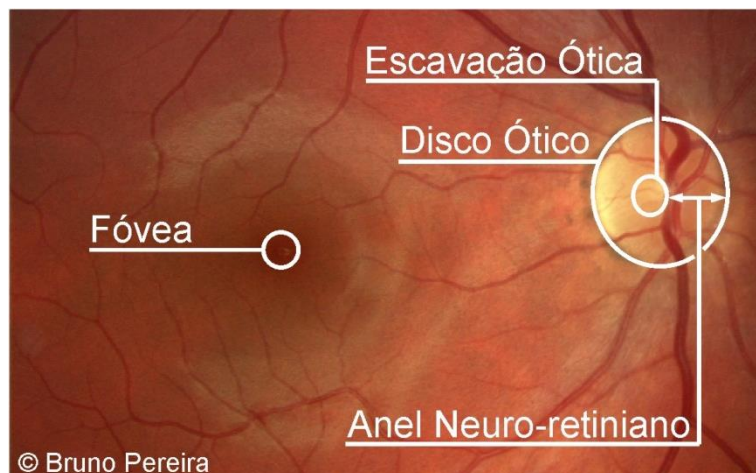
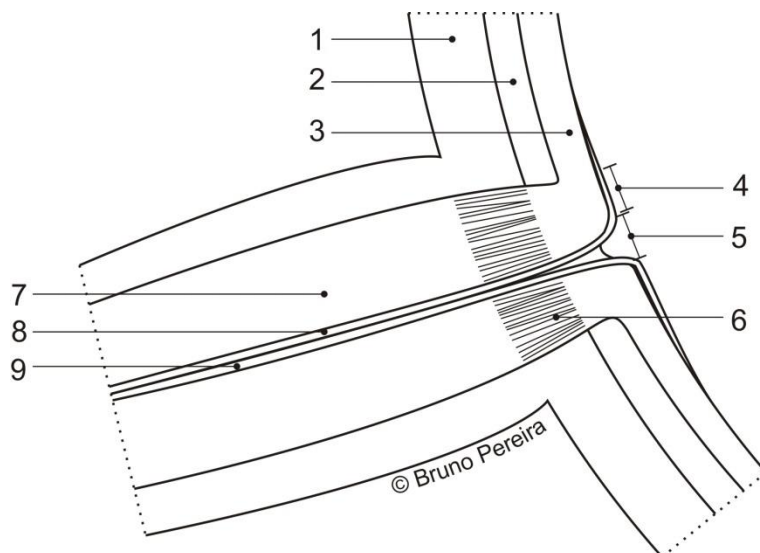


FIGURA 1.2 – RETINOGRRAFIA (FÓVEA E DISCO ÓTICO DO OLHO DIREITO)

Ao observar através da pupila (Figura 1.1|9) verifica-se que o disco ótico (DO) apresenta uma forma arredondada (Figura 1.2), apresentando no centro uma zona mais côncava, denominada escavação ótica (Figura 1.2 e Figura 1.3|5), sendo a zona mais periférica denominada anel neuro-retiniano (Figura 1.2 e Figura 1.3|4).



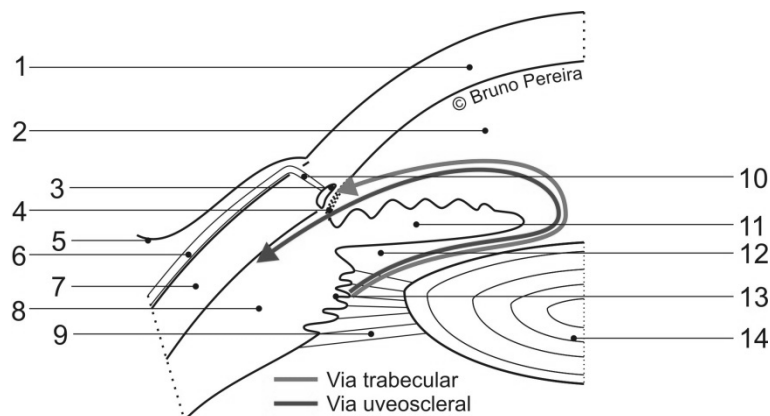
[1. Esclera, 2. Coróide, 3. Retina, 4. Anel Neuro-retiniano, 5. Escavação Ótica, 6. Lâmina Crivosa, 7. Nervo Ótico, 8. Artéria Central da Retina, 9. Veia Central da Retina]

FIGURA 1.3 – ANATOMIA DO NERVO ÓTICO

1.3 CÂMARA ANTERIOR E HUMOR AQUOSO

É consensual que a PIO se deve ao equilíbrio entre a produção de humor aquoso e à sua drenagem.^[3] Assim, é importante perceber qual a sua função e conhecer a sua dinâmica.

O humor aquoso, além de ser o fator primordial na manutenção da PIO, é também veículo de nutrientes para as estruturas que constituem a câmara anterior (Figura 1.4|2).^[4] O humor aquoso é produzido pelas células do epitélio não pigmentado do corpo ciliar (Figura 1.4|8) e flui pelos processos ciliares (Figura 1.4|13) para o espaço contido entre a face posterior da íris e anterior do cristalino, a câmara posterior (Figura 1.4|12), fluindo daqui para a câmara anterior, onde é drenado através das fibrilhas trabeculares (Figura 1.4|4) e canais coletores (Figura 1.4|10) para o espaço subconjuntival.^[4,5]



[1. Córnea, 2. Câmara Anterior, 3. Canal de Schlemm, 4. Malha Trabecular, 5. Conjuntiva, 6. Veia Episcleral, 7. Esclera, 8. Corpo Ciliar, 9. Fibras Zonulares, 10. Canais Colectores, 11. Íris, 12. Câmara Posterior, 13. Processos Ciliares, 14. Cristalino]

FIGURA 1.4 – DINÂMICA DO HUMOR AQUOSO

1.4 GLAUCOMA PRIMÁRIO DE ÂNGULO ABERTO

A definição de Glaucoma tem evoluído ao longo dos anos, podendo definir-se como uma alteração estrutural ao nível do nervo ótico e/ou funcional ao nível do campo visual cuja progressão pode ser controlada (na maioria dos casos) através da redução da PIO,^[6] melhorando a qualidade de vida. Alguns autores sugerem que o nome mais apropriado para esta família de patologias será Neuropatia Ótica Glaucomatosa, pois a sua característica principal é a degenerescência da Camada de Fibras Nervosas (CFN) da retina, o que permite incluí-lo nas doenças neurodegenerativas.^[7]

O GPAA, tipo de Glaucoma com maior prevalência, é maioritariamente assintomático. Assim, na maioria dos casos, os primeiros sintomas já estão associados a danos funcionais severos e uma vez diagnosticado requer monitorização e controlo da sua progressão ao longo da vida.^[8]

Estima-se que cerca de 80 milhões de pessoas em todo o mundo sofram de Glaucoma em 2020, e que destes, 74 % tenham GPAA.^[9] Em Portugal, e de acordo com os dados do Programa Nacional para a Saúde da Visão,^[10] parte do Plano Nacional de Saúde 2004-2010, estima-se que 200000 pessoas apresentam Hipertensão Ocular (HTO) e que 1/3 destas sofre de Glaucoma. O mesmo documento estima ainda que dessas pessoas, 6000 irão apresentar cegueira irreversível por Glaucoma, situação que pode ser prevenida através do diagnóstico precoce e do acompanhamento oftalmológico adequado.

Assim, a Academia Americana de Oftalmologia (AAO)^[11,12] define o GPAA como uma neuropatia ótica do adulto, crónica e progressiva, para a qual contribui a PIO entre outros fatores ainda mal conhecidos, em que na ausência de outras causas identificáveis existe uma atrofia característica do Nervo Ótico (NO) com perda de células ganglionares da retina e os seus axónios. Esta condição encontra-se ainda associada a um ângulo da câmara anterior aberto.

Ainda segundo a AAO, as características clínicas associadas ao GPAA são:^[11]

- evidência de alterações no nervo ótico por pelo menos uma das seguintes formas:
 - alterações estruturais do DO ou da CFN^a;
 - alterações funcionais, verificadas no campo visual de uma forma fiável e reproduzível^b;
- aparecimento na idade adulta;
- ângulo aberto da câmara anterior;
- ausência de Causas de Glaucoma Secundário^c.

Resumindo, e tal como definido pela EGS (*European Glaucoma Society*), GPAA é uma neuropatia ótica progressiva e crónica com alterações morfológicas características ao nível da papila e da CFN, não existindo outras patologias oculares ou alterações congénitas. A estas alterações morfológicas encontram-se associadas a morte progressiva de células ganglionares da retina (CFN) e perda de campo visual.^[3]

^a Alterações estruturais do DO ou da CFN podem, segundo a AAO, ser estreitamento do anel neuro-retiniano, aumento da escavação do DO, hemorragias na CFN ou no anel neuro-retiniano, alterações difusas ou localizadas na CFN peripapilar, principalmente superiores ou inferiores e assimetria do anel neuro-retiniano entre os dois olhos consistente com perda de tecido nervoso.^[11]

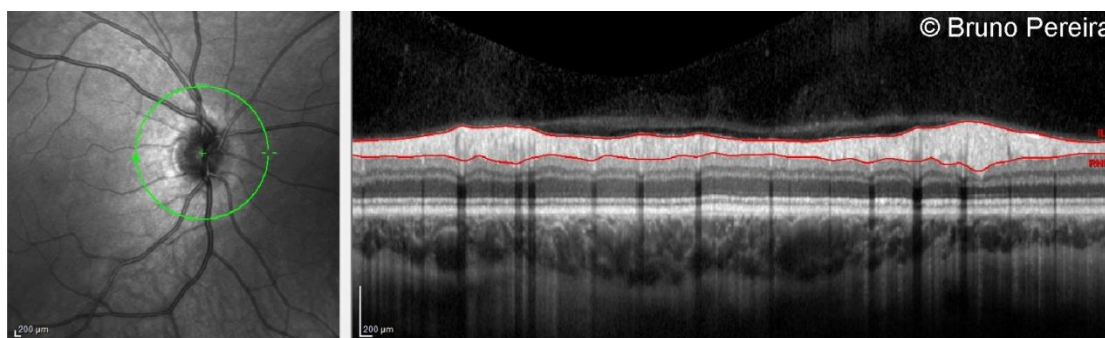
^b Alterações no Campo Visual (ex.) – alterações compatíveis com danos na CFN (ex. – escotoma arqueado, defeito em degrau nasal ou defeito paracentral) ou perdas de sensibilidade diferentes entre dois hemisférios (inferior e superior).^[11]

^c Causas de Glaucoma Secundário (ex.) – dispersão pigmentar, pseudoexfoliação, uveíte, traumatismo, cirurgia ocular prévia e uso de corticosteroides.^[11]

Ainda relativamente à observação do DO, segundo Weinreb e Khaw, as alterações por GPAA podem ser:^[13]

- elevada relação escavação/disco (anel neuro-retiniano fino),
- aumento progressivo da escavação ótica,
- assimetria da escavação ótica,
- hemorragia do DO,
- diminuição da espessura da CFN peripapilar.

A espessura da CFN pode ser quantificada através de exames complementares como a Polarimetria por Varrimento Laser (GDx[®]), a Oftalmoscopia Confocal por Varrimento Laser (HRT[®]) ou a Tomografia de Coerência Ótica (OCT), exemplificada na figura 1.5.



[À esquerda – imagem do DO com scan circular a verde; à direita – CFN delimitada a vermelho]

FIGURA 1.5 – OCT DA CAMADA DE FIBRAS NERVOSAS DA RETINA

Relativamente aos fatores de risco para GPAA, estes podem ser divididos em fatores oftalmológicos e não oftalmológicos. Assim, os que apresentam melhor evidência do seu risco acrescido são a PIO elevada, a ECC fina e a miopia, dentro dos fatores oftalmológicos, e a idade, a raça e a história familiar de glaucoma, nos fatores não oftalmológicos.^[6]

2 ESTADO DA ARTE: TONOMETRIA, PAQUIMETRIA E RASTREIO

Este capítulo encontra-se dividido em seis subcapítulos. Aborda-se em primeiro lugar a medição da PIO e da ECC, subcapítulos 2.1 e 2.1 respetivamente, com destaque para as vantagens e desvantagens dos métodos de medição em estudo. No subcapítulo 2.3 discutem-se as fórmulas propostas na literatura para combinação da PIO com a ECC. No subcapítulo 2.4 é discutido o exame rastreio ideal para o GPAA, especificando-se a utilização da tonopaquimetria para este fim no subcapítulo 2.5. No sexto e último subcapítulo descreve-se o equipamento em estudo, as especificações do mesmo e revêem-se alguns estudos relativos à sua efetividade clínica.

2.1 PRESSÃO INTRA-OCULAR E TONOMETRIA

São vários os estudos populacionais que demonstraram o aumento da prevalência de GPAA com o aumento da PIO e ainda a redução da PIO associada à diminuição do risco de progressão de GPAA.^[6,7,11,14] No entanto, deve-se salientar que o glaucoma não é apenas a PIO elevada e que esta representa apenas um dos fatores de risco.^[7] Assim, olhos com valores de PIO superiores a 21 mmHg e sem alterações clínicas do nervo ótico ou da CFN podem designar-se olhos com HTO.^[8]

O método ideal para a medição da PIO seria a canulação da CA, no entanto, devido às limitações óbvias para a sua aplicação a nível clínico, a maioria das técnicas de medição da PIO baseiam-se na resposta do olho a uma determinada força aplicada numa área pré-definida.^[6] Neste contexto, é importante referir que os requisitos para o fabrico deste tipo de equipamentos se encontram bem definidos pela *International Organization for Standardization*, na norma *EN ISO 8612:2009 – Ophthalmic instruments – Tonometers*.^[15]

Utilizando o mesmo princípio de medição que a Tonometria de Aplanção Goldmann (TAG), o *Gold Standard* na medição da PIO,^[3,8] temos a tonometria sem contacto, que utiliza um jacto de ar para aplanar a córnea. Esta técnica, apesar de apresentar mais erros de medição em participantes que pestanejem rapidamente, que contraíam fortemente as pálpebras ou que apresentem valores de PIO moderadamente elevados, tem como vantagens sobre a TAG a velocidade de medição, a não utilização

de anestesia e o baixo risco de abrasão da córnea e/ou infeções,^[16] características que são uma vantagem quando se trata de um exame de rastreio.

2.2 ESPESSURA CENTRAL DA CÓRNEA E PAQUIMETRIA

Como a medição da PIO é efetuada sobre a córnea, uma estrutura viscoelástica com resistência e rigidez variáveis, os valores obtidos podem ser afetados pela ECC, que desempenha um papel preponderante nesta medição. Assim, uma córnea mais espessa levará a uma sobrestimação da PIO medida, e por outro lado uma córnea mais fina levará a uma subestimação da PIO medida.^[8,11,14,17-20] No entanto, não é apenas por influenciar a medição da PIO que a ECC deve ser considerada no glaucoma, uma vez que vários autores consideram que uma córnea fina é um fator de risco independente para a progressão do Glaucoma.^[6,11,17-19] Ainda assim, apesar de considerada como fator de risco para o aparecimento e progressão da doença, alguns autores admitem não existir evidência suficiente da sua importância na deteção de novos casos.^[19] Também na *guideline* do *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) a ECC assume um papel importante nas decisões de tratamento de participantes suspeitos de GPAA, sendo associada à PIO e à idade.^[8]

Relativamente à distribuição da ECC em olhos normais, estima-se que o valor médio é aproximadamente 540 μm .^[20] O mesmo autor refere que olhos com HTO apresentam em média uma ECC 50 μm superior a olhos normais ou com GPAA. Um estudo recente em Espanha, utilizando uma amostra de olhos saudáveis, estima que a ECC média será 548,21 μm (s = 30,7 μm), utilizando a paquimetria ultrassónica (US).^[21]

A medição da ECC, ou paquimetria, pode ser efetuada através de métodos com contacto, *e.g.*, paquimetria US, ou sem contacto, *e.g.*, paquimetria óptica, sendo a paquimetria US aceite como *Gold Standard*.^[17,22] Se por um lado os métodos com contacto conseguem, de acordo com a literatura, ser mais precisos, por outro lado para a sua medição é necessário recorrer a anestesia tópica, com riscos associados a possíveis lesões da córnea ou transmissão de infeções,^[8] o que pode ser considerada uma desvantagem para um exame de rastreio.

2.3 TONOMETRIA E PAQUIMETRIA, UMA FÓRMULA

Uma vez que é consensual o efeito da ECC na medição da PIO,^[8,11,14,17,18] são várias as tentativas de obter uma fórmula que utilize a ECC associada à PIO medida para atingir o valor real de PIO;^[23-28] Quer através da canulação da CA, alterando a PIO para valores pré-estabelecidos e medindo em seguida a PIO, analisando os erros de medição,^[23,24,27] quer por abordagens matemáticas,^[25] quer através de revisões sistemáticas da literatura recorrendo à meta-análise.^[26] No entanto, a validade destas correções é constantemente colocada em questão,^[14,29] o que sugere que esta não é uma relação tão simples e linear.

Procurando contornar a tentativa de calcular o verdadeiro valor de PIO, um grupo de investigadores^[30] procurou uma nova abordagem sugerindo o *Pressure-to-Cornea Index* (PCI),^d que conjuga a PIO e a ECC, como um fator de risco de Glaucoma, recomendando dois pontos de corte distintos para o mesmo, 120 quando a PIO é igual ou inferior a 21 mmHg e 140 quando a PIO é igual ou superior a 22 mmHg.. Para a análise dos seus resultados os Iiev *et al.* avaliaram não só a Área Abaixo da Curva (AUC) (definição e interpretação da AUC no Subcapítulo 3.6) mas também o valor de especificidade para sensibilidades pré-definidas (80 % e 90 %), comparando o PCI com outras fórmulas para correção da PIO propostas por diversos autores.^[30]

2.4 O EXAME DE RASTREIO

Um exame de rastreio tem normalmente como população alvo um número elevado de pessoas saudáveis e/ou assintomáticas, podendo ter uma performance diferente quando a finalidade é o diagnóstico.^[31] Relativamente a um exame para rastreio de GPAA, este deve ser seguro, fácil de realizar e interpretar, portátil, rápido e aceitável para quem vai ser testado, devendo ainda ser suficientemente válido para distinguir

^d O *Pressure-to-Córnea Index* (PCI) é calculado como $\left(\frac{PIO}{ECC^3}\right)$, sendo a PIO medida em mmHg e a ECC medida em mm.

entre aqueles que têm e não têm GPAA. Não existe, no entanto, evidência robusta de um exame de rastreio que apresente todas essas características.^[16,32]

Relativamente à utilização combinada da tonometria e da paquimetria como exame de rastreio de GPAA, esta encontra-se pouco estudada, encontrando-se apenas um estudo com esta finalidade. Este estudo teve como alvo uma população em risco (indivíduos com mais de 50 anos e/ou de raça negra e/ou com historial familiar de glaucoma), e recorrendo à TAG e à paquimetria US conclui que, para uma população em risco, a combinação dos dois exames não melhora significativamente o desempenho da tonometria como exame de rastreio.^[33]

Também inexistente é um *Gold Standard* para a deteção de GPAA. Assim, para a elaboração deste relatório de ATS foram considerados estudos que utilizassem como *Gold Standard* a confirmação de GPAA pelo oftalmologista através do *follow-up* de alterações progressivas do DO e do campo visual, podendo este ser substituído pela avaliação pelo oftalmologista do DO e/ou do campo visual sem o respetivo *follow-up*.^[16] O mesmo relatório conclui que para uma coorte de indivíduos entre os 40 e os 75 anos o rastreio de GPAA não é custo-efetivo, mas que o pode ser para grupos específicos em maior risco, como por exemplo indivíduos entre os 50 e 60 anos com história familiar de glaucoma.^[16] Outra das conclusões deste relatório é que uma forma de melhorar a exequibilidade do rastreio poderá ser a realização de uma primeira avaliação *technology-based* para seleção de quem deve realizar outros exames de rastreio mais pormenorizados integrados num modelo mais complexo de rastreio,^[16] sendo a hipótese de um rastreio combinando vários exames defendida por outros autores.^[34]

2.5 O TONOPAQUÍMETRO NT-530P

O tonopaquímetro NT-530P é um dispositivo médico da Classe IIa^[35] que conjuga no mesmo equipamento um tonómetro e um paquímetro, ambos sem qualquer contacto com o olho do participante, que permitem uma medição rápida da PIO e da ECC.

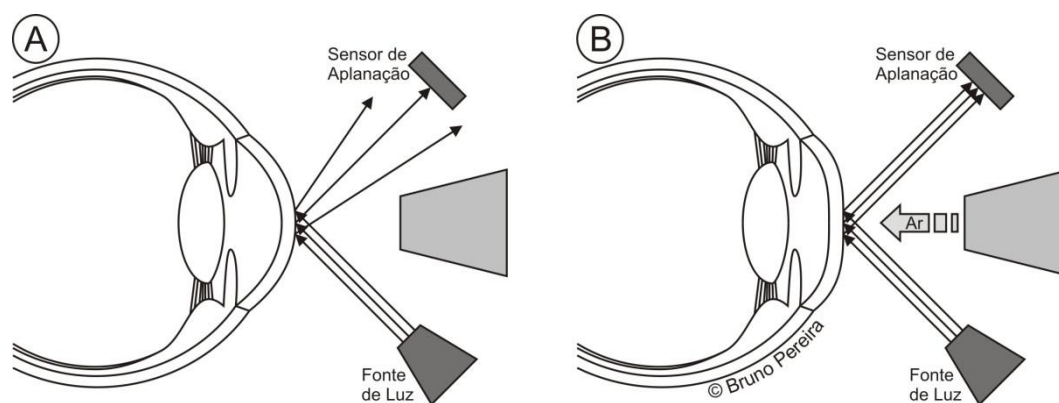
As especificações do dispositivo de medição encontram-se resumidas na Tabela 2.1, conforme consta no manual do fabricante.

TABELA 2.1 – ESPECIFICAÇÕES DO DISPOSITIVO DE MEDIÇÃO

Equipamento	Tonopaquímetro de não contacto	
Marca	NIDEK®	
Modelo	NT-530P (Non-contact Tono/Pachymeter)	
Classificação	Dispositivo de Classe IIa (Directiva 93/42/CEE e DL n.º 145/2009)	
Tonometria	Intervalo de Medição	(1 a 60) mmHg
	Resolução	1 mmHg
	Distância de Medição	11 mm
Paquimetria	Intervalo de Medição	(150 a 1300) µm
	Resolução	1 µm
	Precisão	± 5 µm

Fonte: NIDEK^[35]

Para a medição da PIO o equipamento utiliza um sopro de ar de força crescente sobre a córnea e um sensor indica o momento em que a superfície da córnea fica plana (Figura 2.1 B), sendo registada a força exercida no momento da aplanção.



[A – Raios luminosos dispersos na córnea curva; B – Raios luminosos refletidos para o sensor na córnea plana]

FIGURA 2.1 – TONOMETRIA DE APLANAÇÃO SEM CONTACTO (JATO DE AR)

O valor da PIO é então calculado pelo quociente entre a força exercida e a área de aplanção (Princípio de Imbert-Fick).^[35]

A ECC é medida pela projeção de uma fenda de luz no eixo ótico, sendo adquirida uma imagem transversal da córnea (Figura 2.2), que é analisada de modo a permitir uma relação posicional entre os vários planos e a correta medição da imagem adquirida (Princípio de Scheimpflug).^[35]

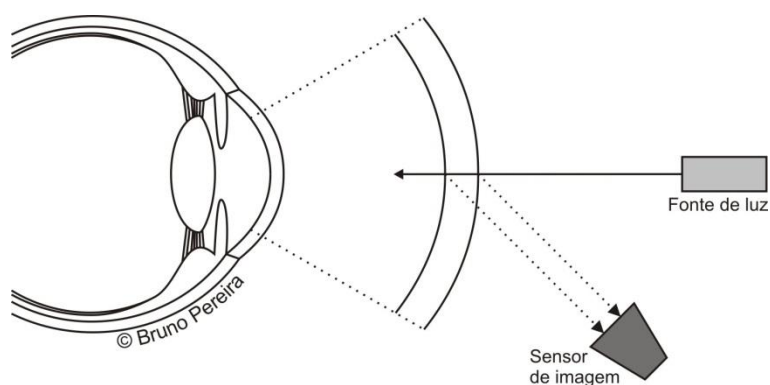


FIGURA 2.2 – PAQUIMETRIA (PRINCÍPIO DE SHEIMPFLUG)

2.5.1 EFETIVIDADE CLÍNICA

No que se refere à efetividade clínica, deve-se ter em conta que se trata de um método de não contacto, e que não necessita de qualquer tipo de anestesia. A duração do exame é outro facto a ter em conta, levando quase sempre menos de 1 minuto a realizar três medições de PIO e ECC aos dois olhos. No entanto, tratando-se de um equipamento recente, foram encontrados apenas três estudos a estudar a sua utilização.^[36–38]

Em olhos sem alterações, medições através do tonopaquímetro NT-530P apresentam uma PIO média entre 13,9 mmHg (s = 4,2 mmHg)^[36] e 14,5 mmHg (s = 2,7 mmHg)^[37] e uma ECC média entre 540,6 μm (s = 30,0 μm)^[37] e 557,3 μm (s = 34,3 μm).

Relativamente à exatidão de medição, quando se compara a medição da PIO entre o NT-530P e a TAG, o NT-530P apresenta em média valores de PIO mais elevados entre 1,2 mmHg e 1,3 mmHg que a TAG,^[36,37] Já em relação à medição da ECC existe alguma divergência entre os vários estudos,^[36–38] com um dos estudos a concluir que a ECC é sobrestimada pelo NT-530P em média 13,9 μm em relação à paquimetria US^[36]

e outros dois estudos a concluir que a ECC é sobrestimada em média 13 μm e 20,66 μm em relação à medição através da paquimetria US.^[37,38]

Já relativamente à repetibilidade de medição do NT-530P, encontraram-se abordagens diferentes por parte dos vários autores. Num dos estudos foram analisadas medições de PIO e ECC com um intervalo de 30 minutos entre si, e calculado o coeficiente de repetibilidade (1,8 para a tonometria e 12,5 para a paquimetria), não existindo contudo referência à fórmula utilizada para o seu cálculo.^[36] Noutro estudo foi analisada a repetibilidade de medição apenas para a paquimetria. Foram comparadas medições da ECC com um intervalo de uma semana entre si e calculado coeficiente de repetibilidade de 15,11 μm . No entanto, não foi possível aceder ao texto integral deste estudo, desconhecendo-se a fórmula utilizada para o cálculo deste coeficiente.^[38] No último dos estudos foram analisadas nove medições consecutivas de PIO e ECC, calculando-se o coeficiente de repetibilidade (5,5 mmHg para a tonometria e 59,8 μm para a paquimetria) e o coeficiente de variação (18,4 % para a tonometria e 5,5 % para a paquimetria).^[37] Neste caso, apesar de as fórmulas utilizadas para o cálculo destes coeficientes se encontrarem descritas na metodologia, os resultados e a forma como são apresentados sugerem uma utilização inadequada das fórmulas.

Ainda relativamente à repetibilidade de medição, e devido à heterogeneidade de abordagens para a avaliação da mesma, a *World Glaucoma Association* (WGA) sugere a utilização do coeficiente de repetibilidade, que significa que a diferença entre duas medições consecutivas da PIO se encontra dentro do coeficiente de repetibilidade para 95 % das medições, e que para a tonometria sem contacto será aproximadamente 3,2 mmHg.^[14,39] No entanto, e de acordo com o Vocabulário Internacional de Metrologia (VIM), a repetibilidade de medição define-se como a “precisão de medição sob um conjunto de condições de repetibilidade”, ou seja, o grau de concordância entre valores medidos, obtidos por medições repetidas no mesmo objeto durante um curto período de tempo.^[40] Segundo o mesmo documento, a precisão de medição “é geralmente expressa numericamente por características como a dispersão, o desvio-padrão, a variância ou o coeficiente de variação sob condições de medição especificadas”.^[40]

3 METODOLOGIA

Este capítulo divide-se em seis subcapítulos. No subcapítulo 3.1 definem-se os objetivos do estudo, descrevendo-se a abordagem escolhida no subcapítulo 3.2. São definidos no subcapítulo 3.3 os critérios de inclusão/exclusão e o tipo de amostragem selecionado, descrevendo-se no subcapítulo 3.4 os procedimentos para a recolha de dados e os materiais utilizados. No subcapítulo 3.5 encontram-se sistematizadas todas as variáveis utilizadas, descrevendo-se ainda no subcapítulo 3.6 os métodos estatísticos utilizados.

3.1 OBJETIVOS

Procurando seguir a abordagem da ATS, foi em primeiro lugar efetuada uma revisão de literatura procurando encontrar evidência acerca da utilização da tonopaquimetria como exame de rastreio de GPAA. No entanto, devido à escassez de informação disponível sobre a temática (como referido na secção 2.4) optou-se pela realização de um estudo primário com o objetivo de *avaliar a utilização da tonopaquimetria sem contacto como primeiro exame de rastreio populacional de GPAA, a nível clínico, em comparação com a utilização apenas da tonometria de sopro.*

Uma vez que o tonopaquímetro NT-530P é um equipamento recente, e tendo em conta a importância de medições com uma variabilidade reduzida, pretende-se em primeiro lugar *avaliar a repetibilidade de medição da PIO e da ECC utilizando o tonopaquímetro NT-530P*, definindo-se este como o primeiro objetivo específico.

Tratando-se de um primeiro exame de rastreio e de modo a que sejam incluídos em exames seguintes o maior número de olhos com alterações, excluindo-se no entanto olhos normais sem necessidade de realizar outros exames de maior duração ou que comportem maiores custos, pretende-se *avaliar se alguma das fórmulas propostas na literatura para combinação da tonometria com a paquimetria melhora a capacidade diagnóstica da tonometria como exame de rastreio de GPAA quando se pretende uma elevada sensibilidade*, sendo este o segundo objetivo específico.

3.2 ABORDAGEM

Trata-se de um estudo observacional transversal, onde se pretende verificar se a capacidade de deteção de alterações de GPAA utilizando uma combinação de medições da PIO e da ECC (utilizando o tonopaquímetro NT-530P), é melhor do que utilizando apenas medições da PIO.

Para a combinação da ECC com a PIO foram utilizadas várias fórmulas propostas e testadas por outros autores disponíveis na literatura. Para além desta análise, pretende-se ainda analisar a repetibilidade intra-operador destas medições.

3.3 AMOSTRAGEM

3.3.1 CONTEXTO

A recolha dos dados foi realizada na Clínica Quadrantes Cascais entre 9 de abril e 18 de julho de 2012. Participaram um total de dois Ortoptistas e três Oftalmologistas, onde cada participante foi avaliado por um Ortoptista e um Oftalmologista.

Excluindo os participantes que utilizavam lentes de contacto, impedindo a realização dos exames, nenhum recusou a participação no estudo. Assim, foram avaliados 336 olhos pertencentes a 170 participantes, reduzidos a 322 olhos após aplicados os critérios de exclusão. Salienta-se que a unidade estatística em estudo é o olho e não o participante.

3.3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo todos os participantes que se deslocaram à clínica no período acima referido para consulta de oftalmologia, com idade maior ou igual a 35 anos e menor que 75 anos, e que aceitaram participar no estudo de livre vontade conforme o documento de Consentimento Informado (Apêndice II).

3.3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo os participantes que apresentassem causas para alteração da PIO, quer por terapêutica antihipertensora ou outro tratamento antiglaucomatoso (ex. tratamento cirúrgico), cujo objetivo é a redução da PIO, quer pela utilização de

corticosteroides, que podem causar um aumento da PIO; ou causas para alteração da paquimetria, como cirurgia refrativa prévia, queratocone ou outras patologias da córnea. Foram ainda excluídos os portadores de lentes de contacto.

3.4 PROCEDIMENTO PARA A RECOLHA DE DADOS

3.4.1 ORTOPTISTA

É responsabilidade do Ortoptista, em primeiro lugar, obter o consentimento informado por parte do participante, devendo para isso informar sobre a finalidade do estudo e os procedimentos em questão, assim como esclarecer qualquer dúvida. Em seguida são registados o número de identificação, a idade e o género do participante, sendo depois verificada a elegibilidade do mesmo para o estudo, nomeadamente quanto à utilização de lentes de contacto.

Para a medição da PIO e da ECC o equipamento encontra-se em modo automático de medição (*auto-tracking 3D* e *auto-shot*), realizando-se primeiro três medições da ECC e em seguida três medições da PIO. Não são consideradas medições de baixa fiabilidade (opção *low conf* desativada). Em seguida, as medições de PIO e ECC são registadas na folha de registo (Apêndice I) e o participante é encaminhado para a consulta e respetiva observação do fundo ocular pelo Oftalmologista.

3.4.2 OFTALMOLOGISTA

Em primeiro lugar é efetuada a anamnese do participante para verificar a existência de outros critérios de exclusão que não a utilização de lentes de contacto. Em seguida, é observado o fundo ocular por oftalmoscopia indireta, para deteção de possíveis alterações no DO e CFN. Por fim, tendo em conta a observação do DO e a restante avaliação oftalmológica, cada olho do participante é classificado em normal, quando não existem quaisquer alterações; suspeito, quando o oftalmologista necessita de uma avaliação mais pormenorizada através de outros exames complementares de diagnóstico (estruturais ou funcionais); e alterado, quando se trata definitivamente de um olho com alterações glaucomatosas.

3.4.3 MATERIAIS

Foi utilizado o tonopaquímetro NT-530P (NIDEK®) para as medições de PIO e da ECC e a lâmpada de fenda SL990-5X (CSO®) com uma lente de 90 D Maxfield® Standard 90 para a avaliação do DO. Desenvolveu-se ainda uma folha de registo (Apêndice I) para anotação do número de identificação, idade e género, Ortopista e Oftalmologista, valores de PIO e ECC, critérios de exclusão, avaliação do DO e conclusão da avaliação pelo oftalmologista. No verso desta folha de registo encontra-se o formulário para o consentimento informado (Apêndice II).

3.5 SISTEMATIZAÇÃO DE VARIÁVEIS

Em seguida (Tabela 3.1) são discriminadas e caracterizadas as variáveis em estudo recolhidas a partir da folha de registo.

Para cada variável é dada a sua definição, o tipo e escala de medição e quais os valores que podem assumir (domínio).

TABELA 3.1 – VARIÁVEIS PRIMÁRIAS			
Designação	Definição	Tipo/Escala	Valor possível
QUAD	Identificação do participante	Variável quantitativa contínua Escala métrica	[0; +∞[
GEN	Género do participante	Variável qualitativa Escala nominal e dicotómica	Masculino Feminino
IDADE	Idade do participante	Variável quantitativa contínua Escala métrica	[35; 75[anos
OLHO	Olho do participante	Variável qualitativa Escala nominal e dicotómica	Olho Direito Olho Esquerdo
ORT	Ortopista	Variável qualitativa Escala nominal e dicotómica	Ortopista 1 (BP) Ortopista 2 (LV)
PIO _i	Medições consecutivas da PIO (i = 1,2,3)	Variável quantitativa contínua Escala métrica	{1, ..., 60} mmHg
ECC _i	Medições consecutivas da ECC (i = 1,2,3)	Variável quantitativa contínua Escala métrica	{150, ..., 1300} μm
OFT	Oftalmologista	Variável qualitativa Escala nominal e tricotómica	Oftalmologista 1 (MB) Oftalmologista 2 (AC) Oftalmologista 3 (JAD)
HistFam	História familiar de Glaucoma	Variável qualitativa Escala nominal e dicotómica	Não Sim

TABELA 3.1 – VARIÁVEIS PRIMÁRIAS			
Designação	Definição	Tipo/Escala	Valor possível
TerAntiG	Terapêutica antiglaucomatosa	Variável qualitativa Escala nominal e dicotómica	Não Sim
CIR	Cirurgia Oftalmológica	Variável qualitativa Escala nominal e dicotómica	Não Sim
CirCat	Cirurgia Catarata	Variável qualitativa Escala nominal e dicotómica	Não Sim
CirGlau	Cirurgia Glaucoma	Variável qualitativa Escala nominal e dicotómica	Não Sim
CirRef	Cirurgia Refractiva	Variável qualitativa Escala nominal e dicotómica	Não Sim
CirOut	Outra Cirurgia Oftalmológica	Variável qualitativa Escala nominal e policotómica	Resposta aberta
AumEsc	Aumento da relação E/D	Variável qualitativa Escala nominal e dicotómica	Não Sim
AtrPPap	Atrofia Peri-papilar	Variável qualitativa Escala nominal e dicotómica	Não Sim
PalPap	Palidez Papilar	Variável qualitativa Escala nominal e dicotómica	Não Sim
Notch	<i>Notching</i>	Variável qualitativa Escala nominal e dicotómica	Não Sim
OutAlt	Outras alterações	Variável qualitativa Escala nominal e policotómica	Resposta aberta
DIAG	Diagnóstico do oftalmologista	Variável qualitativa Escala ordinal e tricotómica	Normal Suspeito de GPAA Com GPAA

Foi criado um segundo conjunto de variáveis, obtidas a partir da Tabela 3.1, designadas variáveis secundárias (Tabela 3.2).

TABELA 3.2 – VARIÁVEIS SECUNDÁRIAS			
Designação	Fórmula	Tipo/Escala	Valor possível
PIO_M	$= \frac{1}{3} \sum_{i=1}^3 PIO_i$	Variável quantitativa contínua Escala métrica	[1; 60] mmHg
PIO_{DP}	$= \sqrt{\frac{1}{2} \sum_{i=1}^3 (PIO_i - PIO_M)^2}$	Variável quantitativa contínua Escala métrica	[0; +∞[
PIO_{CV}	$= \frac{PIO_{DP}}{PIO_M} \times 100$	Variável quantitativa contínua Escala métrica	[0; 100] %

TABELA 3.2 – VARIÁVEIS SECUNDÁRIAS

Designação	Fórmula	Tipo/Escala	Valor possível
ECC_M	$= \frac{1}{3} \sum_{i=1}^3 ECC_i$	Variável quantitativa contínua Escala métrica	[150; 1300] μm
ECC_{DP}	$= \sqrt{\frac{1}{2} \sum_{i=1}^3 (ECC_i - ECC_M)^2}$	Variável quantitativa contínua Escala métrica	[0; $+\infty$]
ECC_{CV}	$= \frac{ECC_{DP}}{ECC_M} \times 100$	Variável quantitativa contínua Escala métrica	[0; 100] %
RAST	Se $DIAG = 1 \rightarrow RAST = 0$ Se $DIAG = 2 \rightarrow RAST = 1$ Se $DIAG = 3 \rightarrow RAST = 1$	Variável qualitativa Escala nominal e dicotómica	Normal Suspeito de GPAA

Por fim, e ainda relativamente à criação de variáveis secundárias, são descritas na Tabela 3.3 as variáveis obtidas a partir das fórmulas que relacionam a PIO e a ECC e que se pretendem comparar em termos de efetividade clínica.

TABELA 3.3 – FÓRMULAS PARA ASSOCIAÇÃO DA PIO COM A ECC

Designação	Fórmula	Autor (ano)
$PCI^{[30]}$	$= \frac{PIO}{ECC^3}$	Iliev <i>et al</i> (2007)
$PIO_{C1}^{[23]}$	$= PIO - \left[\frac{5,0 \times \left(\frac{ECC}{1000} - 0,520 \right)}{0,070} \right]$	Ehlers <i>et al</i> (1975)
$PIO_{C2}^{[24]}$	$= PIO - \left[\frac{2,0 \times \left(\frac{ECC}{1000} - 0,520 \right)}{0,100} \right]$	Whitacre <i>et al</i> (1993)
$PIO_{C3}^{[25]}$	$= \frac{PIO}{K}$, onde $K = \left(\frac{B1 - C1 + C}{B} \right)$ $B1 = 0,6 \times \pi \times 7,8 \times \left(7,8 - \frac{0,580}{2} \right) \times \left(\frac{\sqrt{1 - 0,49^2}}{0,580^2} \right)$ $B = 0,6 \times \pi \times 7,8 \times \left(7,8 - \frac{ECC}{1000 \times 2} \right) \times \left[\frac{\sqrt{1 - 0,49^2}}{\left(\frac{ECC}{1000} \right)^2} \right]$ $C1 = \pi \times 7,8 \times \left(7,8 - \frac{0,580}{2} \right)^2 \times \left[\frac{(1 - 0,49)}{7,35 \times 0,580} \right]$ $C = \pi \times 7,8 \times \left(7,8 - \frac{ECC}{1000 \times 2} \right)^2 \times \left[\frac{(1 - 0,49)}{7,35 \times \frac{ECC}{1000}} \right]$	Orssengo & Pye (1999)
$PIO_{C4}^{[26]}$	$= PIO - \left[\frac{2,5 \times \left(\frac{ECC}{1000} - 0,535 \right)}{0,050} \right]$	Doughty & Zaman (2000)
$PIO_{C5}^{[27]}$	$= PIO + (23,28 - 0,0423 \times ECC)$	Kohlhaas <i>et al</i> (2006)

As fórmulas testadas neste estudo para a combinação da PIO e da ECC são as que foram estudadas pelo *Ocular Hypertension Treatment Study Group* para o ajuste da PIO.^[29] Para além destas, foi ainda testada a abordagem do PCI proposta por Iliev *et al.*^[30]

3.6 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Em primeiro lugar, salienta-se que ao longo do estudo a unidade estatística considerada não será cada participante, mas cada olho individualmente. A análise estatística dos dados foi maioritariamente efetuada utilizando o *software IBM® SPSS® Statistics* (versão 19), excetuando algumas situações devidamente identificadas em que foi utilizado o *software R* (versão 2.15.1).^[41]

Para a caracterização da amostra recorreu-se a técnicas de estatística descritiva, nomeadamente a medidas de localização (média) e de dispersão (valores mínimo e máximo e desvio padrão) e à análise exploratória dos dados através da representação gráfica (histogramas e pirâmide etária).

Para o estudo da repetibilidade de medição calculou-se a média (M), o desvio padrão (DP) e o coeficiente de variação (CV) para cada conjunto de medições consecutivas de PIO e ECC (variáveis PIO_M , PIO_{DP} , PIO_{CV} , ECC_M , ECC_{DP} e ECC_{CV} , Tabela 3.2). Para a análise descritiva destas variáveis recorreu-se às medidas de localização (média e percentil 95), de dispersão (valores mínimo e máximo e desvio padrão) e de assimetria, nomeadamente o coeficiente de assimetria estandardizado (g_{SPSS}) (3.3). Para o cálculo deste coeficiente utilizam-se os valores de g_a (3.1) e *erro – padrão* $_{g_a}$ (EP_{g_a}) (3.2) obtidos no programa SPSS:

$$g_a = \frac{n}{(n-1)(n-2)} \sum_{i=1}^n \left[\frac{(x_i - \bar{x})}{s} \right]^3 \quad (3.1)$$

$$EP_{g_a} = \sqrt{\frac{6n(n-1)}{(n-2)(n+1)(n+3)}} \quad (3.2)$$

Calculou-se em seguida o coeficiente de assimetria estandardizado através da fórmula:

$$g_{SPSS} = \frac{g_a}{\text{erro} - \text{padrão}_{g_a}} \quad (3.3)$$

considerando-se que para $g_{SPSS} > 1,96$ a distribuição é assimétrica positiva.^[42]

Procedeu-se também a uma análise exploratória dos dados, recorrendo a diagramas em caixa para cada variável. Em seguida, procurando verificar se a repetibilidade de medição difere ao longo da escala de medição, analisou-se a correlação entre o desvio padrão (PIO_{DP} ou ECC_{DP}) e o valor médio do respetivo conjunto de medições consecutivas (PIO_M ou ECC_M respetivamente). Realizou-se em primeiro lugar uma análise exploratória através dos respetivos diagramas de dispersão, procedendo-se em seguida à análise dos coeficientes de correlação, utilizando-se para isso o coeficiente de correlação de Spearman, uma vez que através do teste de ajustamento de Kolmogorov-Smirnov se rejeitou a hipótese de distribuição normal para as variáveis.

Para comparar a repetibilidade intra-operador entre os grupos avaliados pelos dois Ortoptistas, e uma vez que a dimensão das amostras analisadas por cada um é substancialmente diferente ($n_1 = 231$ e $n_2 = 91$), comparou-se em primeiro lugar a distribuição das variáveis idade, PIO_M e ECC_M entre os dois grupos. Após verificar a inexistência de diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos relativamente às variáveis idade, PIO_M e ECC_M , comparou-se a distribuição das variáveis PIO_{CV} e ECC_{CV} . Para a comparação de valores médios das variáveis (idade, PIO_M , ECC_M , PIO_{CV} e ECC_{CV}) entre grupos independentes (e.g., os dois ortoptistas) utilizou-se o teste-T para a diferença de valores médios para duas amostras independentes, considerando-se um nível de significância de 5 %.

Por fim, para comparar a capacidade diagnóstica da tonopaquimetria e da tonometria, comparou-se em primeiro lugar a distribuição das variáveis PIO_M e ECC_M nos dois grupos. Procedeu-se ainda a uma análise exploratória dos dados, através de diagramas em caixa e de dispersão (onde se procurou demonstrar o papel da ECC associada à PIO na diferenciação entre olhos normais e suspeitos de GPAA, representando-se os pares PIO_M e ECC_M para cada olho).

Recorreu-se depois à metodologia ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para comparar a performance da PIO_M com a das várias fórmulas disponíveis na literatura que associam a ECC_M à PIO_M (Tabela 3.3), na discriminação dos olhos em normais ou alterados (variável RAST). A metodologia ROC tem por base os valores de sensibilidade (S) (3.4) e especificidade (E) (3.5) para todos os pontos de corte possíveis, avaliando a capacidade de um teste de diagnóstico na distinção entre duas populações (e.g., doente/não doente) mutuamente exclusivas.^[43]

$$S = P(+|D) = \text{Probabilidade de um indivíduo ter teste positivo dado que é doente} \quad (3.4)$$

$$E = P(-|\bar{D}) = \text{Probabilidade de um indivíduo ter teste negativo dado que é saudável} \quad (3.5)$$

Foi construída a curva ROC e calculada a AUC (3.6) para cada fórmula, utilizando o método empírico:

$$AUC = \sum_{i=1}^r \frac{[(1 - E_{i+1}) - (1 - E_i)](S_{i+1} - S_i) + 2[(1 - E_{i+1}) - (1 - E_i)](S_i)}{2}$$

Onde r é o número de pontos de corte possíveis

$$(3.6)$$

A AUC é um índice que descreve a exatidão de um teste diagnóstico, ou seja, corresponde à probabilidade de um teste classificar corretamente um indivíduo como doente ou não doente^[43] (neste caso como suspeito de alterações ou normal). Este índice varia entre 0,5 e 1 e quanto mais próximo de 1 melhor é a performance do teste.

Para a determinação do ponto de corte ótimo para cada fórmula recorreu-se às coordenadas da curva ROC (Sensibilidade e Especificidade), identificando-se o ponto cujos respetivos valores de sensibilidade e especificidade sejam correspondentes ou o mais próximo possível. Em seguida, fixando a sensibilidade em 80 % e 90 %, determinou-se a especificidade e o respetivo ponto de corte da variável de cada fórmula. Calculou-se ainda a Área Parcial Abaixo da Curva ROC (pAUC) (3.7) fixando a sensibilidade entre 80 % e 90 % para cada fórmula, estimada pelo método empírico. Recorreu-se à biblioteca pROC do R para o cálculo da pAUC e respetiva representação gráfica (código R no Apêndice III).

No caso geral, a pAUC é calculada de acordo com:

$$pAUC = \frac{\int_{S_0}^1 (1 - (1 - E)S) dS}{1 - S_0} \quad (3.7)$$

Neste trabalho o cálculo da pAUC foi de acordo com uma região específica da curva ROC, *i.e.*, para uma sensibilidade entre 80% e 90%, e que neste caso a expressão (3.7) passa a ser integrada entre 0.8 e 0.9 e dividida pela diferença entre 0.9 e 0.8.

A pAUC calculada neste trabalho corresponde à pAUC corrigida^[44] (3.8), estimada pelo método empírico e utilizando a fórmula:

$$pAUC_{corrigida} = \frac{1}{2} \times \left(1 + \frac{pAUC - mín}{máx - mín} \right) \quad (3.8)$$

onde *mín* é a pAUC para a mesma região abaixo da curva ROC diagonal, e *máx* é a pAUC para a mesma região abaixo da curva ROC perfeita (Figura 3.1).

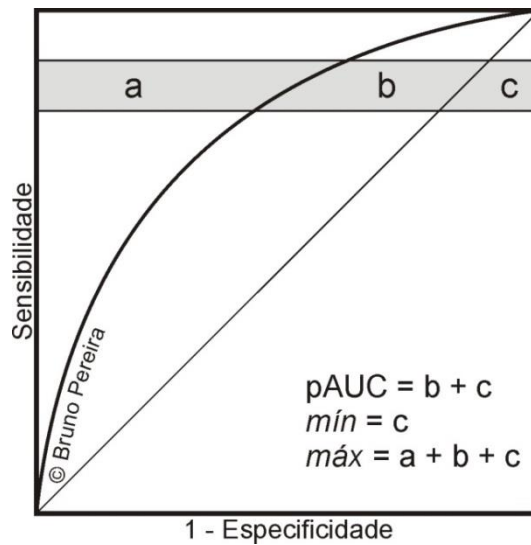


FIGURA 3.1 DEMONSTRAÇÃO GRÁFICA DA PAUC CORRIGIDA

A pAUC corrigida varia também entre 0.5 e 1 como a AUC, podendo ser interpretada da mesma forma.

4 RESULTADOS

Em primeiro lugar, no subcapítulo 4.1, realizou-se uma breve descrição dos dados, em particular, análise descritiva da idade e género dos indivíduos, análise da distribuição das variáveis PIO_M e ECC_M , análise das principais alterações detetadas na observação do fundo ocular, construção do *Gold Standard* a partir da classificação efetuada pelo Oftalmologista e, ainda, comparação do número de olhos avaliados por Ortopista e por Oftalmologista.

Em seguida, no subcapítulo 4.2 procedeu-se à análise da repetibilidade de medição de PIO_M e ECC_M , quer em cada olho, quer comparando a repetibilidade de medição nos dois grupos avaliados pelos dois Ortopistas. Analisou-se ainda a repetibilidade de medição ao longo da escala de medição, de modo a analisar a correlação entre a repetibilidade de medição e o valor de PIO_M ou ECC_M .

Por fim, no subcapítulo 4.3 estudou-se a capacidade diagnóstica da PIO_M e comparou-se com as várias fórmulas propostas na literatura (Tabela 3.3). Utilizando a metodologia ROC, compararam-se em primeiro lugar as AUC e os valores de sensibilidade e especificidade para cada ponto de corte ótimo. Completando esta análise, compararam-se ainda os valores de especificidade para uma determinada sensibilidade fixa (80 % e 90 %).

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Após aplicar os critérios de inclusão/exclusão, foram considerados 322 olhos, pertencentes a 163 participantes. Doravante, a unidade estatística é o olho ($n = 322$).

A idade média da amostra é de 51,34 anos ($s = 11,37$ anos)^e, com 127 olhos pertencentes ao género masculino (39,4 %) e 195 ao género feminino (60,6 %). Pode observar-se a distribuição da amostra por idade e género na pirâmide etária, onde se verifica que apesar de um maior número de participantes do género feminino a

^e s = desvio padrão amostral

distribuição da variável idade é semelhante (Figura 4.1). No total, 14 olhos (4,3 %) apresentam antecedentes familiares de glaucoma.

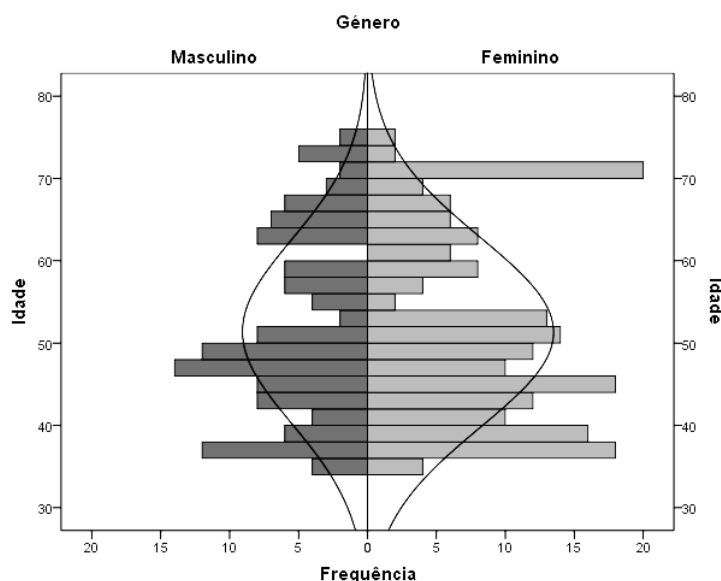


FIGURA 4.1 – PIRÂMIDE ETÁRIA DA AMOSTRA

A PIO_M (Tabela 3.2) variou entre 9,00 mmHg e 25,00 mmHg, com uma média de 14,68 mmHg ($s = 3,09$ mmHg). Já relativamente à ECC_M (Tabela 3.2), esta variou entre 446,33 μm e 631,00 μm , com uma média de 538,55 μm ($s = 32,16$ μm). Como se verifica graficamente, a distribuição aparenta ser assimétrica positiva para a PIO_M , e simétrica para a ECC_M (Figuras 4.2 e 4.3 respetivamente).

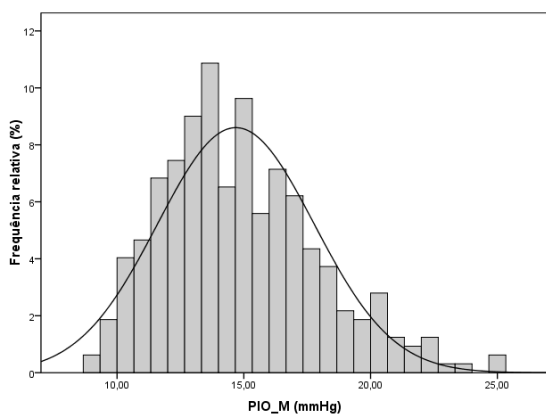


FIGURA 4.2 – HISTOGRAMA E CURVA DE DISTRIBUIÇÃO DA PIO_M

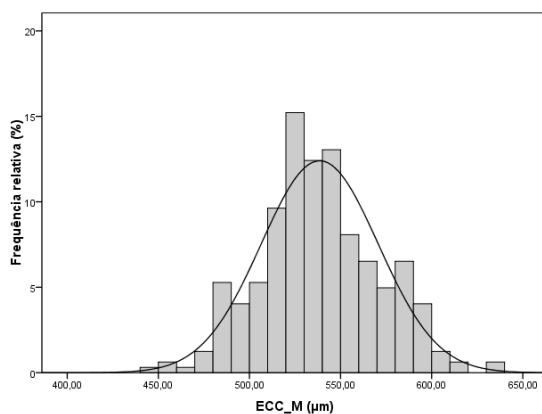


FIGURA 4.3 – HISTOGRAMA E CURVA DE DISTRIBUIÇÃO DA ECC_M

Relativamente às alterações detetadas na fundoscopia, 19 olhos (5,9 %) apresentavam aumento da escavação do DO, 6 (1,9 %) não cumpriam a regra ISNT, 5 (1,6 %) apresentavam atrofia peri-papilar, 4 (1,2 %) apresentavam palidez papilar e 1 (0,3 %) apresentava uma assimetria da escavação relativamente ao olho adelfo.

Como resultado da avaliação oftalmológica por parte do Oftalmologista (variável DIAG, Tabela 3.1), 283 olhos (87,9 %) foram classificados como normais, 37 (11,5 %) foram classificados como suspeitos e apenas 2 olhos (0,6 %) foram classificados como tendo definitivamente GPAA. A partir da variável DIAG foi então construído o *Gold Standard* (Figura 4.4), que será doravante designado por variável RAST (Tabela 3.2). Assim, combinando os olhos suspeitos e definitivamente com GPAA, foi considerado um total de 39 olhos (12,1 %) como positivos para o rastreio de GPAA.

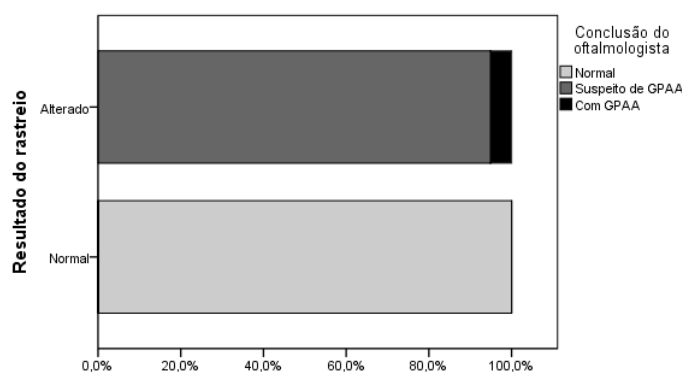


FIGURA 4.4 – REPRESENTAÇÃO DA CONSTRUÇÃO DA VARIÁVEL RAST

Uma vez que a recolha de dados se integrou numa situação de normal prática clínica, verifica-se alguma discrepância entre o número de olhos observados, quer por Ortoptista quer por Oftalmologista. Essa situação é demonstrada na Tabela 4.1.

TABELA 4.1 – DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA POR ORTOPTISTA E OFTALMOLOGISTA				
	Oftalmologista 1	Oftalmologista 2	Oftalmologista 3	Total
Ortoptista 1	82	53	96	231
Ortoptista 2	26	20	45	91
Total	108	73	141	322

Assim, verifica-se que o primeiro Ortoptista efetuou medições em 231 olhos (71,7 %) e o segundo apenas em 91 (28,3 %). Observa-se também que relativamente ao número de olhos avaliados por cada Oftalmologista o primeiro avaliou 108 olhos (33,5 %), o segundo 73 (22,7 %) e o terceiro 141 (43,8 %). Esta situação será tida em conta sempre que se fizerem comparações entre os diferentes grupos, principalmente na média das variáveis idade, PIO_M e ECC_M para comparações entre os Ortoptistas.

4.2 ANÁLISE DA REPETIBILIDADE DE MEDIÇÃO

Em primeiro lugar analisou-se o desvio padrão das três medições consecutivas de PIO e de ECC em cada olho (PIO_{DP} e ECC_{DP} – Tabela 3.2). O desvio padrão para as medições consecutivas da PIO (PIO_{DP}) variou entre 0,00 mmHg e 3,06 mmHg, com uma média de 0,96 mmHg ($s = 0,54$ mmHg). Já para a ECC, o desvio padrão (ECC_{DP}) variou entre 0,00 μm e 11,02 μm , com uma média de 2,66 μm ($s = 1,57$ μm). Verifica-se ainda que, para esta amostra, 95 % das observações apresentam um desvio padrão máximo de 1,96 mmHg para três medições consecutivas da PIO e 5,29 μm para três medições consecutivas da ECC (Tabela 4.2), sugerindo uma assimetria positiva da distribuição.

TABELA 4.2 – ANÁLISE DO DESVIO PADRÃO DAS MEDIÇÕES CONSECUTIVAS						
	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão	Percentil 95	g_{SPSS}
PIO_{DP}	0,00 mmHg	3,06 mmHg	0,96 mmHg	0,54 mmHg	1,96 mmHg	4,85
ECC_{DP}	0,00 μm	11,02 μm	2,66 μm	1,57 μm	5,29 μm	8,13

Ao observar os diagramas em caixa (Figuras 4.5 e 4.6) verifica-se que as distribuições são assimétricas positivas, isto é, os valores de PIO_{DP} e ECC_{DP} encontram-se com maior concentração na cauda esquerda da distribuição. Mais de 50 % das observações (três medições consecutivas) têm valores baixos de desvio padrão, refletindo o que é desejável em termos de repetibilidade de medição.

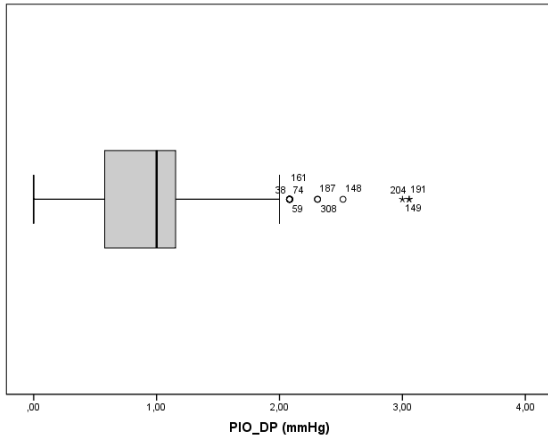


FIGURA 4.5 – DIAGRAMA EM CAIXA (PIO_{DP})

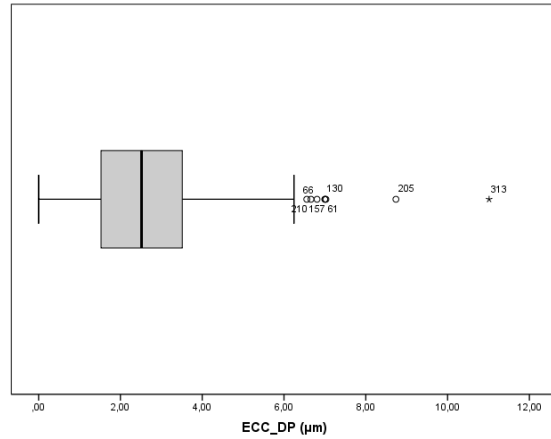


FIGURA 4.6 – DIAGRAMA EM CAIXA (ECC_{DP})

A assimetria confirma-se também pela análise do coeficiente de assimetria estandardizado, quer para a PIO_{DP} ($g_{SPSS} = 4,85$) quer para a ECC_{DP} ($g_{SPSS} = 8,13$).

Para avaliar a repetibilidade de medição ao longo da escala de medição, isto é, verificar se a variabilidade dentro de cada conjunto de medições consecutivas difere consoante a PIO ou a ECC que se está a medir, analisou-se a correlação entre o desvio padrão (PIO_{DP} ou ECC_{DP}) e o valor médio do respetivo conjunto de medições consecutivas (PIO_M ou ECC_M respetivamente).

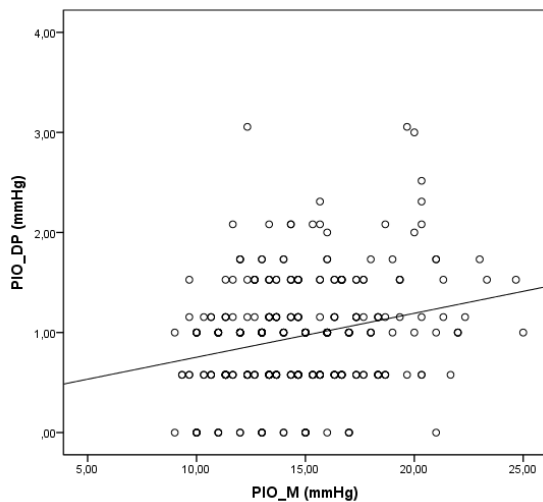


FIGURA 4.7 – DIAGRAMA DE DISPERSÃO DAS VARIÁVEIS PIO_M E PIO_{DP}

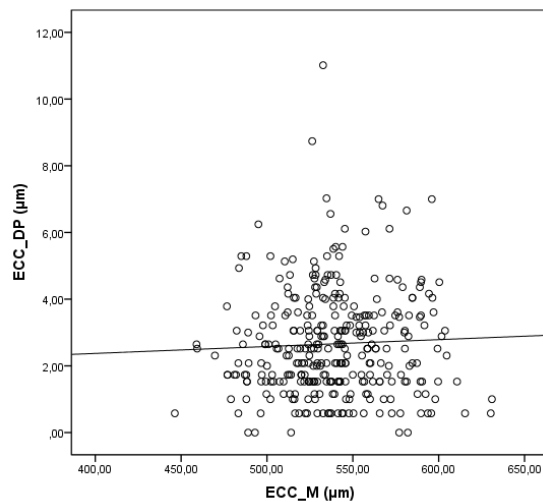


FIGURA 4.8 – DIAGRAMA DE DISPERSÃO DAS VARIÁVEIS ECC_M E ECC_{DP}

Graficamente, para os dois cenários descritos, os diagramas de dispersão (Figuras 4.7 e 4.8) revelam a não existência de uma correlação linear entre as respectivas medidas. Procurou-se então quantificar a correlação entre a PIO_M e a PIO_{DP} e entre a ECC_M e a ECC_{DP} . Assim, rejeitando-se a hipótese de normalidade da distribuição para as quatro variáveis, através do teste de Kolmogorov-Smirnov (valor- $p = 0,000$ para PIO_{DP} , PIO_M e ECC_{DP} e valor- $p = 0,005$ para ECC_M), recorreu-se ao coeficiente de correlação de Spearman para a análise de correlação entre as variáveis (Tabela 4.2).

TABELA 4.3 – ANÁLISE DE CORRELAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS MÉDIA E DESVIO PADRÃO		
Variáveis em estudo	r_s	Valor- p
Tonometria ($PIO_M * PIO_{DP}$)	0,254	0,000
Paquimetria ($ECC_M * ECC_{DP}$)	0,053	0,341

Verifica-se então que para as medições de PIO, praticamente não existe correlação entre as variáveis PIO_M e PIO_{DP} ($r_s = 0,254$) e de acordo com o valor- p este valor é estatisticamente significativo. O mesmo se verifica para as medições da ECC, não existindo correlação entre as variáveis ECC_M e ECC_{DP} ($r_s = 0,053$).

Completando esta análise avaliou-se ainda o coeficiente de variação (PIO_{CV} e ECC_{CV} , Tabela 3.2) para cada conjunto de medições consecutivas. Assim, como se verifica na Tabela 4.3, três medições consecutivas da PIO variam em média 6,62 % ($s = 3,71$ %) da PIO_M e três medições consecutivas da ECC variam em média 0,49 % ($s = 0,29$ %) da ECC_M .

TABELA 4.4 – ANÁLISE DO COEFICIENTE DE VARIAÇÃO DAS MEDIÇÕES CONSECUTIVAS						
	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão	Percentil 95	g_{SPSS}
PIO_{CV}	0,00 %	24,77 %	6,62 %	3,71 %	13,32 %	4,26
ECC_{CV}	0,00 %	2,07 %	0,49 %	0,29 %	1,03 %	8,23

Como se observa pelos diagramas em caixa (Figuras 4.9 e 4.10), ao avaliar a variação de medição em termos de percentagem dos valores medidos, a medição da PIO apresenta uma variação maior que a medição da ECC, com as medições de PIO a

variar entre 0 % e 24,77 % e as medições de ECC entre 0 % e 2,07 %. No entanto, verifica-se que 95 % das observações apresentam um coeficiente de variação máximo de 13,32 % para três medições consecutivas da PIO e 1,03 % para três medições consecutivas da ECC (Tabela 4.4), devendo-se ter em conta que ambas as distribuições aparentam ser assimétricas positivas, tal como seria desejável.

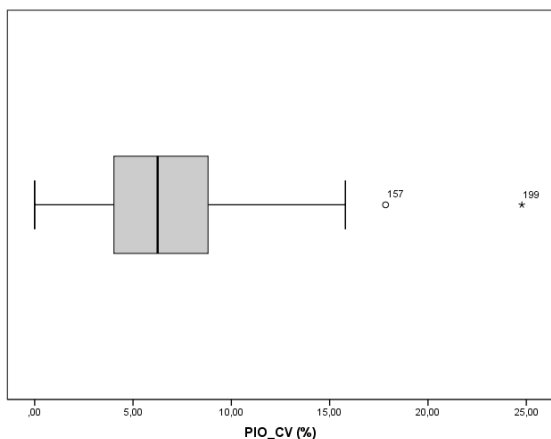


FIGURA 4.9 – DIAGRAMA EM CAIXA (PIO_{CV})

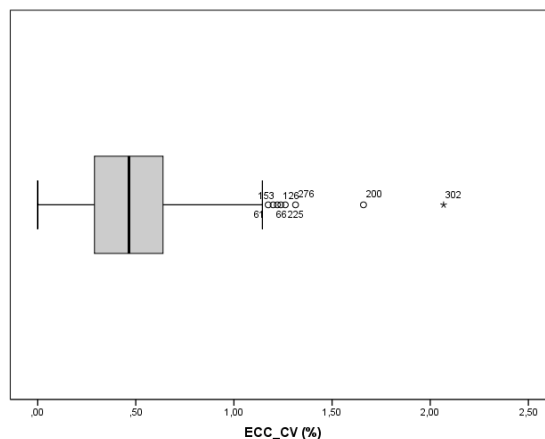


FIGURA 4.10 – DIAGRAMA EM CAIXA (ECC_{CV})

Esta situação confirma-se ainda através da análise do coeficiente de assimetria estandardizado, que a distribuição é assimétrica positiva para a PIO_{CV} ($g_{SPSS} = 4,26$) e para a ECC_{CV} ($g_{SPSS} = 8,23$).

Antes de avaliar a repetibilidade de medições entre os grupos avaliados pelos dois Ortoptistas, e tendo em conta que a dimensão dos dois grupos é substancialmente diferente, verificou-se em primeiro lugar se a distribuição da idade, da PIO_M e da ECC_M não apresentava diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.

TABELA 4.5 – COMPARAÇÃO DAS VARIÁVEIS IDADE, PIO _M E ECC _M ENTRE OS ORTOPTISTAS				
	n	Idade	PIO _M	ECC _M
Ortoptista 1	231	$\bar{x} = 52,09; s = 11,45$	$\bar{x} = 14,50; s = 2,99$	$\bar{x} = 538,22; s = 31,13$
Ortoptista 2	91	$\bar{x} = 49,45; s = 11,00$	$\bar{x} = 15,14; s = 3,32$	$\bar{x} = 539,37; s = 34,83$

Utilizando o teste-T para a diferença de valores médios para duas amostras independentes, conclui-se que não se verificam diferenças estatisticamente

significativas entre os dois grupos relativamente à idade (valor- $p = 0,061$), à PIO_M (valor- $p = 0,095$) e à ECC_M (valor- $p = 0,773$).

Assim, compararam-se as variáveis PIO_{CV} e ECC_{CV} entre os dois grupos, para verificar se existem diferenças na repetibilidade de medição entre os dois ortoptistas. Ao observar os diagramas em caixa (Figuras 4.11 e 4.12) verifica-se que a distribuição da variável coeficiente de variação parece bastante semelhante para os dois Ortoptistas, tanto para a PIO_{CV} como para a ECC_{CV} .

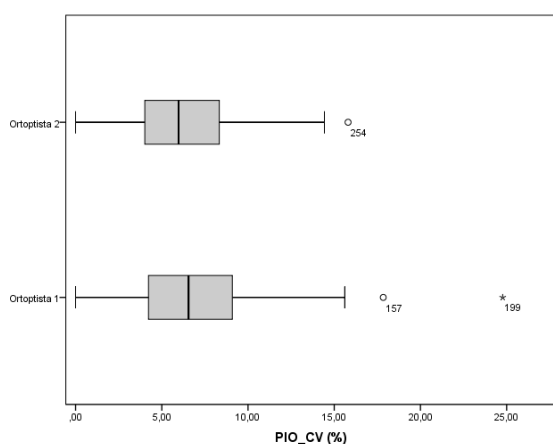


FIGURA 4.11 – DIAGRAMA EM CAIXA (DISTRIBUIÇÃO DA PIO_{CV} POR ORTOPTISTA)

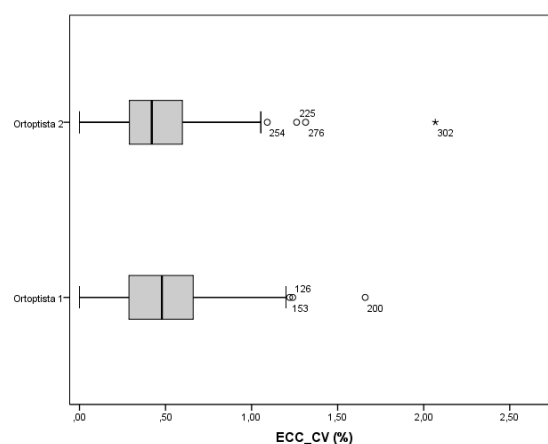


FIGURA 4.12 – DIAGRAMA EM CAIXA (DISTRIBUIÇÃO DA ECC_{CV} POR ORTOPTISTA)

A PIO_{CV} média foi 6,7 % ($s = 3,8$ %) para o Ortoptista 1 e 6,4 % ($s = 3,5$ %) para o Ortoptista 2, não se verificando diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos (valor- $p = 0,524$). Também para a variável ECC_{CV} , cuja média foi 0,50 % ($s = 0,28$ μ m) para o Ortoptista 1 e 0,48 % ($s = 0,31$ %) para o Ortoptista 2, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos (valor- $p = 0,641$).

4.3 ANÁLISE DA CAPACIDADE DIAGNÓSTICA DA TONOPAQUIMETRIA

Antes de qualquer outra análise relativa à capacidade diagnóstica da tonopaquimetria, procedeu-se à comparação da distribuição das variáveis PIO_M e ECC_M em olhos normais ou suspeitos de GPAA (variável RAST). Pode observar-se no diagrama em

caixa (Figura 4.13) que existem algumas diferenças entre os dois grupos relativamente à PIO_M , que apresenta valores mais elevados em olhos alterados, variando entre 11,33 mmHg e 25,00 mmHg com uma média de 17,94 mmHg ($s = 4,00$ mmHg) e valores mais reduzidos em olhos normais, variando entre 9,00 mmHg e 22,33 mmHg com uma média de 14,24 mmHg ($s = 2,66$ mmHg). Através do teste-T para a diferença de valores médios de duas amostras independentes confirma-se que esta diferença é estatisticamente significativa ($\text{valor-}p = 0,000$). O mesmo não se verifica para a distribuição da ECC_M , que graficamente aparenta ser semelhante entre os dois grupos (Figura 4.14), não existindo diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos ($\text{valor-}p = 0,942$) com uma média de 538,59 μm ($s = 32,41$ μm) e variando entre 446,33 μm e 631,00 μm em olhos normais e com uma média de 538,20 μm ($s = 30,72$ μm) e variando entre 483,67 μm e 592,33 μm em olhos alterados.

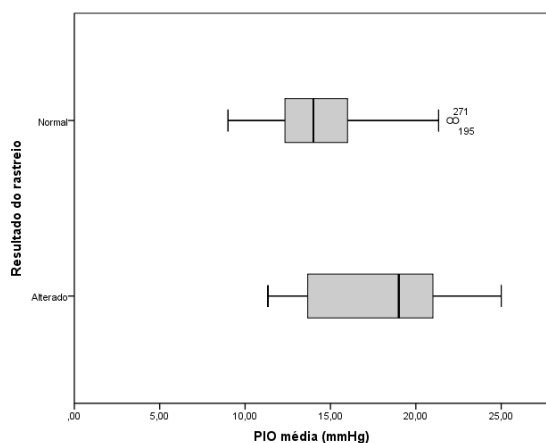


FIGURA 4.13 – DIAGRAMA EM CAIXA (PIO_M * RAST)

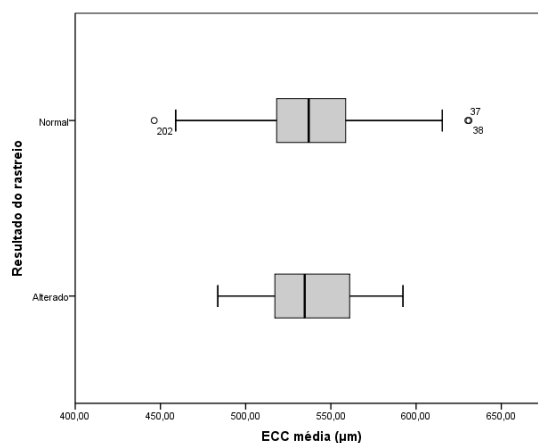


FIGURA 4.14 – DIAGRAMA EM CAIXA (ECC_M * RAST)

Apesar de não existirem diferenças estatisticamente significativas entre olhos normais e suspeitos de GPAA relativamente à ECC_M , quando associada à PIO_M pode ter um papel importante na diferenciação entre olhos normais e suspeitos de GPAA, como se pode verificar no diagrama de dispersão (Figura 4.15).

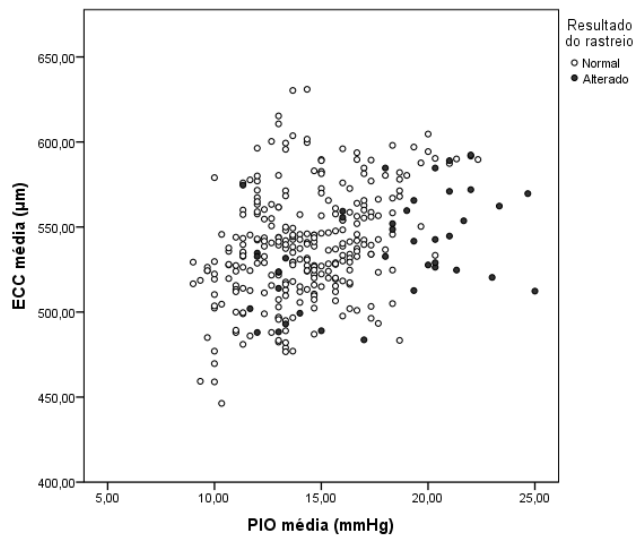


FIGURA 4.15 – DIAGRAMA DE DISPERSÃO DAS VARIÁVEIS PIO_M E ECC_M

Para comparar a performance das várias fórmulas na discriminação entre olhos normais e suspeitos de GPAA utilizou-se a metodologia ROC. Estimou-se então a curva ROC utilizando o método empírico para as várias fórmulas para correção da PIO propostas por vários autores (PIO_{C1} a PIO_{C5}), a PIO média (PIO_M) e ainda o PCI. O *Gold Standard* considerado para a estimação das curvas ROC foi a variável RAST.

TABELA 4.6 – APLICAÇÃO DA METODOLOGIA ROC								
Fórmula	AUC	Erro padrão	Valor-p	AUC (Intervalo de confiança a 95 %)		Ponto de corte ótimo		
				Lim. Inf.	Lim. Sup.	Valor	Sens.	Esp.
PIO_M	0,760	0,050	0,000	0,662	0,857	15,5 mmHg	69,2 %	67,8 %
PIO_{C1}	0,796	0,043	0,000	0,712	0,880	14,7 mmHg	71,8 %	71,7 %
PIO_{C2}	0,779	0,047	0,000	0,687	0,872	15,3 mmHg	69,2 %	69,3 %
PIO_{C3}	0,790	0,045	0,000	0,702	0,879	17,3 mmHg	66,7 %	67,8 %
PIO_{C4}	0,796	0,044	0,000	0,709	0,882	15,5 mmHg	66,7 %	67,8 %
PIO_{C5}	0,793	0,045	0,000	0,705	0,881	16,1 mmHg	69,2 %	68,6 %
PCI	0,777	0,042	0,000	0,695	0,860	102,5	71,8 %	71,7 %

Na tabela anterior (Tabela 4.5) podem comparar-se as AUC para todas as curvas ROC apresentadas na Figura 6.16, verificando-se que apresentam maior valor da AUC as fórmulas PIO_{C1} e PIO_{C4} ($AUC = 0,796$) e que a PIO_M , que não utiliza a ECC, apresenta o valor de AUC mais reduzido ($AUC = 0,760$). No entanto, se se compararem os pontos de corte ótimos para cada fórmula e o respetivo par sensibilidade/especificidade, verifica-se que o melhor desempenho corresponde às fórmulas PIO_{C1} (ponto de corte ótimo = 14,7 mmHg) e PCI (ponto de corte ótimo = 102,5), conseguindo estas fórmulas uma sensibilidade de 71,8 % e uma especificidade de 71,7 %).

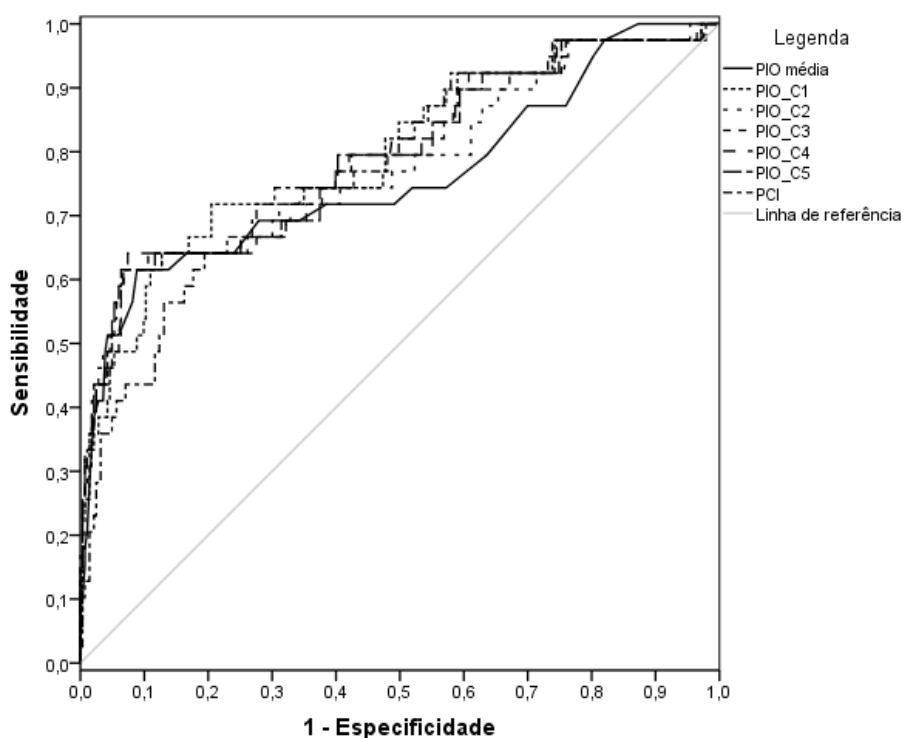
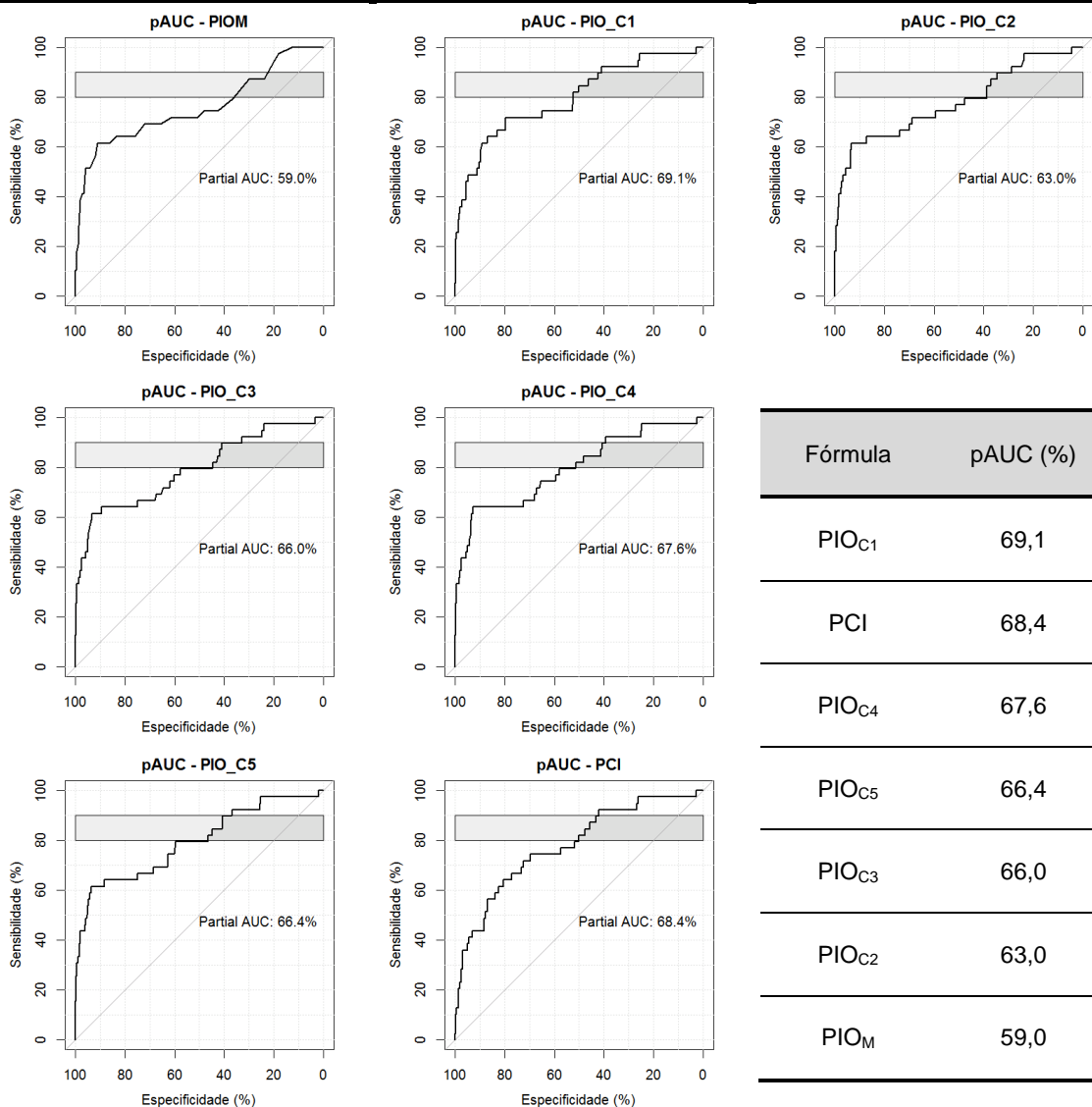


FIGURA 4.16 – CURVAS ROC

Na Figura 4.16 podem comparar-se as curvas ROC para as várias fórmulas, verificando-se ainda que a AUC pode não ser a melhor forma de comparação, uma vez que existem inúmeros pontos de interseção entre as curvas. Assim, e tendo em conta o objetivo do exame e a sua utilização como um primeiro exame de rastreio, seguindo-se outros exames mais específicos, pretende-se que este apresente uma sensibilidade elevada.

Nesse sentido, comparou-se a pAUC (código R no Apêndice III) para sensibilidades entre 80 % e 90 %, verificando-se que a fórmula com melhor desempenho foi a proposta por Ehlers *et al.* (PIO_{C1}), com uma pAUC de 69,1 %, e que a que apresenta pior especificidade quando se pretende uma sensibilidade elevada é a PIO_M, cuja pAUC não chega acima dos 60 %, como se pode verificar na Tabela 4.7.

TABELA 4.7 – COMPARAÇÃO DA pAUC PARA AS VÁRIAS FÓRMULAS

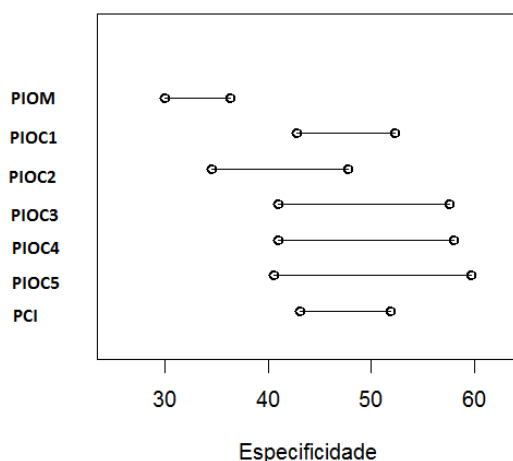


Por fim, completando a análise da capacidade diagnóstica das várias fórmulas, tendo como objetivo valores de especificidade elevados, calculou-se para cada fórmula a especificidade (e respetivo ponto de corte) para uma sensibilidade de 80 % e 90 % (Tabela 4.7), sendo a fórmula PIO_{C1} a que apresenta melhores resultados quando se pretende uma sensibilidade de 80 % (especificidade = 59,7 %, ponto de corte = 15,6

mmHg) e a fórmula PCI quando se pretende uma sensibilidade de 90 % (especificidade = 43,1 %, ponto de corte = 89,7).

TABELA 4.8 – ESPECIFICIDADE PARA SENSIBILIDADE DE 80 % E 90 %				
Fórmula	Sensibilidade = 80 %		Sensibilidade = 90 %	
	Ponto de corte	Especificidade	Ponto de corte	Especificidade
PIO _M	13,2 mmHg	36,4 %	12,8 mmHg	30,0 %
PIO _{C1}	13,4 mmHg	52,3 %	12,7 mmHg	42,8 %
PIO _{C2}	13,6 mmHg	47,7 %	12,6 mmHg	34,6 %
PIO _{C3}	16,5 mmHg	57,6 %	15,0 mmHg	41,0 %
PIO _{C4}	14,8 mmHg	58,0 %	13,5 mmHg	41,0 %
PIO _{C5}	15,6 mmHg	59,7 %	14,1 mmHg	40,6 %
PCI	93,1	51,9 %	89,7	43,1 %

Resumindo a tabela anterior, pode verificar-se no gráfico seguinte (Figura 4.17) que, para sensibilidades entre 80 % e 90 %, todas as fórmulas que combinam a PIO e a ECC apresentam um desempenho melhor que a PIO_M.



[Nota: limite esquerdo - sensibilidade = 90 %; limite direito = 80 %]

FIGURA 4.17 – VALORES DE ESPECIFICIDADE (%) PARA SENSIBILIDADES ENTRE 80 % E 90 %

5 DISCUSSÃO DE RESULTADOS

Em primeiro lugar, salienta-se que o objetivo inicial deste trabalho seria a elaboração de um relatório de ATS, embora tendo em conta que não se conseguiriam abordar os vários domínios da ATS. No entanto, tratando-se de uma tecnologia relativamente recente e cuja aplicação no rastreio de GPAA se encontra pouco estudada, a pesquisa de literatura sobre o tema revelou-se insuficiente, pelo que se optou pela realização de um estudo primário. Neste estudo, para além de se abordar a eficácia clínica, comparando a efetividade clínica da tonopaquimetria com a tonometria, realizou-se ainda uma descrição da tecnologia em questão, assim como uma descrição do problema de saúde e do uso corrente da tecnologia. Ainda assim, outros domínios da ATS ficaram por avaliar, nomeadamente a segurança, os custos e avaliação económica e os aspetos éticos, organizacionais, sociais e legais.

Relativamente aos resultados deste estudo, existem algumas considerações que devem ser tidas em conta na sua interpretação. Em primeiro lugar, o *Gold Standard* utilizado não foi o ideal, ou seja, a classificação de cada olho pelo oftalmologista não foi realizada com base no *follow-up*. Assim, o *Gold Standard* positivo não quer dizer que a pessoa tem GPAA, mas sim que o oftalmologista apenas suspeita de GPAA, sendo necessário que outros exames sejam realizados para confirmar ou refutar essa suspeita, devendo-se ter em conta que esta situação pode influenciar os resultados.

Outra das situações a ter em conta é que apesar de uma amostra de 322 olhos não foram encontrados olhos com uma PIO média superior a 25 mmHg, devendo ter-se em consideração esta situação uma vez que pode limitar a validade externa do estudo.

O tonopaquímetro NT-530P permite a medição da PIO e da ECC de uma forma rápida, demorando quase sempre menos de 1 minuto a realizar três medições da PIO e da ECC aos dois olhos e sem qualquer contacto com o olho. Tal como já foi referido, são várias as abordagens no que diz respeito ao estudo da repetibilidade de medição, sendo sugerida pela WGA a utilização do coeficiente de repetibilidade.^[14,39] No entanto e devido ao cálculo do mesmo não se encontrar na literatura devidamente explicitado,^[39] existindo mesmo situações em que parece ter sido utilizado de forma errónea,^[37] optou-se pela utilização do desvio padrão e do coeficiente de variação para cada conjunto de medições consecutivas, tal como sugerido no VIM quando se pretende avaliar a precisão de medições repetidas.^[40]

De acordo com os resultados obtidos, o equipamento apresenta uma boa precisão de medição, com três medições consecutivas a apresentarem um desvio padrão médio de 0,96 mmHg para a tonometria, variando em média 6,62 % do valor médio, e 2,66 µm para a paquimetria, variando em média 0,49 % do valor médio. Também não se verificaram variações significativas da precisão ao longo da escala de medição, quer para a tonometria quer para a paquimetria, o que sugere que o valor de PIO ou ECC que se está a medir não vai influenciar a repetibilidade da respetiva medição. Deve-se, no entanto, ter em consideração que apenas foi avaliada a repetibilidade de três medições consecutivas com um intervalo muito curto entre si, podendo considerar-se num estudo futuro a realização de três conjuntos de três medições consecutivas, tal como Lomoriello *et al.*,^[37] ou variar o intervalo entre cada conjunto de medições, avaliando se existem variações de precisão ou mesmo diferenças no valor medido.

Ainda relativamente à repetibilidade de medição, não se verificaram diferenças significativas entre a precisão de medição entre os grupos avaliados pelos dois Ortoptistas, tanto para a tonometria como para a paquimetria. No entanto, salienta-se que se trata de duas amostras independentes e que cada olho foi avaliado apenas por um Ortoptista, não se comparando por isso medições feitas pelos dois Ortoptistas ao mesmo olho mas sim medições em amostras diferentes. Assim, não foi avaliada a reprodutibilidade interoperador, assumindo-se esta como uma das limitações do estudo.

Existem outros equipamentos disponíveis que permitem a realização da tonometria e paquimetria sem contacto, sendo interessante a avaliação da sua repetibilidade de medição assim como da reprodutibilidade de medição da PIO e da ECC entre os equipamentos.

Relativamente à performance das várias fórmulas, em comparação com a utilização apenas da PIO, todas as fórmulas que combinam as duas medições apresentam uma AUC maior do que a PIO média (AUC = 0,760), com as fórmulas propostas por Ehlers *et al.* (PIO_{C1}) e Doughty e Zaman (PIO_{C4}) a apresentarem os melhores resultados (AUC = 0,796). Contudo, se for analisado o ponto de corte ótimo para cada opção, isto é, o ponto de corte que apresenta valores mais elevados de sensibilidade e especificidade, continua a ser melhor a fórmula proposta por Ehlers *et al.* (PIO_{C1}) que apresenta os melhores resultados (71,8 % de sensibilidade e 71,8 % de especificidade) em conjunto com o PCI proposto por Iliev *et al.* (PCI).

No entanto, e tal como definido nos objetivos, pretende-se uma sensibilidade elevada para um primeiro exame de rastreio, de modo a que num segundo exame de rastreio sejam incluídos o maior número de olhos suspeitos de alterações, excluindo-se no entanto olhos normais sem necessidade de realizar outros exames de maior duração ou que comportem maiores custos. Assim, calculou-se a pAUC para o intervalo de sensibilidade entre 80 % e 90 %, verificando-se que todas as fórmulas apresentaram resultados superiores à PIO média, (pAUC de apenas 0,590), o que confirma a sua performance reduzida quando se pretendem sensibilidades elevadas. Por outro lado as fórmulas propostas por Ehlers *et al.* (PIO_{C1}) e Iliev *et al.* (PCI) apresentam a pAUC mais elevada, 0,691 e 0,684 respetivamente.

Por fim, tal como no estudo de Iliev *et al.*,^[30] calculou-se para cada fórmula a especificidade para sensibilidades de 80 % e 90 %, onde o PCI se revela melhor opção caso se pretenda uma sensibilidade de 90 %, com uma correspondente especificidade de 43,1 % (ponto de corte = 89,7), e a formula proposta por Kohlhaas *et al.* a ser a melhor opção caso se pretenda uma sensibilidade de 80 %, com 59,7 % de especificidade (ponto de corte = 15,6 mmHg). Também neste caso, a PIO sem qualquer associação à ECC (PIO_M) é a que apresenta pior desempenho, com a especificidade a variar entre 30 % e 36,4 %.

Apesar de a análise ser semelhante à utilizada por Iliev *et al.*,^[30] ao estudar a especificidade das várias fórmulas para valores de sensibilidade elevados (80 % e 90 %), os resultados entre os dois estudos não podem ser comparados, uma vez que ao contrário deste estudo, Iliev *et al.* realizou um estudo de caso-controlo, pelo que a proporção entre casos normais e com alterações é bastante diferente, assim como é diferente a amplitude de valores de PIO na amostra. Até à data não foram encontrados outros estudos que avaliem a utilização da tonopaquimetria sem contacto como exame de rastreio de GPAA, o que impossibilita outras comparações.

É importante estudar a utilização da tonopaquimetria sem contacto integrada num esquema mais complexo de rastreio e em conjunto com outros exames estruturais ou funcionais, para verificar o real impacto destes resultados, quer a nível clínico quer a nível económico.

6 CONCLUSÕES

O objetivo geral do estudo foi avaliar a utilização da tonopaquimetria sem contacto, utilizando o tonopaquímetro NT-530P, como primeiro exame de rastreio populacional de GPAA, a nível clínico, em comparação com a utilização apenas da tonometria de sopro.

Tendo em conta os resultados deste estudo pode concluir-se que, para esta amostra, e quando se pretendem valores elevados de sensibilidade, qualquer uma das fórmulas que combina a PIO e a ECC tem um melhor desempenho do que a utilização apenas da PIO. No entanto, são necessários estudos que comprovem a eficácia da sua utilização num sistema de rastreio em conjunto com outros exames, quer do ponto de vista clínico quer tendo em conta os outros domínios da ATS.

Uma das principais dificuldades na comparação de resultados com outros estudos já efetuados foi a heterogeneidade de abordagens quando se estuda a repetibilidade de medição, assim com base no VIM, sugere-se a utilização do desvio padrão e coeficiente de variação por forma a homogeneizar os resultados em estudos futuros.

Pode ainda concluir-se que o tonopaquímetro NT-530P apresenta medições com uma boa repetibilidade, de uma forma rápida e sem contacto com o olho, carecendo no entanto de comparação com outros equipamentos semelhantes.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EUnetHTA. Common questions | EUnetHTA [Internet]. Disponível em: <http://www.eunethta.eu/about-us/faq#t287n73>
2. Khurana AK. Anatomy and Development of the eye. Em: Comprehensive Ophthalmology. Tunbridge Wells: Anshan Ltd; 2008. p. 3–11.
3. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma [Internet]. Savona: Dogma; 2008. Disponível em: http://www.eugs.org/eng/EGS_guidelines.asp
4. Shahidullah M, Al-Malki WH, Delamare NA. Mechanism of Aqueous Humor Secretion, Its Regulation and Relevance to Glaucoma [Internet]. Em: Rumelt S, editor. Glaucoma - Basic and Clinical Concepts. InTech; 2011. Disponível em: <http://www.intechopen.com/books/glaucoma-basic-and-clinical-concepts/mechanism-of-aqueous-humor-secretion-its-regulation-and-relevance-to-glaucoma>
5. Loewen NA, Tanna AP. Glaucoma Risk Factors: Intraocular Pressure [Internet]. Em: Schacknow PN, Samples JR, editores. The Glaucoma Book. Springer New York; 2010. p. 35–50. Disponível em: <http://www.springerlink.com/content/p5523100q81171tr/abstract/>
6. Stamper RL, Lieberman MF, Drake MV. Becker-Shaffers diagnosis and therapy of the glaucomas. 8th ed. Edinburgh: Mosby; 2009.
7. Yanoff M, Sassani JW. Glaucoma. Em: Ocular pathology. Edinburgh: Mosby; 2009. p. 625–66.
8. NICE. Diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension [CG85] [Internet]. London: National Collaborating Centre for Acute Care (UK); 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21938863>
9. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol 2006;90(3):262–7.
10. Direção Geral de Saúde. Divisão de Doenças Genéticas, Crónicas e Geriátricas. Programa Nacional para a Saúde da Visão [Internet]. Lisboa: DGS; 2005. Disponível em: <http://www.dgsaude.min-saude.pt/visao/pnsv.pdf>
11. American Academy of Ophthalmology Glaucoma Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Primary open-angle Glaucoma [Internet]. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2010. Disponível em: www.aao.org/ppp
12. American Academy of Ophthalmology Glaucoma Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Primary open-angle glaucoma suspect [Internet]. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2010. Disponível em: www.aao.org/ppp
13. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. Lancet 2004;363(9422):1711–20.

14. Weinreb RN, Brandt JD, Garway-Heath D, Medeiros F. Intraocular Pressure - Reports and Consensus Statements of the 4th global AIGS Consensus Meeting on Intraocular Pressure. Amsterdam: Kugler Publications; 2007.
15. International Organization for Standardization. EN ISO 8612:2009, Ophthalmic instruments - Tonometers.
16. Burr JM, Mowatt G, Hernández R, Siddiqui MAR, Cook J, Lourenco T, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for open angle glaucoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11(41):iii-iv, ix-x, 1-190.
17. Lester M, Mete M, Figus M, Frezzotti P. Incorporating corneal pachymetry into the management of glaucoma. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(9):1623-8.
18. Mehdizadeh A, Hoseinzadeh A, Fazelzadeh A. Central corneal thickness as a risk factor for glaucoma. *Med. Hypotheses* 2007;69(6):1205-7.
19. Dueker DK, Singh K, Lin SC, Fechtner RD, Minckler DS, Samples JR, et al. Corneal thickness measurement in the management of primary open-angle glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2007;114(9):1779-87.
20. Marzette L, Herndon L. Glaucoma Risk Factors: The Cornea [Internet]. Em: Schacknow PN, Samples JR, editores. *The Glaucoma Book*. Springer New York; 2010. p. 79-90. Disponível em: <http://www.springerlink.com/content/m781776557n12024/abstract/>
21. Gros-Otero J, Arruabarrena-Sánchez C, Teus M. [Central corneal thickness in a healthy Spanish population]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2011;86(3):73-6.
22. Callender O. Pachymeters for measuring central corneal thickness [Internet]. Em: Schacknow PN, Samples JR, editores. *The Glaucoma Book*. Springer New York; 2010. p. 84-7. Disponível em: <http://www.springerlink.com/content/m781776557n12024/abstract/>
23. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1975;53(1):34-43.
24. Whitacre MM, Stein RA, Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. *Am. J. Ophthalmol.* 1993;115(5):592-6.
25. Orssengo GJ, Pye DC. Determination of the true intraocular pressure and modulus of elasticity of the human cornea in vivo. *Bull. Math. Biol.* 1999;61(3):551-72.
26. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol* 2000;44(5):367-408.
27. Kohlhaas M, Boehm AG, Spoerl E, Pürsten A, Grein HJ, Pillunat LE. Effect of central corneal thickness, corneal curvature, and axial length on applanation tonometry. *Arch. Ophthalmol.* 2006;124(4):471-6.

28. Shimmyo M, Ross AJ, Moy A, Mostafavi R. Intraocular pressure, Goldmann applanation tension, corneal thickness, and corneal curvature in Caucasians, Asians, Hispanics, and African Americans. *Am. J. Ophthalmol.* 2003;136(4):603–13.
29. Brandt JD, Gordon MO, Gao F, Beiser JA, Miller JP, Kass MA. Adjusting intraocular pressure for central corneal thickness does not improve prediction models for primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2012;119(3):437–42.
30. Iliev ME, Meyenberg A, Buerki E, Shafranov G, Shields MB. Novel pressure-to-cornea index in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2007;91(10):1364–8.
31. EUnetHTA Joint Action WP4. HTA Core Model for Screening Technologies - Second public draft. EUnetHTA; 2012.
32. Mowatt G, Burr JM, Cook JA, Siddiqui MAR, Ramsay C, Fraser C, et al. Screening tests for detecting open-angle glaucoma: systematic review and meta-analysis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008;49(12):5373–85.
33. De Saint Sardos A, Kamdeu Fansi A, Chagnon M, Harasymowycz PJ. Intraocular pressure adjusted for central corneal thickness as a screening tool for open-angle glaucoma in an at-risk population. *Can. J. Ophthalmol.* 2009;44(5):571–5.
34. Burr JM, Campbell MK, Campbell SE, Francis JJ, Greene A, Hernández R, et al. Developing the clinical components of a complex intervention for a glaucoma screening trial: a mixed methods study. *BMC Med Res Methodol* 2011;11:54.
35. Nidek. Non-Contact Tono/Pachymeter Model NT530P - Operator Manual. Japan: Nidek Eye & Health Care; 2009.
36. Lee YG, Kim JH, Kim NR, Kim CY, Lee ES. Comparison between Tonopachy and other tonometric and pachymetric devices. *Optom Vis Sci* 2011;88(7):843–9.
37. Schiano Lomoriello D, Lombardo M, Tranchina L, Oddone F, Serrao S, Ducoli P. Repeatability of intra-ocular pressure and central corneal thickness measurements provided by a non-contact method of tonometry and pachymetry. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2011;249(3):429–34.
38. Garcia-Resua C, Blanco A, Miñones M, Yebra-Pimentel E, Jesus Giraldez M. Accuracy and repeatability of a new tono-pachymeter for measuring central corneal thickness. *Eye Contact Lens* 2012;38(3):158–63.
39. Tonnu P-A, Ho T, Sharma K, White E, Bunce C, Garway-Heath D. A comparison of four methods of tonometry: method agreement and interobserver variability. *Br J Ophthalmol* 2005;89(7):847–50.
40. IPQ, Inmetro. Vocabulário Internacional de Metrologia (VIM - 2012) [Internet]. Instituto Português da Qualidade; 2012. Disponível em: http://www.ipq.pt/backfiles/VIM_IPQ_INMETRO_2012.pdf
41. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2009.

42. Afonso A, Nunes C. Estatística e Probabilidades - Aplicações e Soluções em SPSS. 1st ed. Escolar Editora; 2010.
43. Silva-Fortes C. Testes de Diagnóstico e Curvas ROC. Em: Bioestatística e Qualidade na Saúde. Lisboa: Lidel;
44. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J-C, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. BMC Bioinformatics 2011;12(1):77.

8 APÊNDICES

8.1 APÊNDICE I – FOLHA DE REGISTO

Identificação					
Nº Ref <input style="width: 80px;" type="text"/>		M <input type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/> Anos	
Ortoptista _____ (BP / LV)					
OD			OE		
PIO	<input style="width: 30px;" type="text"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/>
	mmHg			mmHg	
ECC	<input style="width: 30px;" type="text"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/>
	µm			µm	
Oftalmologista _____ (AC / JAD / MB)					
<input type="checkbox"/> Hist. Familiar de Glaucoma					
<input type="checkbox"/> <u>Cirurgia Oftalmológica</u>			<input type="checkbox"/> Glaucoma <input type="checkbox"/> Refractiva <input type="checkbox"/> Catarata _____		
<input type="checkbox"/> Realiza terapia anti-glucomatosa					
OD			OE		
<input type="checkbox"/>	Aumento da relação E/D		<input type="checkbox"/>	Aumento da relação E/D	
<input type="checkbox"/>	Não cumpre a regra ISNT		<input type="checkbox"/>	Não cumpre a regra ISNT	
<input type="checkbox"/>	Atrofia peri-papilar		<input type="checkbox"/>	Atrofia peri-papilar	
<input type="checkbox"/>	Palidez papilar		<input type="checkbox"/>	Palidez Papilar	
<input type="checkbox"/>	<i>Notching</i>		<input type="checkbox"/>	<i>Notching</i>	
<input type="checkbox"/>	_____		<input type="checkbox"/>	_____	
<input type="checkbox"/>	SEM GPAA		<input type="checkbox"/>	SEM GPAA	
<input type="checkbox"/>	SUSPEITO DE GPAA		<input type="checkbox"/>	SUSPEITO DE GPAA	
<input type="checkbox"/>	COM GPAA		<input type="checkbox"/>	COM GPAA	
_____/_____/_____					

8.2 APÊNDICE II – CONSENTIMENTO INFORMADO

Mestrado em Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa – Instituto Politécnico de Lisboa

Escola Superior de Saúde – Universidade do Algarve

Bruno Pereira, Ortoptista (Clínica Quadrantes Cascais)

*Avaliação da Tonopaquimetria como exame de rastreio
de Glaucoma Primário de Ângulo Aberto*

Consentimento Informado

O estudo supra-mencionado tem como objectivo avaliar a utilização da tonopaquimetria como exame de rastreio de Glaucoma Primário de Ângulo Aberto, comparativamente com a utilização da tonometria de sopro.

- x Serão recolhidos dados oftalmológicos pelo ortoptista (Pressão intra-ocular e paquimetria) e pelo oftalmologista (avaliação do disco óptico por oftalmoscopia indirecta).
- x O anonimato do participante será sempre protegido e nenhum nome ou outros detalhes identificativos serão divulgados.
- x Toda a informação recolhida será objecto de análise estatística e utilizada em trabalho científico, com eventual publicação em revistas científicas.
- x Este documento será conservado de forma segura pelo investigador e será destruído no final da defesa do projecto de mestrado.
- x A participação no estudo não comporta qualquer custo ou reembolso para o participante.

Depois de ouvir as explicações acima referidas, declaro que aceito participar neste estudo.

(Ass.) _____, ____ / ____ / ____

Ortoptista: _____

8.3 APÊNDICE III – CÓDIGO R PARA O CÁLCULO DA PAUC

```
library(foreign)

dados<-read.table(file="dados.txt",header=T,sep=" ",dec=".",")

str(dados)

library(plyr)

library(pROC)

roc1 <- roc(dados$RAST,
dados$PIOM, percent=TRUE,
# arguments for auc
partial.auc=c(90, 80), partial.auc.correct=TRUE,
partial.auc.focus="sens",xlab="Especificidade (%)",ylab="Sensibilidade (%)",
# arguments for plot
plot=TRUE, auc.polygon=TRUE, max.auc.polygon=TRUE, grid=TRUE,
print.auc=TRUE, show.thres=TRUE,main="pAUC - PIOM")

roc2 <- roc(dados$RAST,
dados$C2, percent=TRUE,
# arguments for auc
partial.auc=c(90, 80), partial.auc.correct=TRUE,
partial.auc.focus="sens",xlab="Especificidade (%)",ylab="Sensibilidade (%)",
# arguments for plot
plot=TRUE, auc.polygon=TRUE, max.auc.polygon=TRUE, grid=TRUE,
print.auc=TRUE, show.thres=TRUE,main="pAUC - PIO_C1")

roc3 <- roc(dados$RAST,
dados$C2, perc3nt=TRUE,
# arguments for auc
```

```

partial.auc=c(90, 80), partial.auc.correct=TRUE,
partial.auc.focus="sens",xlab="Especificidade (%)",ylab="Sensibilidade (%)",
# arguments for plot
plot=TRUE, auc.polygon=TRUE, max.auc.polygon=TRUE, grid=TRUE,
print.auc=TRUE, show.thres=TRUE,main="pAUC - PIO_C3")

roc4 <- roc(dados$RAST,
dados$C4, percent=TRUE,
# arguments for auc
partial.auc=c(90, 80), partial.auc.correct=TRUE,
partial.auc.focus="sens",xlab="Especificidade (%)",ylab="Sensibilidade (%)",
# arguments for plot
plot=TRUE, auc.polygon=TRUE, max.auc.polygon=TRUE, grid=TRUE,
print.auc=TRUE, show.thres=TRUE,main="pAUC - PIO_C4")

roc5 <- roc(dados$RAST,
dados$C5, percent=TRUE,
# arguments for auc
partial.auc=c(90, 80), partial.auc.correct=TRUE,
partial.auc.focus="sens",xlab="Especificidade (%)",ylab="Sensibilidade (%)",
# arguments for plot
plot=TRUE, auc.polygon=TRUE, max.auc.polygon=TRUE, grid=TRUE,
print.auc=TRUE, show.thres=TRUE,main="pAUC - PIO_C5")

roc6 <- roc(dados$RAST,
dados$PCI, percent=TRUE,
# arguments for auc
partial.auc=c(90, 80), partial.auc.correct=TRUE,
partial.auc.focus="sens",xlab="Especificidade (%)",ylab="Sensibilidade (%)",
# arguments for plot
plot=TRUE, auc.polygon=TRUE, max.auc.polygon=TRUE, grid=TRUE,

```

```
print.auc=TRUE, show.thres=TRUE,main="pAUC - PCI")

roc7 <- roc(dados$RAST,
dados$PIOM, percent=TRUE,
# arguments for auc
partial.auc=c(90, 80), partial.auc.correct=TRUE,
partial.auc.focus="sens",xlab="Especificidade (%)",ylab="Sensibilidade (%)",
# arguments for plot
plot=TRUE, auc.polygon=TRUE, max.auc.polygon=TRUE, grid=TRUE,
print.auc=TRUE, show.thres=TRUE,main="pAUC - PIOM")
```