



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

SÁVIO LIMA SODRÉ

CUSTOS E BENEFÍCIOS DO COMPARTILHAMENTO DO BEVACIZUMABE PARA
O TRATAMENTO DAS DOENÇAS VASCULARES RETINIANAS

CAMPINAS

2019

SÁVIO LIMA SODRÉ

CUSTOS E BENEFÍCIOS DO COMPARTILHAMENTO DO BEVACIZUMABE PARA
O TRATAMENTO DAS DOENÇAS VASCULARES RETINIANAS

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos
para a obtenção do título de Mestre em Ciências, área de concentração
Oftalmologia.

ORIENTADOR: PROF. DR. JOSE PAULO CABRAL DE VASCONCELLOS

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO
ALUNO SÁVIO LIMA SODRÉ E ORIENTADO PELO
PROF. DR. JOSE PAULO CABRAL DE VASCONCELLOS

CAMPINAS

2019

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

So17c Sodré, Sávio Lima, 1982-
Custos e benefícios do compartilhamento do bevacizumabe para o tratamento das doenas vasculares retinianas / Sávio Lima Sodré. – Campinas, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: Jose Paulo Cabral de Vasconcellos.
Dissertaao (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Bevacizumab. 2. Doenas retinianas. 3. Economia. I. Vasconcellos, Jose Paulo Cabral, 1963-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informaoes para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Costs and benefits of bevacizumab vial sharing for the treatment of retinal diseases

Palavras-chave em inglês:

Bevacizumab

Retinal diseases

Economics

rea de concentraao: Oftalmologia

Titulaao: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Jose Paulo Cabral de Vasconcellos [Orientador]

José Augusto Cardillo

Elizabeth João Pavin

Data de defesa: 04-12-2019

Programa de P s-Graduaao: Ciências Médicas

Identificaao e informaoes acad micas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-7278-5260>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/0491641859185425>

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

SÁVIO LIMA SODRÉ

ORIENTADOR: PROF. DR. JOSE PAULO CABRAL DE VASCONCELLOS

MEMBROS:

1. PROF. DR. JOSE PAULO CABRAL DE VASCONCELLOS

2. PROF. DR. JOSÉ AUGUSTO CARDILLO

3. PROFA. DRA. ELISABETH JOÃO PAVIN

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

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data da Defesa: 04/12/2019

“O grande segredo para a plenitude é muito simples: compartilhar”

Sócrates

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço ao meu orientador prof. dr. José Paulo Cabral de Vasconcellos, por todo empenho para o desenvolvimento deste projeto.

Agradeço ainda aos professores Carlos Eduardo Leite Arieta e Mauricio Abujamra Nascimento pelas sugestões apresentadas para melhoria deste estudo.

Agradeço, igualmente, a todos os funcionários da Farmácia da Oncologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP, pela disponibilidade e atenção fundamentais no levantamento dos dados utilizados nesta pesquisa.

Agradeço aos meus colegas do *fellow* de retina: Italo Antunes França Barbosa, Israel Emiliano Pacheco, Felipe de Queiroz Tavares Ferreira, Milton Agrizzi David, pelo indispensável apoio e importantes contribuições no desenvolvimento deste projeto.

Agradeço, em especial, aos meus pais e minha irmã pelo apoio incondicional, e ainda a Flávia Augusta Donini, minha noiva, pela paciência e dedicação em todas as etapas percorridas.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A terapia antiangiogênica tem se mostrado uma importante ferramenta terapêutica para muitas doenças vasculares da retina; no entanto, sua disponibilidade é limitada em países em desenvolvimento. Este estudo procurou descrever o processo de compartilhamento do frasco de bevacizumabe e avaliar o impacto desse sistema de fracionamento nos custos incorridos em um hospital público brasileiro. **MÉTODO:** Este estudo retrospectivo comparou o número e os custos de injeções antiangiogênicas intravítreas aprovadas por ordem judicial no primeiro ano do estudo (2015) com o número e os custos das injeções de bevacizumabe fornecidas pelo uso do compartilhamento de frascos no segundo ano do estudo (2016). O compartilhamento de frascos consiste no processo tradicional usado para fracionar o bevacizumabe; neste caso, no entanto, as amostras de droga utilizadas foram o volume residual da preparação de bevacizumabe para pacientes oncológicos. O hospital aderiu às diretrizes, sobre o compartilhamento, estabelecidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **RESULTADOS:** No primeiro ano do estudo e utilizando medicação obtida através de ordens judiciais, 550 injeções intravítreas foram realizadas no centro de atendimento ambulatorial de oftalmologia. Com base nas tabelas de preços locais, o custo total da medicação era de R \$ 1.036.056,25 (US \$ 267.546,58) e o custo médio de cada aplicação era de R \$ 1.883,74 (US \$ 486,45). No segundo ano do estudo, 1.081 aplicações intravítreas foram realizadas no mesmo hospital usando doses obtidas através do compartilhamento do frasco de bevacizumabe. O custo total foi de R \$ 21.942,49 (US \$ 5.663,30) e o custo unitário foi de R \$ 20,30, ou US \$ 5,23 (uma economia de 97,88%). **CONCLUSÃO:** Este estudo constatou que o compartilhamento de frasco de bevacizumab levou a uma redução significativa nos custos de saúde pública associados ao tratamento antiangiogênico e aumentou a disponibilidade do medicamento para pacientes de saúde pública. Esses resultados podem ser extrapolados para outros tipos de medicamentos e sistemas de saúde.

Palavras-chave: Bevacizumab; Doenças Retinianas; Economia.

ABSTRACT

BACKGROUND: Antiangiogenic therapy has proved to be an important therapeutic tool for many retinal vascular diseases; however, its availability is limited in developing countries. This study sought to describe the bevacizumab vial sharing process and to evaluate the impact of this repackaging system on the costs incurred in a Brazilian public hospital. **METHOD:** This retrospective study compared the number and costs of intravitreal antiangiogenic injections approved via court order in the first year of the study (2015) to the number and costs of the bevacizumab injections provided through the use of vial sharing in the second year of the study (2016). Vial sharing consists of the traditional process used to repackage bevacizumab; in this case, however, the drug samples used were the residual volume from the preparation of bevacizumab for oncology patients. The hospital adhered to the guidelines established by the Brazilian Health Surveillance Agency (ANVISA). **RESULTS:** In the first year of the study and using medication obtained through court orders, 550 intravitreal injections were performed in the ophthalmology ambulatory care center. Based on local pricing tables, the total cost of the medication was BRL\$1,036,056.25 (USD\$267,546.58), and the average cost of each application was BRL\$1,883.74 (USD\$486.45). In the second year of the study, 1081 intravitreal applications were performed at the same hospital using doses obtained through bevacizumab vial sharing. The total cost was BRL\$21,942.49 (USD\$5,663.30) and the per-unit cost was BRL\$20.30, or USD\$5.23 (a savings of 97.88%). **CONCLUSION:** This study found that bevacizumab vial sharing led to a significant reduction in public health care costs associated with antiangiogenic treatment and increased the availability of the drug to public health care patients. These results can be extrapolated to other types of drugs and health care systems.

Keywords: Bevacizumab; Retinal Diseases; Economics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Olho Humano.....	16
Figura 2. Camadas da retina.....	17
Figura 3. Vascularização da Retina.....	20
Figura 4. Drusas Moles e Coalescentes.....	32
Figura 5. Hemorragia Sub-retiniana.....	33
Figura 6. Edema Macular Diabético.....	44
Figura 7. Grande Área de Neovascularização na RDP.....	45
Figura 8. Classificação Internacional da Retinopatia Diabética.....	46
Figura 9. Classificação Internacional de Edema Macular Diabético.....	47
Figura 10. Aspecto da Retina após a Panfotocoagulação.....	52
Figura 11. Oclusão de veia central da retina.....	54
Figura 12. Oclusão de ramo de veia central da retina.....	55

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Custo total e por unidade de acordo com o governo avaliado de agosto 2015 a junho de 2016.....	75
TABELA 2 - Economia se o tratamento tivesse sido realizado nos dois anos do estudo.....	76

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	14
2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	14
3 REVISÃO DE LITERATURA	15
3.1 ANATOMIA.....	15
3.2 ANGIOGÊNESE	21
3.3 ANTIANGIOGÊNICOS	26
3.4 DOENÇAS VASCULARES INTRAOCULARES	29
3.5 ANÁLISE COMPARATIVA DO BEVACIZUMABE	64
3.6 ANÁLISE DO FRACIONAMENTO	66
4 JUSTIFICATIVA	69
5 METODOLOGIA	70
5.1 DESENHO DO ESTUDO	70
5.2 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	70
5.3 SUJEITOS DO ESTUDO.....	70
5.4 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO	72
5.5 COMPARTILHAMENTO DO BEVACIZUMABE	73
5.6 APLICAÇÃO INTRAVÍTREA DE ANTIANGIOGÊNICOS.....	74
6 RESULTADOS	75
7 DISCUSSÃO	78
8 CONCLUSÃO	84
REFERÊNCIAS	85
ANEXOS	95
ANEXO 1. PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	95
ANEXO 2. ARTIGO SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO.....	99

1 INTRODUÇÃO

Desde que foram introduzidas no mercado, as drogas anti-fator de crescimento vascular endotelial (anti-VEGF), também conhecidas como antiangiogênicas, tornaram-se amplamente usadas como o tratamento de escolha para doenças retinianas, como edema macular diabético e a degeneração macular relacionada à idade forma exsudativa, ambas consideradas importantes causas de cegueira.^{1,2} No Brasil, três antiangiogênicos estão disponíveis para o tratamento de doenças vasculares da retina: ranibizumabe (Lucentis®), aflibercepte (Eylia®) e bevacizumabe (Avastin®), o último dos quais é usado fora da bula ou *off label* em oftalmologia.³

Na América Latina, existem muitos obstáculos para se obter a terapia anti-VEGF. Essas barreiras incluem o alto custo dos fármacos, a recusa tanto por parte dos provedores de saúde públicos e privados em cobrir esses medicamentos e o acesso limitado dos pacientes aos especialistas em retina.⁴

Segundo dados de 2013 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 27,9% da população brasileira é coberta por um plano de saúde privado; a grande maioria da população conta apenas com o Sistema Único de Saúde (SUS) para seu atendimento médico.⁵ Mesmo em regiões onde o tratamento do SUS ou de planos privados de saúde está disponível, o acesso à medicação é dificultado pela burocracia. Os pacientes - particularmente aqueles com mobilidade limitada ou sem acesso a transporte confiável - tendem a desistir de tentar obter terapia anti-VEGF ou, quando finalmente conseguem receber, não estão mais dentro de sua janela terapêutica. Também não pode ser esquecido que em algumas regiões do país a medicação antiangiogênica só é disponibilizada para os pacientes através de impetração judicial, o que certamente aumenta a demora no recebimento da medicação. Essas situações refletem a importância do melhor acesso a intervenções rápidas e eficazes.⁴

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado originalmente desenvolvido e aprovado para o tratamento do câncer colorretal⁶. Ele não foi aprovado para uso intravítreo por agências de saúde brasileiras; entretanto, após cuidadosa análise das evidências disponíveis, que demonstraram sua segurança e eficácia em índices comparáveis aos de outros agentes anti-VEGF,⁷⁻¹² o Ministério da Saúde do Brasil emitiu parecer oficial recomendando esse uso.¹³⁻¹⁵

Além das semelhanças entre a eficácia do bevacizumab em relação a outros fármacos anti-VEGF, contra algumas doenças vasculares da retina, uma vantagem importante é o menor custo da terapia.^{1-3,7} O custo por paciente do bevacizumabe pode ser de quatro a quarenta vezes menor, dependendo das dosagens em que o bevacizumabe é fracionado.⁸⁻¹² O custo-efetividade fornecida aos pacientes também tem sido comprovado como sendo maior do que a fornecida pelo ranibizumabe ou aflibercepte.¹²

O bevacizumabe vem sendo reembalado para injeção intravítrea através do fracionamento do fármaco em frascos menores para serem utilizados por múltiplos pacientes, na tentativa de reduzir o custo do tratamento, respeitando as diretrizes estabelecidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)¹⁶.

Apesar dos esforços dos serviços de saúde para reduzir a quantidade de medicamentos desperdiçados, os resíduos não podem ser completamente evitados, pois apesar do volume dos frascos ser constante, as doses de bevacizumabe, por paciente, dependem do peso do mesmo.⁶ No caso do bevacizumabe, o compartilhamento consiste no mesmo processo de fracionamento descrito e regulamentado pela ANVISA¹⁶, embora a origem da medicação utilizada seria do volume excedente do bevacizumabe destinado aos pacientes oncológicos. Essas quantidades que seriam desperdasas são reembaladas para uso intravítreo na tentativa de reduzir custos, aumentar a disponibilidade de antiangiogênicos para tratamento oftalmológico, fornecer aos pacientes o mesmo nível de cuidado, reduzindo o desperdício e gerando economia ao sistema público de saúde, além do consequente aumento do número de pacientes beneficiados com o respectivo tratamento.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Calcular a redução nos custos da terapia com antiangiogênico intravítreo, disponibilizada através do compartilhamento.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Demonstrar um modelo de compartilhamento de bevacizumabe como uma opção viável e mais eficaz para sistemas de saúde pública, no tratamento de doenças da retina como doença macular relacionada a idade, edema macular diabético, e oclusões venosas da retina
- Comparar os custos diretos dos antiangiogênicos, utilizados no ambulatório de oftalmologia do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), antes da implantação desse sistema de compartilhamento aos custos após sua introdução.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ANATOMIA

Olho, o vocábulo latino *ocŭlus* derivou o termo olho, o conceito referente ao órgão externo da visão.

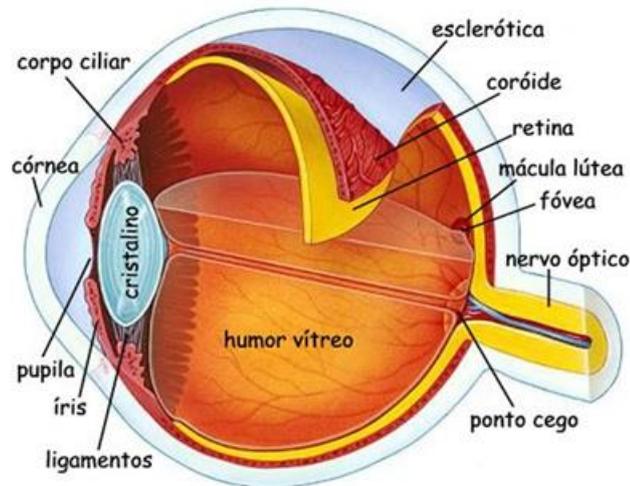
Enquanto órgão, o olho permite detectar a luminosidade e converter as variações desta num impulso nervoso que é interpretado pelo cérebro. Apesar de o seu funcionamento variar de acordo com a espécie, o habitual é que o olho projete as imagens que capta na retina, um tecido que dispõe de células que transformam a luz nos impulsos nervosos que, finalmente, chegam ao cérebro¹⁷.

O olho é um dos órgãos mais complexos do corpo humano. No olho humano, três camadas podem ser distinguidas. A região externa consiste da córnea e da esclera. A córnea refrata e transmite a luz para a lente e a retina e protege o olho contra infecções e danos estruturais nas partes mais profundas. A esclera forma uma camada de tecido conjuntivo que protege o olho das forças internas e externas e mantém sua forma. A córnea e a esclera estão conectadas no limbo. A parte visível da esclera é coberta por uma membrana mucosa transparente, a conjuntiva. A camada média do olho é composta da íris, do corpo ciliar e da coróide. A íris controla o tamanho da pupila e, assim, a quantidade de luz que chega à retina; o corpo ciliar controla a potência e a forma da lente e é o local da produção aquosa; e a coróide é uma camada vascular que fornece oxigênio e nutrientes às camadas retinianas externas. A camada interna do olho é a retina, uma estrutura complexa de neurônios que captura e processa a luz. As três estruturas transparentes envolvidas pelas camadas oculares são chamadas de aquosa, vítrea e lente¹⁸.

O olho também é dividido entre segmento anterior e posterior. O segmento anterior é o espaço delimitado anteriormente pela córnea e posteriormente pelo cristalino. É dividido pela íris em anterior (onde se localiza o ângulo iridocorneano) e posterior (onde ocorre produção do humor aquoso).

O segmento posterior compreende os 2/3 posteriores do olho, delimitado anteriormente pelo cristalino e envolvendo humor vítreo, retina, coróide e nervo óptico, como visto na figura 1¹⁹.

Figura 1 – Olho Humano



Retirada do site : <https://brasilecola.uol.com.br/fisica/defeitos-na-visao-humana.htm>

3.1.1 Retina

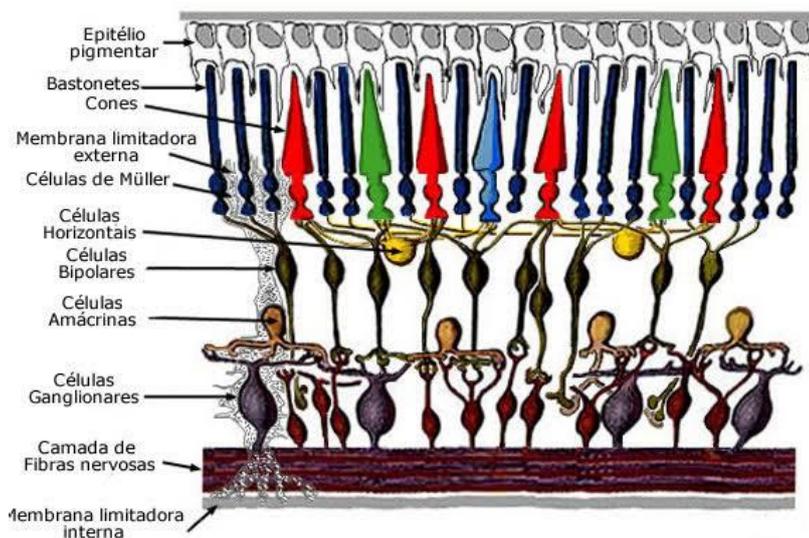
A retina é o tecido que reveste a superfície interna do olho, envolvendo a cavidade vítrea. Durante a embriogênese, a retina vertebral se desenvolve a partir do copo óptico. Este último é formado pela invaginação da vesícula óptica, que é uma consequência do prosencéfalo embrionário. A parede interna do copo óptico (circundando a cavidade vítrea) finalmente se torna a retina neural; a parede externa (circundada pela coróide e pela esclera) torna-se o epitélio pigmentar da retina (EPR)²⁰.

A retina é protegida e mantida na posição apropriada pela esclera e pela córnea circunjacentes. A retina neural consiste em seis classes principais de neurônios: fotorreceptores, células bipolares, células horizontais, células amácrinas e células ganglionares, que captam e processam sinais luminosos, e glia Mülleriana, que atua como a espinha dorsal organizacional da retina neural. As células da retina neural estão dispostas em várias camadas paralelas²¹.

Os núcleos das células fotorreceptoras situam-se na camada nuclear externa, seus segmentos externos estão proximais dos núcleos, próximos ao EPR. Os núcleos da glia Mülleriana, as células bipolares, as células amácrinas e as células horizontais estão localizadas na camada nuclear interna da retina. A camada nuclear interna possui camadas plexiformes em ambos os lados. Na camada plexiforme externa, os

fotorreceptores se conectam com as células bipolares e horizontais, enquanto na camada plexiforme interna, as células bipolares e amácrinas fazem sinapse com as células ganglionares. Os núcleos das células ganglionares estão na camada ganglionar, seus axônios na camada de fibras nervosas. Processos da glia Mülleriana se estendem por toda a retina. Os processos apicais formam a membrana limitante externa, fazendo complexos juncionais entre si e com fotorreceptores. Os pés terminais dos processos vítreos formam a membrana limitante interna. Processos laterais da glia Mülleriana em contato com vasos sanguíneos e neurônios formam sinapses com dendritos dentro das camadas plexiformes e axônios na camada de fibras nervosas, como visto na figura 2²⁰.

FIGURA 2 – Camadas da retina



Retirado do site <https://www.anatomiadocorpo.com/visao/olho-humano-globo-ocular/retina/>

Os olhos da maioria dos vertebrados contêm dois tipos de fotorreceptores: bastonetes e cones. Em humanos, os bastonetes são aproximadamente 20 vezes mais abundantes que os cones. Os fotorreceptores são responsáveis pela

fototransdução, a conversão da luz em um sinal elétrico. Para este propósito, as membranas dos discos do segmento externo dos fotorreceptores contêm pigmentos. Os cones, responsáveis pela visão de cores, possuem pigmentos com picos de absorção nas partes azul, verde ou amarela do espectro. Os pigmentos das hastes têm um pico de absorção na parte azul-esverdeada do espectro. Os bastonetes são ativos com baixos níveis de luz e não estão envolvidos na visão de cores. A densidade de bastonetes e cones varia entre diferentes regiões da retina. Em humanos, cerca de 50% dos cones estão localizados nos 30% centrais do campo visual, correspondendo aproximadamente à mácula. A mácula lútea refere-se a uma área da retina entre as arcadas vasculares temporais contendo pigmento de xantofilas²².

Histologicamente, a mácula tem várias camadas de células ganglionares, enquanto na retina periférica circundante a camada de células ganglionares é apenas uma. A escavação perto do centro da mácula é chamada de fóvea. Essa área da retina é responsável pela visão central aguda e contém a maior concentração de cones no olho. A acuidade visual é mais alta na foveola, o fundo fino e avascular da fóvea, que contém apenas células cônicas densamente carregadas. Devido à alta densidade de células cônicas na foveola, os terminais sinápticos do cone e as células ganglionares às quais se conectam são empurrados para longe de seu centro, resultando em alongamentos entre os núcleos e terminais sinápticos das células cônicas, chamadas fibras de Henle. Ao nível da camada nuclear interna, o foveola rodeia-se de um sistema circular de tubos capilares, as arcadas vasculares. Não há células fotorreceptoras presentes no disco óptico ou cabeça do nervo óptico, onde os axônios das células ganglionares saem do olho para formar o nervo óptico²⁰.

O EPR é uma monocamada de células epiteliais cuboidais intercaladas entre os fotorreceptores e os coriocapilares, como visto na figura 2. O EPR incorpora cerca de 3,5 milhões de células epiteliais dispostas em um padrão hexagonal, com uma densidade que é relativamente uniforme em toda a retina. No lado apical, as células do EPR formam microvilosidades longas que se estendem entre os segmentos externos dos fotorreceptores da haste. Numerosos grânulos de pigmento (melanina e lipofuscina) estão presentes no citoplasma apical das células do EPR. Funções importantes do EPR incluem a manutenção da função fotorreceptora (fagocitose de resíduos de fotorreceptores, regeneração e síntese de pigmentos), adesão retiniana, armazenamento e metabolismo de vitamina A produção de fatores de crescimento

necessários para tecidos próximos e cicatrização após lesão ou cirurgia²³. Além disso, o EPR desempenha um papel importante na função da barreira hemato-retiniana.

A retina recebe seu suprimento sanguíneo de dois sistemas circulatórios: os vasos sanguíneos da retina e da coroide. A circulação da retina supre a retina interna, com exceção da zona foveal avascular. As camadas externas retinianas avasculares recebem seus nutrientes por difusão dos vasos coróides. O coriocapilar é fenestrado, o que permite o vazamento de moléculas para o EPR. Sistemas especializados de transporte no EPR controlam o transporte de fluidos e nutrientes para os fotorreceptores. A função da retina depende de vários fatores, incluindo a região da retina que está sendo iluminada, o comprimento de onda e a intensidade do estímulo luminoso e o estado da adaptação à luz²⁴.

3.1.2 Vascularização da retina

A maior parte da vascularização ocular provém dos vasos coroideanos, que têm origem na artéria oftálmica, sendo esta última o primeiro grande ramo da carótida interna.

A artéria oftálmica apresenta um grande número de variações anatômicas e apresenta as artérias ciliares posteriores e a artéria central da retina como seus ramos.

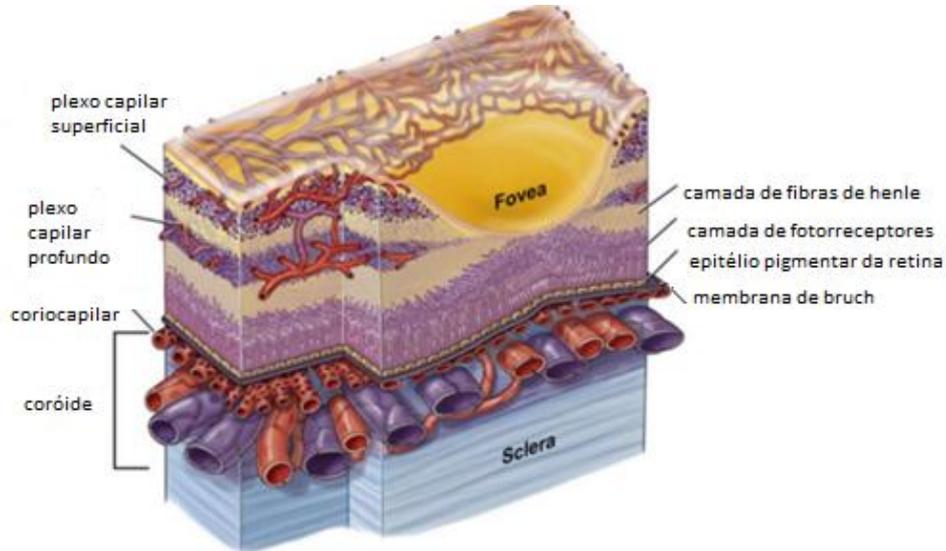
À medida que o desenvolvimento neuronal se processa, a vascularização da retina também se desenvolve, originando 3 plexos vasculares intra-retinianos: - Plexo superficial ou interno na camada de células ganglionares; - Plexo profundo ou externo entre a camada nuclear interna e a camada plexiforme externa; - Capilares radiais peri-papilares localizados superficialmente na camada de fibras nervosas, estendendo-se radialmente a partir da origem do nervo óptico.

O plexo superficial, que se desenvolve na 14^a semana de gestação, estende-se periféricamente ao terço externo, seguindo o gradiente central-periférico de maturação das células ganglionares, e atingindo o seu limite externo por volta da 32^a semana de gestação. A vasculatura imatura do plexo superficial é subsequentemente remodelada, formando árvores vasculares espaçadas, num processo que não se encontra completo ao nascimento.

O plexo profundo inicia o seu desenvolvimento entre a 25-26^a semanas de gestação. Este plexo tem origem no plexo superficial e, iniciando-se na região perifoveal, estende-se periféricamente ao longo de um meridiano horizontal,

semelhante à topografia de maturação dos fotorreceptores, como visto na figura 3; atingindo o limite da retina ao nascimento.

Figura 3 – Vascularização da retina



Retirada do site: <https://www.mivision.com.au/2016/04/optovue-angiovue-with-angioanalytics/>

Os capilares radiais peri-papilares, que se apresentam na 21^a semana de gestação, têm seu desenvolvimento estimulado pelo aumento das necessidades metabólicas das fibras nervosas que rodeiam a papila, cuja demanda torna-se insuficiente pela irrigação isolada dos vasos superficiais.

Apesar da alta atividade metabólica da região foveal, a mesma permanece avascular; e a razão pela qual isto acontece é desconhecida.

3.1.3 Vascularização da coróide

A coroideia origina-se muito cedo no desenvolvimento da camada vascular do mesênquima que circunda a tábua óptica. A coroideia é composta por cinco camadas: membrana de Bruch, coriocalilar, camada vascular (com 2 camadas de vasos) e supracoroideia.

A coriocalilar é formada por um conjunto de capilares fenestrados que se estende anteriormente até à ora serrata e fornece suporte nutricional à retina externa, especialmente aos fotorreceptores.

A camada vascular da coroide localiza-se externamente à coriocalilar e pode ser subdividida numa região externa com grandes vasos (camada de Haller) e uma interna de vasos de tamanho intermédio (camada de Sattler). A vascularização da coroideia é feita essencialmente pelas artérias ciliares curtas e longas posteriores e a drenagem venosa ocorre pelas veias vorticosas que drenam para as veias oftálmicas superior e inferior. As fibras de colagénio tipo I, fibras elásticas, fibroцитos e numerosos melanócitos correspondem ao estroma da coróide²⁵.

3.2 ANGIOGÊNESE

A pesquisa para dissecar os mecanismos moleculares da angiogênese ocular remonta a 1948, quando Michaelson postulou que um fator de crescimento solúvel e difusível era responsável pelo crescimento vascular da retina no desenvolvimento e na doença²⁶⁻²⁷. Essa molécula foi isolada pela primeira vez em 1983 como um potente fator indutor do aumento da permeabilidade vascular, sendo 10.000 vezes mais potente que a histamina. Em 1989, identificou-se seu efeito mitótico sobre células do endotélio vascular e a molécula recebeu o nome de Fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF). Essas duas características (especificidade pelo endotélio vascular e grande potência) fazem do VEGF um fator pró-angiogênico muito importante na patogênese de doenças proliferativas²⁸.

Desde esse descobrimento, nosso conhecimento da neovascularização ocular continua a crescer à medida que novas moléculas são descobertas, novas interações entre as moléculas são elucidadas e nossa compreensão da patogênese das doenças retinianas específicas evolui.

A neovascularização da retina ocorre em doenças como retinopatia diabética (RD), retinopatia da prematuridade (ROP), oclusões vasculares retinianas (OVR) e outras retinopatias, como a doença falciforme. Por outro lado, a neovascularização

coroidal é a marca registrada da degeneração macular relacionada à idade (DMRI) exsudativa ou neovascular (nvDMRI), mas também pode ser encontrada em várias outras condições, como retinocoroidopatias retinianas externas, trauma, miopia, estrias angióides, e distrofias maculares, ou sem qualquer causa identificável (idiopática).

A neovascularização é parte de uma resposta aberrante da cicatrização de feridas, que ocorre em resposta à lesão tecidual contínua que ocorre em doenças como retinopatia diabética, DMRI neovascular, oclusões venosas, todas contribuindo para as principais causas de cegueira nos países desenvolvidos²⁹.

3.2.1 Desenvolvimento vascular retiniano

A vasculogênese é a formação *de novo* dos vasos sanguíneos dos precursores endoteliais. Por outro lado, a angiogênese é o processo pelo qual novos vasos sanguíneos são formados a partir de vasos sanguíneos preexistentes. A angiogênese ocorre primariamente através do fenômeno de brotamento, onde células endoteliais ativadas secretam enzimas proteolíticas que dissolvem a membrana basal ao redor do vaso parental e se alinham para formar um novo broto capilar. Ao curvar e alongar, os brotos formam tubos com lumens, que se anastomosam para formar laços. Células mesenquimais são recrutadas para formar células do músculo liso, ou pericitos, e nova membrana basal é depositada. Mais recentemente tem sido demonstrado que os hemangioblastos migram para a coróide humana durante o desenvolvimento e dão origem aos coriocapilares em um processo chamado hemovasculogênese (sangue, vasos e células sanguíneas se formam simultaneamente a partir de precursores comuns)²⁸.

A vasculatura do olho é completamente formada logo após o nascimento e é normalmente quiescente e não proliferativa em adultos. Um equilíbrio entre influências pró- e antiangiogênicas é necessário para manter a homeostase. A angiogênese aberrante ocorre quando as alterações ambientais resultam na expressão tecidual de moléculas que favorecem o crescimento de novos vasos anormais. Nestas doenças oculares, a angiogênese ocorre desordenadamente e não conforme com a anatomia vascular retiniana habitual, conduzindo a uma doença que ameaça a visão através de hemorragia, exsudação e, por fim, fibrose e morte celular da retina²⁹.

3.2.2 Angiogenese anormal de vasos retinianos

A vascularização retiniana anormal ou patológica geralmente ocorre como uma combinação de dois processos. O primeiro processo envolve lesão vascular e subsequente perda capilar retiniana, resultando em hipóxia tecidual. O segundo processo é caracterizado por um crescimento vascular desregulado dirigido por um estado de hipóxia. Existem vários modelos experimentais que apoiam a ideia de que a hipóxia é o principal estímulo para a angiogênese patológica da retina e que o VEGF parece ser o fator de crescimento cardinal até hoje, mediando a angiogênese da retina. A primeira correlação do VEGF com a angiogênese ocular *in vivo* veio de estudos em olhos de macacos com isquemia experimental da retina após a oclusão da veia a laser, que demonstrou que os níveis de VEGF se correlacionaram com o grau de neovascularização²⁹.

Existem pelo menos 4 isoformas da molécula de VEGF biologicamente ativas em seres humanos, contendo 121, 165, 189 e 206 aminoácidos, e cada uma desempenha um papel diferente no processo de angiogênese. O VEGF165 é a isoforma predominante no olho humano e existem evidências de que seja a isoforma responsável pela neovascularização patológica no olho. No entanto, o VEGF165 não desempenha papel apenas na angiogênese patológica, essa isoforma contém toda a informação necessária para o desenvolvimento e a organização da rede vascular retiniana normal. Por sua vez, as isoformas VEGF189 e VEGF206 não parecem exercer nenhum papel na neovascularização patológica, enquanto o VEGF121 parece ser essencial para o funcionamento normal da vasculatura retiniana.

O VEGF não é a única molécula cuja expressão está aumentada na angiogênese patológica, embora pareça ser a principal. Outras moléculas, como o fator de crescimento de fibroblasto (“basic fibroblast growth factor”, bFGF), as angiopoetinas, o fator derivado do epitélio pigmentado (“pigment epithelium-derived factor”, PEDF) e os fatores de adesão relacionados à matriz extracelular também exercem um papel importante no balanço entre fatores pró- e antiangiogênicos³⁰.

O papel do fator de crescimento de fibroblasto (bFGF) na neovascularização ocular ainda não está bem estabelecido; porém, os níveis de bFGF encontram-se aumentados em membranas neovasculares sub-retinianas retiradas cirurgicamente, e em neovascularização de coróide induzida por laser. As angiopoetinas são fatores de maturação e estabilização de neovasos e são altamente específicas para o

endotélio vascular, assim como o VEGF. A angiopoetina 1 promove maturação dos neovasos induzidos pelo VEGF, enquanto a angiopoetina 2 aumenta a neovascularização estimulada pelo VEGF. Ambas angiopoetinas 1 e 2 estão presentes em membranas neovasculares. O fator derivado do epitélio pigmentado (PEDF) é um fator neurotrófico de fotorreceptores e inibidor da angiogênese, produzido em grande quantidade pelo EPR. O PEDF age inibindo a migração endotelial e induzindo apoptose das células endoteliais neoformadas. Interessantemente, e ao contrário do VEGF, sua expressão é estimulada pela maior tensão local de oxigênio e inibida pela hipóxia, e por isso supõe-se que o PEDF possa ser um antagonista natural do VEGF. Acredita-se, inclusive, que a ausência de vasos na córnea e no vítreo seja devida a grande quantidade de PEDF encontrada nessas estruturas. A invasão e migração de células endoteliais através da matriz extracelular durante a angiogênese são moduladas pelas integrinas, uma família de moléculas de adesão celular. As integrinas facilitam a migração através da interação com moléculas da matriz extracelular³⁰⁻³¹.

3.2.3 Angiogênese dos vasos da coróide

A neovascularização da coróide (NVC) denota o crescimento de novos vasos sanguíneos que se originam dos coriocapilares no epitélio pigmentar sub-retiniano (sub-EPR) ou espaço sub-retiniano. Uma condição *sine qua non* para o desenvolvimento da NVC é a ruptura da membrana de bruch (MB), que pode ocorrer com inflamação prolongada (nvDMRI), retinocoroidopatias retinianas externas, etiologias infecciosas), trauma (ruptura coroidal, miopia, iatrogênica), MB defeituosa doença sistêmica (estrias angióides) ou sem causa identificável (idiopática)³².

Clinicamente, a lesão da membrana de bruch pode ser visível à oftalmoscopia como alterações pigmentares, atrofia do epitélio pigmentado da retina (EPR), roturas traumáticas da coróide, estrias angióides e degeneração miópica. As boas condições das células do EPR, da membrana de Bruch e da coriocapilar são fundamentais para a homeostase e sobrevivência desse complexo, e a destruição de qualquer uma dessas camadas retinianas cursa, invariavelmente, com atrofia das outras duas²⁸.

O desenvolvimento do modelo de NVC induzido por laser originalmente descrito por Ryan teve um impacto significativo em nossa compreensão dos eventos moleculares envolvidos na angiogênese coroidal e se tornou o modelo mais

amplamente usado na pesquisa da DMRI neovascular. Embora este modelo não recapitule totalmente as etapas da DMRI neovascular, ele tem sido amplamente utilizado nos testes pré-clínicos de vários fármacos antiangiogênicos. Além disso, a extração cirúrgica de membranas neovasculares coroidais de pacientes com nvDMRI e seu exame histopatológico subsequente aumentaram nossa compreensão sobre as vias complexas que levam à NVC em nvDMRI.

A incidência e a progressão de quase todos os aspectos da DMRI, incluindo a NVC, relacionam-se à idade. A lipofuscina, um subproduto da digestão do fotorreceptor no segmento externo pelos lisossomos, aumenta com a idade no EPR à medida que a atividade lisossomal diminui no EPR com o envelhecimento. Acredita-se que o acúmulo progressivo de lipofuscina resulte em perturbação da função do EPR. Células de EPR envelhecidas podem diminuir a produção de moléculas angiogênicas, como PEDF, uma vez que a passagem sucessiva de células EPR cultivadas resulta em menor produção de PEDF³².

3.2.4 Ruptura enzimática e mecânica da membrana de Bruch

Na neovascularização da coróide (NVC), as células endoteliais ativadas migram através da membrana de Bruch; esse processo ocorre pela degradação de uma membrana de Bruch intacta ou pelo crescimento através da quebra de membrana de Bruch existente.

A membrana de Bruch pode ser rompida quando o equilíbrio entre as enzimas proteolíticas, como as MMPs (metaloproteinase da matriz) e seus inibidores, os inibidores teciduais das metaloproteinases (TIMPs), favorece um ambiente proteolítico. Assim, a proteólise da membrana de Bruch pode resultar potencialmente da redução da expressão de TIMPs ou aumento da expressão de MMPs. As MMPs também desempenham um papel importante na degradação da matriz extracelular no bordo de ataque das frondes neovasculares³³.

Na DMRI, que é a principal causa de neovascularização sub-retiniana, existem evidências de que o envelhecimento diminui a capacidade do EPR de reciclar metabólitos resultantes do processo visual, que ocorre nos fotorreceptores, e esses metabólitos se acumulam no espaço sub-retiniano. Além disso, o envelhecimento também promove acúmulo de lipídios na membrana de Bruch, tornando-a mais espessa e diminuindo a capacidade de difusão do oxigênio. As células do EPR, que

normalmente são bastante permeáveis ao oxigênio devido à produção local do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), tornam-se menos permeáveis devido aos fatores mencionados acima, o que resulta numa menor capacidade de difusão de oxigênio e VEGF, levando a hipóxia dos fotorreceptores e atrofia da coriocalilar.

A secreção do VEGF é polarizada nas células do EPR: em condições normais, a secreção da porção basal é 2 a 7 vezes maior que a da porção apical, e sob hipóxia essa razão é muito maior. A expressão de receptores de VEGF também é maior no endotélio da coriocalilar que está voltado para o EPR, demonstrando indiretamente a importância do VEGF na manutenção da integridade da coriocalilar²⁸.

Ratos transgênicos com uma membrana de Bruch intacta que superexpressam o VEGF em fotorreceptores desenvolve neovascularização sub-retiniana; no entanto, os vasos sub-retinianos se estendem dos vasos retinianos e não da vasculatura coroidal. Em contraste, os camundongos transgênicos que superexpressam o VEGF nas células do EPR mostra NVC intracoroidal. Esses achados suportam a noção de que a NVC requer tanto a expressão de um fator angiogênico quanto uma ruptura na membrana de Bruch (por proteólise, ruptura física ou ruptura preexistente). Os macrófagos são uma fonte alternativa de enzimas (como as MMPs) que podem causar ruptura focal da membrana de Bruch. Estudos histopatológicos revelam que os macrófagos acumulam segmentos próximos da membrana de Bruch. Em pacientes com DMRI, o EPR apresenta aumento da expressão de MCP-1, um fator crítico para o recrutamento de macrófagos. Macrófagos na coróide podem subsequentemente degradar a membrana de Bruch, formando assim uma passagem que pode ser usada por células endoteliais coroidais ativadas para ganhar acesso ao espaço sub-EPR³⁴

3.3 ANTIANGIOGÊNICOS

Diante do desafio do tratamento do câncer colorretal metastático, o desenvolvimento tecnológico da medicina e indústria farmacêutica culminou com a descoberta de fármacos derivados da biotecnologia: os anticorpos monoclonais (AM). Os AM são imunoproteínas que reconhecem e ligam-se a antígenos tumorais específicos (alvos), e desencadeiam respostas imunológicas, conseguindo poupar células normais, provocando, assim, efeitos menos tóxicos que a quimioterapia tradicional.

Com o desenvolvimento da biologia celular e molecular, foi possível desenvolver anticorpos monoclonais humanizados que inibem seletivamente a proteína Vascular Endotelial Growth Factor (VEGF), impedindo que a mesma se ligue ao receptor de VEGF³⁵.

Apesar dos agentes anti VEGF's terem sido inicialmente desenvolvidos para tratamento do câncer colorretal metastático, a descoberta de agentes anti-VEGF revolucionou o tratamento das doenças vasculares retinianas que ameaçam a visão, como a degeneração macular relacionada à idade, oclusão da veia retiniana, edema macular diabético e retinopatia diabética proliferativa.

Existem 4 agentes anti-VEGF que são aprovados ou de uso comum em oftalmologia, nomeadamente pegaptanib (Macugen®, Pfizer), ranibizumab (Lucentis®, Novartis), aflibercepte ou VEGF Trap-Eye (EYLEA®, Bayer) e bevacizumabe (Avastin®, Roche)³⁶.

3.3.1 Pegaptanibe

O pegaptanibe é um aptâmero oligonucleotídeo com peso de 50 kDa. Aptâmeros são moléculas de DNA ou RNA que agem como anticorpos. O pegaptanib é um aptâmero de RNA específico que se liga aos VEGF's maiores que 165 aminoácidos, não se ligando, portanto, a isoforma VEGF161, nem a seus produtos proteolíticos biologicamente ativos. Desta forma o Macugen bloquearia somente a isoforma VEGF165 e outras isoformas maiores, relacionadas ao processo de angiogênese patológico³⁷.

O Macugen®, em 2004, foi o primeiro agente anti-VEGF a ser aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) para o tratamento da DMRI neovascular. Após a liberação de novos agentes anti-VEGF, houve declínio do seu uso³⁶.

3.3.2 Ranibizumabe

O ranibizumabe é um fragmento Fab (fragmento ligante de antígeno) de um anticorpo monoclonal humanizado, apresentando um peso de 48kDa, que inibe todas as isoformas humanas do VEGF-A, bem como os produtos proteolíticos biologicamente ativos; sendo projetado para tratamento da DMRI exsudativa. Considerando seu menor tamanho e peso em relação a um anticorpo completo,

apresenta maior penetração em tecidos mais profundos, tornando-se mais eficaz contra membranas neovasculares abaixo da altura do EPR.

Em junho de 2006, a FDA aprovou o Lucentis® para o tratamento de pacientes com DMRI neovascular. O Lucentis é administrado como uma injeção intravítrea com intervalo de 4 semanas³⁸

3.3.3 Bevacizumabe

O bevacizumabe (Avastin®, Genentech), é um anticorpo monoclonal humanizado completo, com dois domínios de ligação (diferente do ranibizumabe que só possui um), com 149kDa, dirigido contra todas as isoformas do VEGF-A. Aprovado pela FDA para o tratamento do câncer colorretal metastático em 2004. O Lucentis® está relacionado ao Avastin®, pois é derivado do fragmento de ligação ao antígeno (fragmento Fab) do bevacizumab e ambos ligam todas as isoformas do VEGF-A.

O uso fora da bula do Avastim® no tratamento das doenças neovasculares intraoculares ainda gera debate sobre os possíveis efeitos colaterais sistêmicos.

Durante a avaliação da segurança em estudos iniciais do uso do bevacizumabe para tratamento de câncer de colon, foi verificada a presença de efeitos colaterais significativos, incluindo aumentos da pressão arterial e duplicação de eventos tromboembólicos, incluindo infarto do miocárdio e acidentes vasculares encefálicos. Ao se analisar a incidência de tais complicações fica visível que as mesmas foram baseadas na administração sistêmica de doses muito maiores, com intervalo quinzenal por um ou mais anos.

O uso do bevacizumabe na oftalmologia, por via intravítrea, com dose substancialmente menor e intervalo mínimo mensal, resultaria em níveis de pico sistêmicos significativamente menores, induzindo assim menos efeitos colaterais relevantes. Considerando também que o risco avaliado de tromboembolismo com o tratamento de avastim foi baseado em uma população com câncer, com quimioterapia concomitante, com claro risco aumentado para tais eventos³⁹.

Um aumento nos eventos tromboembólicos não foi significamente comprovado através de estudos até o momento; no entanto, mais estudos são necessários para fornecer dados mais conclusivos sobre a segurança e eficácia do Avastin®⁴⁰.

3.3.4 Aflibercepte

O VEGF-Trap Eye é uma proteína de fusão, totalmente humana, que se combina com componentes da matriz extracelular dos receptores 1 e 2 do VEGF, que se ligam a todas as formas de VEGFA juntamente com Fator de Crescimento Placentário. Dados experimentais mostraram que o VEGF-Trap penetra em todas as camadas da retina com uma afinidade 200x maior que a do ranibizumabe. O VEGF-Trap foi avaliado em ensaios clínicos fase 1 e 2, e atualmente encontra-se em fase 3. Os estudos fase 1 e 2 mostraram segurança e uma melhora anatômica e funcional, especialmente nas doses de 0.5 e 2mg³⁷.

O Aflibercepte, desenvolvido por pesquisadores do Johns Hopkins Wilmer Eye Institute, demonstrou bloquear a neovascularização da coróide nas retinas de camundongos.

Estudos identificaram uma forma de inibir a via induzida por VEGF através da administração de receptores dissimulados. Isto evita que o VEGF se ligue aos seus receptores normais de tirosina quinase e é potencialmente uma das formas mais eficazes de bloquear a angiogênese. Produtos proteicos que se fundem com alta afinidade e têm meia-vida in vivo prolongada são essenciais para interromper a junção do ligante⁴⁰.

3.4 DOENÇAS VASCULARES INTRAOCULARES

Doença macular relacionada à idade (DMRI), a retinopatia diabética (RD), e oclusão venosa da retina (OVR) são os principais exemplos de doenças vasculares intra-oculares em que uma combinação de fatores de predisposição - como a idade, o genótipo, insultos ambientais - e doença sistêmica subjacente, interagem para danos dos leitos vasculares que suprem a retina. As consequências dessas alterações podem incluir: atrofia, neovascularização, edema, hemorragia e fibrose. As doenças vasculares intra-oculares além de corresponderem a um desafio terapêutico, são um importante problema de saúde pública. A Organização Mundial de Saúde identificou DMRI e RD como doenças oculares prioritárias no que diz respeito à prevenção da cegueira e deficiência visual em países industrializados. As doenças vasculares intra-oculares podem ser divididas em 3 grupos, com base na patologia vascular observada: a neovascularização da retina, do disco e da íris são principalmente

associadas à proliferação; o edema macular resulta principalmente da permeabilidade vascular anormal, enquanto a neovascularização coroidal (e seus subtipos intraretinais) é uma combinação do prejuízo de proliferação e permeabilidade²⁹.

3.4.1 Doença macular relacionada à idade

- CARACTERÍSTICA

A DMRI representa um grupo de doenças vasculares hereditárias que dividem características entre si, dentre as quais são a idade (geralmente acima de 50 anos), história familiar, presença de drusas (depósitos de materiais amarelo-acinzentado na membrana de Bruch), degeneração crônica e progressiva dos fotorreceptores, do Epitélio pigmentar da retina (EPR) e dos coriocapilares da mácula.

Essas patologias podem levar ao prejuízo da função visual, como: o da acuidade visual, campo visual central, do contraste e visão de cores⁴¹.

A degeneração macular relacionada à idade tem um fundo genético complexo com fenótipos semelhantes. Muitas associações genéticas foram identificadas, algumas são protetoras, algumas estão associadas à progressão da doença, e outras foram relatadas e ainda não confirmadas e requerem investigação adicional.

Muitos estudos identificaram uma forte associação do polimorfismo Y402H do fator H do complemento (CFH) com um maior risco de DMRI.

O produto do gene CFH está envolvido na regulação do sistema do complemento através da ligação ao fator C3b. Este fator específico do complemento representa um regulador chave do sistema imune inato (em oposição ao sistema imune adaptativo). Uma alteração da regulação que ocorre como resultado da modificação no sítio C3b leva a uma regulação defeituosa da via alternativa do complemento e resulta em uma regulação positiva da inflamação para as células do hospedeiro que são mediadas pelo ataque da membrana.

Inúmeros outros genes foram identificados, como os genes ARMS2 / HtrA1; como fortemente associados à DMRI. O mecanismo exato que explica essa associação não foi claramente determinado⁴².

- EPIDEMIOLOGIA

Degeneração macular relacionada à idade é responsável por 8,7% toda a cegueira em todo o mundo e é a causa mais comum de cegueira em países desenvolvidos, particularmente em pessoas com mais de 60 anos. O aumento importante de sua prevalência está diretamente associada com o envelhecimento exponencial da população. O número projetado de pessoas com a doença é de cerca de 196 milhões em 2020, aumentando para 288 milhões em 2040⁴³.

Apesar da sua importância, não há estatística oficial de DMRI no Brasil. Em uma meta-análise global recente, incluindo 149 estudos, apenas 39 utilizaram protocolos internacionais de triagem e imagem e foram considerados confiáveis. Nessa meta-análise, apenas um era da América Latina. Esse estudo, realizado em Londrina, Brasil, indica uma prevalência de 15,1% de DMRI nessa população acima de 60 anos⁴⁴.

Analisando dados americanos, aproximadamente 11 milhões de pessoas são afetadas pela DMRI, apenas nos Estados Unidos da América (EUA), com uma prevalência global de 170 milhões. A DMRI é, portanto, a principal causa de deficiência visual no mundo industrializado e a terceira causa mundial⁴³.

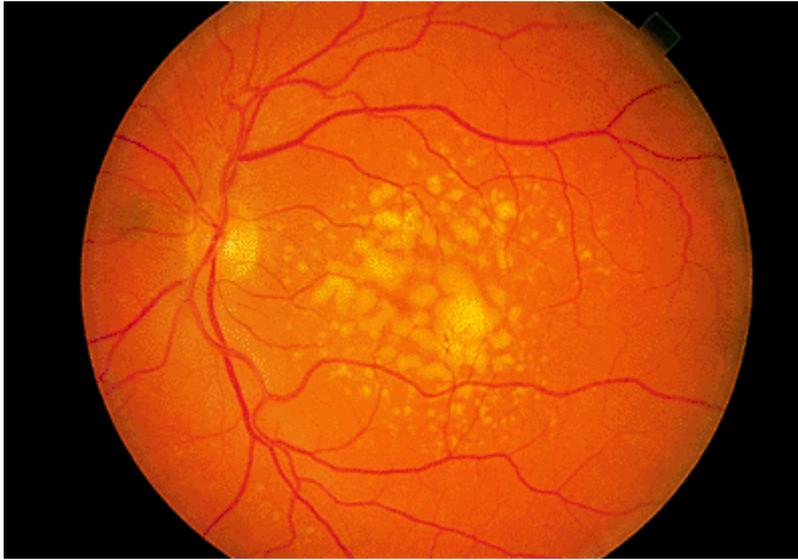
Nos EUA, a prevalência de DMRI é semelhante à de todos os cânceres invasivos combinados e mais que o dobro da prevalência da doença de Alzheimer. Essa alta prevalência leva a um custo de assistência médica anual de US \$ 4,6 bilhões apenas nos EUA. À medida que o envelhecimento da população aumenta, espera-se que este gasto aumente progressivamente⁴⁵.

- APRESENTAÇÃO CLÍNICA

- DMRI seca

O grande marco inicial da DMRI seca é o espessamento da membrana de Bruch causada pela drusa, que é caracterizada pelo acúmulo de lipídios e proteínas que levam à formação de depósitos abaixo do EPR. As drusas podem ser duras ou moles, ou podem coalescer, como demonstrado na figura 4. Acredita-se que o acúmulo de lipídios interfere primariamente no efluente líquido do EPR, levando ao seu estresse.

Figura 4 – Drusas moles e coalescentes



Retirada do site : <https://www.cohroftalmologia.com.br/exames/doencas-oculares/dmri>

Como resultado da diminuição do fluxo de nutrientes através da membrana de Bruch e do deslocamento físico causado por drusas, é possível observar áreas de hipopigmentação na mácula. Áreas hiperpigmentadas são frequentemente localizadas adjacentes a regiões hipopigmentadas, e têm sido propostas como sendo devido à proliferação de células EPR secundária a perda celular desse mesmo tecido. Em última análise, podem ocorrer áreas de perda de células do EPR de forma contígua e bem delimitada, e são classificadas como atrofia geográfica.

A forma “seca” ou atrófica é a mais prevalente e é caracterizada por disfunção progressiva lenta do epitélio pigmentar da retina, perda de fotorreceptores e degeneração da retina⁴⁶.

- DMRI exsudativa

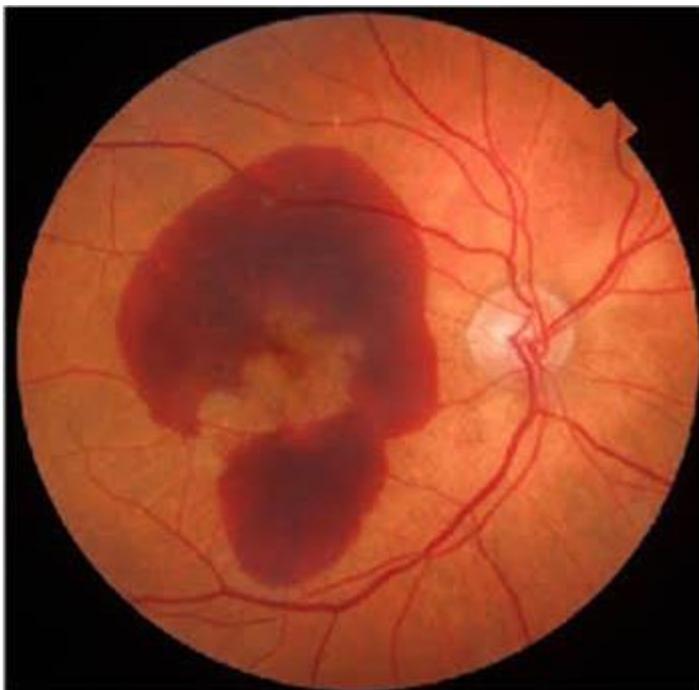
A forma “úmida”, também conhecida como neovascular ou exsudativa, é menos freqüente, porém, é responsável por 90% dos casos de cegueira aguda associada à DMRI. É caracterizada por neovascularização coroidal (NVC) com infiltração intra-

retiniana ou sub-retiniana, hemorragia e descolamentos de EPR. Ambas as formas não são mutuamente exclusivas e podem coexistir⁴⁷.

A DMRI neovascular é caracterizada pela angiografia como lesões clássicas e ocultas; sendo também classificadas pela proporção da associação dessas duas como predominantemente clássicas, minimamente clássicas ou mistas.

Também podem estar presentes o descolamento seroso e ou hemorrágico da retina neurosensorial (figura 5) ou do EPR; assim como a cicatriz disciforme.

Figura 5 – Descolamento hemorrágico da retina neurosensorial



Retirada do site: <http://www.hojf.com.br/2017/index.php/especialidades/retina-clinica-e-cirurgica>

No grupo de Estudo da Fotocoagulação Macular (MPS), a classificação da DMRI neovascular pela angiografia definiu a lesão clássica (membrana tipo 2 de Gass) como uma hiperfluorescência bem demarcada na fase inicial do angiograma, com infiltração progressiva de corante no espaço retiniano subneurosensorial subjacente durante as fases tardias do angiograma. A lesão oculta (membrana tipo 1 de Gass) é caracterizada por um descolamento epitelial pigmentar (DEP) fibrovascular ou um vazamento tardio de fonte indeterminada. Um DEP fibrovascular é uma elevação irregular do EPR que acompanha a uma hiperfluorescência irregular

pontiaguda ou mesmo a hipofluorescência no início do angiograma, com vazamento tardio progressivo nos estágios finais do angiograma. Uma lesão oculta com vazamento tardio de fonte indeterminada não é elevada, mas mostra um padrão similar de vazamento tardio (geralmente após 1 minuto).

Outros subtipos clínicos ou características da DMRI neovascular podem incluir:

- Descolamento do epitélio pigmentar retiniano
- Vasculopatia coroidal polipoidal idiopática, que deve ser suspeitada em pacientes com lesões polipoides alaranjadas e especialmente em pacientes de ascendência africana ou asiática. As lesões geralmente estão localizadas na região peripapilar. Um angiograma de indocianina verde (ICG) é frequentemente útil para confirmar o diagnóstico.

- Proliferação angiomatosa da retina ⁴⁸.

- CLASSIFICAÇÃO

Existem várias classificações da DMRI na literatura. Uma das classificações mais utilizadas é a do Age-Related Eye Disease Study (AREDS). O AREDS foi um ensaio clínico randomizado multicêntrico prospectivo, realizado entre 1992 e 2006, projetado para avaliar o curso natural e os fatores de risco para catarata e DMRI.

- Classificação AREDS:

- Sem DMRI (categoria 1 do AREDS) representado pelo grupo de controle; é caracterizada pela ausência ou poucas drusas pequenas (<63 µm de diâmetro).
- DMRI inicial (categoria 2 do AREDS) é caracterizada por uma combinação de múltiplas drusas pequenas, poucas drusas intermediárias (63-124 µm de diâmetro) ou anormalidades leves do EPR.
- DMRI intermediária (categoria 3 do AREDS) é caracterizada por qualquer uma das seguintes alterações: numerosas drusas intermediárias; pelo menos uma drusa grande (125 µm ou maior de diâmetro) ; atrofia geográfica (uma área de atrofia bem demarcada, geralmente redonda ou oval, do EPR não envolvendo o centro da fóvea).
- DMRI avançada (categoria 4 do AREDS) é caracterizada por um ou mais dos seguintes achados em um olho (na ausência de outras causas):

- Atrofia geográfica do EPR envolvendo o centro foveal
 - DMRI neovascular, que inclui o seguinte: Neovascularização coroide (NVC) definida como angiogênese patológica originada da vasculatura coroidal que se estende através de um defeito na membrana de Bruch; Descolamento seroso e / ou hemorrágico da retina neurosensorial ou EPR; Exsudatos duros da retina (um fenômeno secundário resultante de vazamento intravascular crônico); Proliferação fibrovascular sub-retiniana e sub-EPR; Cicatriz disciforme (fibrose sub-retiniana)⁴⁹.
- TRATAMENTO DA DMRI
 - Forma seca:

Inúmeros estudos das décadas de 80 e 90 identificaram relação entre o *status* antioxidante e os níveis de zinco com o risco de DMRI. Além da avaliação epidemiológica, o AREDS também foi projetado para avaliar o efeito de altas doses de zinco, vitaminas antioxidantes selecionadas (dentre as quais vitaminas E, C e betacaroteno) e suplementos de zinco no desenvolvimento das formas avançadas de maculopatia relacionada à idade, em pacientes idosos (55 aos 80 anos de idade).

Os resultados do estudo mostraram que os pacientes com drusas pequenas (Categoria 2 da classificação do AREDS) tinham um risco muito baixo (1,3%) de desenvolverem a forma avançada da DMRI em cinco anos. Por esta razão, apenas os indivíduos portadores das formas intermediária e avançada da DMRI (Categoria 3 e 4) foram analisados. A conclusão do estudo mostrou que a combinação dos antioxidantes: Vitamina C 500 mg, Vitamina E 400UI, Betacaroteno 15 mg (ou Vitamina A 25000 UI) mais o óxido de zinco 80 mg e óxido cúprico 2 mg, diminuiu o risco de progressão para a forma avançada da DMRI em 25% e reduziu o risco de diminuição da visão em 27%⁵⁰.

Com base em dados de estudos anteriores sugerindo efeitos protetores da luteína mais zeaxantina e ácidos graxos ômega-3 na DMRI, esses ingredientes foram adicionados à formulação AREDS em AREDS2.

Os carotenoides luteína e zeaxantina foram consideradas alternativas seguras em relação ao betacaroteno (que quase certamente aumentam a incidência de câncer

de pulmão em fumantes e ex-fumantes). E a redução da dose de zinco não representou alteração no agravamento do prognóstico, porém associada a redução dos efeitos colaterais (principalmente associados a problemas geniturinários)⁵¹.

➤ Forma úmida

Na DMRI, a palavra "neovascular" descreve o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos anormais. A fragilidade dos vasos anormais leva ao extravazamento de componentes do sangue, que ocasionalmente se transforma em sangramento sub-retiniano ou vítreo, resultando em distúrbios visuais repentinos, ao invés de lentamente progressivos como na forma seca.

A fotocoagulação a laser, muito utilizada dos anos 1980 a 2000, foi a terapia de primeira escolha para o tratamento lesão clássica extrafoveal, de NVC bem delimitada. Porém, além dos resultados limitados, eram associados com altos índices de recidiva; assim como demonstrado no Macular Photocoagulation Studies (MPS)⁵²

O grupo de estudo Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) demonstrou que a terapia fotodinâmica (PDT) com verteporfirina para lesões subfoveais predominantemente clássicas teve benefícios para a acuidade visual sem efeitos adversos graves. Em 2000 o FDA aprovou nos Estados Unidos a terapia com PDT com Visudyne® (verteporfirina)

Essa terapia consistia na administração venosa de uma droga fotossensibilizante- a verteporfirina - seguida da aplicação de laser em um comprimento de onda específico, no tecido retiniano afetado, para incitar uma reação fotoquímica localizada. Essa reação gera produtos reativos do oxigênio que levam ao dano endotelial capilar e trombose vascular.

Embora essa nova terapia tenha alcançado algum progresso no tratamento da DMRI, sua eficácia permanecia limitada; realizando mais a preservação da acuidade visual, porém sem grande melhora associada⁵³

- TERAPIA ANTIANGIOGÊNICA

- PEGAPTANIBE

O VISION (VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization), foi um estudo multicêntrico que analisou todos os subtipos angiográficos de membranas neovasculares causadas pela DMRI, com área de lesão menor ou igual 12 diâmetros de papila e visão com intervalo de 20/40 a 20/320. Os pacientes estudados receberam o pegaptanib sódico (0,3mg, 1mg ou 3mg) ou simulação, durante o primeiro ano de estudo, por via intravítrea, com intervalo de aplicação de 6 semanas.

O estudo demonstrou diminuição na perda visual dos pacientes que receberam pegaptanib. Dentre todos os pacientes tratados, 70% apresentaram perda visual menor que 15 letras, em comparação com 55% do grupo controle; entretanto, apenas 5% dos pacientes tratados com pegaptanibe demonstraram ganho de 15 ou mais letras, em comparação com 2% do grupo controle. Durante a análise das doses estudadas, a dose de 0,3mg demonstrou mais eficácia quando comparada com as doses de 1 e 3mg, sendo essa aprovada pelo FDA e disponibilizada para venda. Por causa do seu limitado resultado no ganho de visão, como anteriormente citado, seu uso foi substituído pelas novas moléculas anti-VEGF desenvolvidas³⁷.

➤ RANIBIZUMABE

Os estudos clínicos como MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the treatment of Neovascular AMD) e ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic CNV in AMD) apresentaram nível de evidência 1 para a utilização do ranibizumabe no tratamento da DMRI neovascular.

O estudo MARINA mostrou que em 12 e 24 meses de seguimento, 90 e 95% dos pacientes que receberam tratamento com ranibizumabe apresentaram perda visual menor que 15 letras, em comparação com 53 e 64% do grupo controle. O estudo também demonstrou que 25 a 34% dos pacientes tratados com ranibizumabe ganharam mais de 15 letras em comparação com 4 a 5% no grupo controle. O estudo ANCHOR, realizou a comparação entre o uso do ranibizumabe com o do PDT, em pacientes com membrana neovascular subretiniana predominantemente clássica, apresentando resultados muito próximos ao estudo MARINA; com 90 a 96 % dos pacientes do grupo que receberam bevacizumabe perdendo menos de 15 letras de visão aos 12 e 24 meses, em comparação com 64 e 66% do grupo tratado com PDT;

e 41% dos pacientes tratados com ranibizumabe, apresentaram ganho de 15 ou mais letras quando comparados aos 6% do grupo tratado com PDT.

O ranibizumabe, através do estudo MARINA E ANCHOR, foi estabelecido como a primeiro fármaco aprovada pelo FDA que além de prevenir a perda visual, também melhora a acuidade visual em todas formas de membrana neovascular associadas a DMRI.

O estudo PIER (A Phase IIIb, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Sham Injection-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab in Subjects with Subfoveal Choroidal Neovascularization with or without Classic CNV Secondary to Age-Related Macular Degeneration) e o estudo SAILOR (Safety and Tolerability of Ranibizumab in Naive and Previously Treated Subjects With CNV Secondary to AMD) ratificaram a eficácia e segurança do uso do ranibizumabe para o tratamento da DMRI exsudativa.

Estudos clínicos como o PRONTO (Prospective OCT Imaging of Patients With Neovascular AMD Treated With Intraocular Lucentis) apresentaram em seus resultados mais informações acerca da dosagem e estratégia de tratamento para os pacientes portadores de DMRI neovascular. Esse estudo é um ensaio clínico não randomizado e não controlado, cuja estratégia de retratamento é baseada na tomografia de coerência óptica. Todos os pacientes desse estudo iniciaram a terapia com três injeções mensais seguidas de injeções, conforme necessário, com base nos critérios de tratamento predeterminados. O ganho médio na acuidade visual aos 12 meses foi de 9,3 letras, melhor do que os resultados do estudo MARINA.

Outra estratégia que vem sendo utilizada é o “treat and extend”, que consiste em ampliar o intervalo entre as injeções enquanto não existir líquido na mácula ou em um intervalo fixo máximo de 3 meses³⁷

➤ BEVACIZUMABE

O estudo clínico Systemic Avastin for Neovascular AMD (SANA), demonstrou que o bevacizumabe sistêmico poderia extravasar da membrana neovascular retiniana e se ligar ao VEGF extracelular, assim, melhorando os resultados visuais. Nesse estudo, o bevacizumabe foi administrado por via intravenosa como terapia de resgate e mostrou resultados visuais promissores com uma melhora associada da espessura macular pela tomografia de coerência óptica.

Embora nenhum evento adverso grave tenha sido observado, e apenas um ligeiro aumento transitório da pressão arterial tenha sido identificado, o estudo SANA foi muito pequeno para estabelecer a segurança do bevacizumabe ⁴⁰.

Devido ao seu custo reduzido e eficácia aparentemente semelhante, inúmeros estudos que comparam o bevacizumabe com o ranibizumabe foram conduzidos.

O estudo americano Comparison of Age-Related Macular Degeneration treatments Trial (CATT) foi o primeiro e o maior ensaio clínico randomizado e multicêntrico que comparou a segurança e eficácia do ranibizumab com o bevacizumabe no tratamento da DMRI neovascular.

Esse estudo incluiu 1208 pacientes e foi financiado pelo National Eye Institute. Os resultados demonstraram não inferioridade do bevacizumabe em relação ao ranibizumabe ao longo de 2 anos do estudo, tanto em esquemas de aplicação mensal fixo quanto conforme o necessário. O ganho de letras médio obtido não diferiu estatisticamente nos 4 braços do estudo, apresentando ganho médio de letras equivalente a 8,8 letras no grupo ranibizumab mensal; 7,8 letras no grupo bevacizumab mensal; 6,7 letras no ranibizumab conforme necessário e 5,0 letras no grupo bevacizumab conforme necessário. Os eventos adversos sistêmicos foram significativamente maiores no grupo do bevacizumabe (39,9%) em relação ao ranibizumabe (31,7%), mas os eventos de morte e arteriotrombóticos não foram estatisticamente diferentes entre os dois fármacos⁵².

O estudo inglês IVAN (Randomised Controlled Trial of Alternative Treatments to Inhibit VEGF in Age-Related Choroidal Neovascularisation) foi um ensaio clínico randomizado de não inferioridade, com 610 pacientes com DMRI neovascular. Os pacientes também foram divididos em 4 braços comparando o Ranibizumabe e o Bevacizumabe em regimes fixos e conforme o necessário. A alocação para os grupos dos fármacos foi mascarada, porém a alocação para o regime de tratamento não foi mascarada. O estudo teve acompanhamento de 2 anos.

Após 1 ano de acompanhamento do estudo não foi demonstrada diferença estatística na eficácia entre os grupos estudados

Não houve diferença estatística na análise de segurança entre os fármacos; porém, houve menor tendência a eventos vasculares com bevacizumabe e menor tendência a eventos adversos como um todo com ranibizumabe. Não houve diferença na proporção de eventos adversos sistêmicos graves (OR 1,35, IC95% 0,80-2,27; $p=0,25$)⁵⁴.

O estudo francês GEFAL (Groupe d'Evaluation Français Avastin vs Lucentis) comparou o tratamento conforme necessário após 3 injeções mensais de bevacizumabe e ranibizumabe entre 501 pacientes em 1 ano de estudo. O grupo ranibizumabe apresentou melhor resultado anatômico; porém, o bevacizumabe não foi inferior ao ranibizumabe em relação a acuidade visual⁵⁵.

➤ AFLIBERCEPTE

Nos estudos VIEW 1 e 2 (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD 1 and 2), cerca de 2400 pacientes com DMRI neovascular foram randomizados em 4 grupos: 0,5 mg de ranibizumabe mensal, 0,5 mg de aflibercepte mensal, 2 mg de aflibercepte mensal e 2 mg de aflibercepte mensal por 3 meses e, após, a cada 2 meses.

O objetivo primário de não inferioridade, comparando sua eficácia ao do ranibizumabe, foi cumprida por todos os regimes de tratamento testados.

Todos os outros grupos de dose de aflibercepte no estudo VIEW 1 e 2 obtiveram resultados neste endpoint secundário de 52 semanas que não foram estatisticamente diferentes dos resultados para pacientes que receberam ranibizumab, indicando que após 3 doses mensais, aflibercepte pode ser administrado a cada 2 meses com eficácia semelhante ao ranibizumab administrado mensalmente.

Durante os 2 anos de seguimento, tanto ranibizumabe quanto aflibercepte apresentaram um perfil de segurança favorável, sem diferença na incidência de eventos sistêmicos entre os grupos.

A conclusão do estudo foi que, com esses achados, aflibercepte apresentou eficácia não inferior a ranibizumabe mensal e que o regime a cada 8 semanas, após indução mensal por três vezes, poderia ser uma alternativa para a redução de número de injeções, riscos potenciais e custos⁵⁶.

3.4.2 Retinopatia diabética

- **CARACTERÍSTICA**

Diabetes Mellitus (DM) é uma síndrome metabólica caracterizada por aumento do nível de glicose no sangue. É causada pelo defeito de secreção e/ou da ação da

insulina. Esse hormônio é essencial para estimular o armazenamento e metabolismo da glicose. Também auxilia no armazenamento da gordura e acelera o transporte de aminoácidos⁵⁷.

As duas formas principais de apresentação do diabetes são o Tipo 1 e 2.

O tipo 1 se caracteriza ausência liberação de insulina para o corpo, devido ao ataque realizado pelo sistema imunológico às células betas pancreáticas. Essa forma de apresentação concentra aproximadamente 5 a 10 % do total de pessoas com a doença, e aparece geralmente na infância ou adolescência; mas, pode ser diagnosticado em adultos também.

Já o diabetes tipo 2 representa cerca de 90% dos acometidos e se apresenta quando o organismo não consegue usar adequadamente a insulina, que produz; ou não produz insulina suficiente para controlar a taxa de glicemia. Ele se manifesta mais frequentemente em adultos, mas crianças também podem ser acometidas⁵⁸.

O DM está relacionado a inúmeras complicações agudas e crônicas. Entre as complicações agudas temos a hiperglicemia acentuada que resulta em cetoacidose diabética e a síndrome não-cetótica hiperosmolar. Dentro das complicações crônicas temos os defeitos micro e macrovasculares. Exemplos de complicações microvasculares são a retinopatia diabética, neuropatia diabética e nefropatia diabética; e as complicações macrovasculares incluem doença arterial coronariana, doença cerebrovascular e doença vascular periférica⁵⁷.

A retinopatia diabética (RD) é considerada uma complicação microvascular comum do diabetes melito, e representa a manifestação a longo prazo do diabetes no fundo do olho. Sua presença reflete a combinação dos dois mais importantes fatores de risco para seu desenvolvimento, a duração da doença e o controle glicêmico.

Apesar do bom controle glicêmico atrasar o desenvolvimento e a progressão da RD, a retinopatia diabética afetará aproximadamente todos os pacientes após suficiente duração da doença. Acredita-se que após 20 anos de doença, mais de 90% dos diabéticos tipo 1 e 60% daqueles com o tipo 2 apresentarão algum grau de retinopatia⁵⁹

- EPIDEMIOLOGIA

Diabetes Mellitus (DM) é um dos maiores problemas de saúde pública em todo mundo. De acordo com a Diabetes Federation existem cerca de 250 milhões de

diabéticos no planeta e acredita-se que este número pode subir para 380 milhões no ano de 2025⁶⁰.

Globalmente, existem aproximadamente 93 milhões de pessoas com retinopatia diabética, 17 milhões com retinopatia proliferativa, 21 milhões com edema macular diabético e 28 milhões com retinopatia com risco de morte⁶¹.

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), o Brasil ocupa a 4^a posição entre os países com a maior prevalência de diabetes: são 13,7 milhões de brasileiros, e muitos desses pacientes não foram sequer, ainda, diagnosticados. Sabe-se que umas das complicações mais importantes é a Retinopatia Diabética (RD), considerada a causa mais frequente de cegueira na população ativa dos países industrializados. Nos Estados Unidos ela é responsável por, aproximadamente, 8.000 novos casos de cegueira por ano⁶².

- PATOGÊNESE

A patogênese da retinopatia diabética é a associação de vários mecanismos bioquímicos interligados associados a hiperglicemia. Entre eles incluem o estresse oxidativo, atividade da via de poliol e hexosamina, formação de produtos finais de glicação avançada e ativação de isoformas de proteína quinase C.

Várias citocinas foram implicadas na sua patogênese; a mais estudada é o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Essa citocina desencadeia várias vias de sinalização e é responsável pelas duas principais complicações que ameaçam a visão: a neovascularização da retina e o edema macular consequente à quebra da barreira hemato-retiniana.

No entanto, a ligação entre hiperglicemia e as lesões vasculares visíveis, juntamente com as alterações neuronais, permanecem pouco compreendidas.

Isso explica por que vários agentes que foram desenvolvidos para interferir nessas vias bioquímicas não mostraram efeitos benéficos promissores nos ensaios clínicos conduzidos.

Há evidências suficientes de que as alterações neuronais são paralelas às alterações vasculares, tanto em termos estruturais quanto funcionais. As alterações funcionais podem estar presentes antes do desenvolvimento da retinopatia diabética, e são descritas pela alteração da sensibilidade ao contraste, no eletrorretinograma multifocal (ERG), defeitos de cores e adaptação ao escuro anormal.

Também é improvável que as mudanças na retinopatia diabética possam ser explicadas por um único fator, logo, várias vias podem ou não ser diretamente induzidas pela hiperglicemia. Estes incluem a via renina-angiotensina, o sistema caliceína-cinina, o glutamato, a eritropoietina e a via para produtos finais de glicação avançada⁶¹.

Através da análise específica dos capilares da retina foi possível avaliar o espessamento da membrana basal e a perda seletiva de pericitos, o que favorecem a oclusão capilar e a não perfusão retiniana.

A velocidade da progressão da doença varia entre os pacientes e depende de vários fatores como os níveis de glicose do sangue, a pressão arterial, os perfis lipídicos no sangue, dentre outros.

Numerosas anormalidades hematológicas e bioquímicas correlacionam-se com a prevalência e gravidade da retinopatia como: aumento da adesão plaquetária, aumento da agregação de eritrócitos, níveis anormais de lipídios séricos, fibrinólise anormal, níveis anormais de hormônio de crescimento, regulação positiva do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) anormalidades no soro e da viscosidade e a inflamação local e sistêmica.

Na patogênese da retinopatia diabética a função de cada uma dessas anormalidades, isoladas ou em associação, ainda demanda muito estudo⁶³.

- CLASSIFICAÇÃO

A Retinopatia diabética pode ser clinicamente dividida em dois estágios principais, RD não-proliferativa (RDNP), e a retinopatia diabética proliferativa (RDP).

A RDNP é caracterizada por apresentar, na retina, alterações associadas ao comprometimento da permeabilidade capilar e a oclusão vascular que pode ou não estar presente nessa fase. As alterações microvasculares são limitadas à retina e não se estendem além da membrana limitante interna. Os achados característicos da RDNP incluem microaneurismas, manchas algodinosas, áreas de não perfusão capilar, dilatação venosa, anormalidades intrarretinianas microvasculares (IRMAs), hemorragias intrarretinianas “dot-e-blot”. O aumento da permeabilidade capilar que ocorre nesse ou em estágios mais avançados de retinopatia podem resultar no espessamento retiniano (edema) e depósitos de lipídios (exsudatos duros).

O edema macular é definido pela presença de qualquer espessamento retiniano ou exsudato duro dentro da área correspondente a um diâmetro papilar ($1500\mu\text{m}$), a partir do centro da fóvea, assim como na figura 6.

Figura 6 – Edema macular diabético



Retirada do site: <https://retinacuritiba.com.br/o-edema-macular-diabetico-e-um-dos-maiores-riscos-a-perda-da-visao-na-idade-adulta/edema-macular-diabetico/>

Define-se edema macular clinicamente significativo pela presença de um ou mais dos seguintes achados, de acordo com o ETDRS:

- Edema retiniano dentro de $500\mu\text{m}$ de distância a partir do centro da fóvea;
- Exsudato duro dentro de $500\mu\text{m}$ a partir do centro da fóvea, se associado com espessamento retiniano adjacente (que pode estar além dos $500\mu\text{m}$);
- Edema retiniano do tamanho de um diâmetro papilar ($1500\mu\text{m}$) ou maior, e qualquer parte deste esteja dentro do diâmetro de um disco papilar, a partir do centro da fóvea.

O diagnóstico de EMD pode ser realizado através da biomicroscopia de lâmpada de fenda ou com OCT. O vazamento mostrado na angiografia pode ocorrer na ausência de espessamento da retina macular e, portanto, não é considerado edema macular⁶⁴⁻⁶⁵.

Quando a neovascularização alcança a interface vítreo-retiniana, a retinopatia é então considerada proliferativa e chamada de RDP, como demonstrado na figura 7. A neovascularização origina-se usualmente no disco óptico e/ou nas grandes veias da retina, como as arcadas, podendo estender-se para o vítreo. Esse estágio se

caracteriza pela gravidade, pois o rompimento dos vasos neoformados pode causar sangramentos maciços na cavidade vítrea e/ou no espaço pré-retiniano, resultando no aparecimento de sintomas visuais como os "pontos flutuantes" ou "teias de aranha" e até baixa importante da acuidade visual⁶⁶.

Figura 7 – Grande área de neovascularização na RDP



Retirada do site: https://www.ipvisao.com.br/site/especialidades-retinopatia_diabetica

A RDP é classificada como precoce e de alto risco, de acordo com a extensão da proliferação. Também é categorizada pela localização, no disco (NVD, neovascularização do disco) na retina (NVE, neovascularização em outro local).

A RDP de alto risco foi definida no Estudo da Retinopatia Diabética (DRS) como tendo qualquer um dos seguintes achados:

- 1-NVD leve com hemorragia vítrea
 - 2-NVD moderada a grave com ou sem hemorragia vítrea (NVD com um quarto a um terço da área do disco comprometida)
 - 3- NVE moderada (metade da área de um disco) com hemorragia vítrea
- OU quaisquer 3 dos 4 seguintes achados:
1. hemorragia vítrea ou pré-retiniana
 2. novos vasos
 3. novos vasos localizados ou próximo do disco óptico
 4. extensão moderada a grave de novos vasos

Buscando a maior padronização na classificação da RD, um grupo multidisciplinar, formado por oftalmologistas, endocrinologistas e epidemiologistas, propôs, durante o International Congress of Ophthalmology (Sydney, 2002), uma classificação baseada na gravidade para a RD e o edema macular, abrangendo os principais critérios definidos no DRS e ETDRS. A classificação internacional proposta para retinopatia diabética e para edema macular diabético encontra-se exposta respectivamente nas figuras 8 e 9⁶⁷.

Figura 8 – Classificação Internacional da Retinopatia Diabética

Gravidade da retinopatia	Achados à oftalmoscopia sob dilatação pupilar
Sem retinopatia aparente	Sem alterações
Retinopatia diabética não proliferativa leve	Microaneurismas apenas
Retinopatia diabética não proliferativa moderada	Achados mais abundantes que na retinopatia não proliferativa leve, e menos abundantes que na retinopatia não proliferativa grave
Retinopatia diabética não proliferativa grave	Presença de um dos seguintes achados: mais de 20 hemorragias retinianas em cada um dos quatro quadrantes retinianos, ensalsichamento venoso em dois quadrantes ou microanormalidades vasculares intrarretinianas em um quadrante
Retinopatia diabética proliferativa	Presença de neovasos e/ou hemorragia vítrea ou pré-retiniana

Figura 9 – Classificação Internacional de Edema Macular Diabético

Nível de gravidade da doença proposta	Achados à oftalmoscopia sob dilatação pupilar
Edema macular diabético aparentemente ausente	Sem aparente espessamento retiniano ou exsudatos diuros no polo posterior
Edema macular diabético aparentemente presente	Algum aparente espessamento de retina ou exsudato duro no polo posterior
Se o edema macular está presente, classifica-se em:	
Edema macular leve	algum grau de espessamento de retina ou exsudatos duros no polo posterior, porém distantes do centro foveal
Edema macular moderado	espessamento de retina próximo ao centro da mácula, mas ainda não atingindo seu centro
Edema macular grave	espessamento de retina ou exsudatos duros atingindo o centro da mácula

- RASTREAMENTO

A Academia Americana de Oftalmologia preconiza que para indivíduos com diabetes tipo 1, diagnosticados após a puberdade, o rastreamento para RD deve ser iniciado 5 anos após o diagnóstico de diabetes. Para indivíduos diagnosticados com diabetes tipo 1 antes da puberdade, a triagem para RD deve ser iniciada na puberdade, a menos que haja outras considerações que sugiram a necessidade de um exame mais precoce. A triagem para RD em indivíduos com diabetes tipo 2 deve ser iniciada no momento do diagnóstico de diabetes. A triagem subsequente para RD em indivíduos depende do nível de retinopatia.

Já a triagem em gestantes, quando o diagnóstico foi realizado na gestação, deve ser feita trimestralmente, independentemente da acuidade ou da presença de qualquer sintoma visual⁶⁶.

- MANEJO OCULAR DO EDEMA MACULAR DIABÉTICO

- FOTOCOAGULAÇÃO A LASER

A fotocoagulação macular através do laser focal e/ou grid macular tem sido vista há muito tempo como padrão ouro para o tratamento do edema macular diabético (EMD). A fotocoagulação focal visa atingir microaneurismas específicos responsáveis pelo vazamento e edema; enquanto o grid macular visa destruir os fotorreceptores da retina para reduzir a demanda de oxigênio.

Essa técnica envolve a realização de queimaduras leves, pequenas (em torno de 50 microns) apenas em áreas espessas da mácula, incluindo tratamento direto (focal) de microaneurismas.

O laser ainda é a base do tratamento para EMD, embora outras modalidades de tratamento estejam evoluindo⁶⁸.

Novas tecnologias relacionadas a terapia a laser têm sido descritas como o micropulso sublimiar e a Terapia de Retina Seletiva (SRT). Ambas visam minimizar os danos sofridos aos tecidos da retina e EPR

Um ensaio clínico randomizado recente demonstrou resultados superiores para o desfecho primário de acuidade visual para fotocoagulação com microaspersão sub-limiar de laser de alta densidade comparado ao laser ETDRS padrão modificado em um ano. Resultados encorajadores também foram relatados para SRT, porém estudos de fase II / III estão em andamento para avaliar a eficácia dessa modalidade de tratamento⁶⁹.

➤ ESTERÓIDES INTRAVÍTREOS

Os esteroides são um grupo de fármacos que podem ser aplicados no olho em pequenas quantidades, com o objetivo de reduzir a permeabilidade capilar e, conseqüentemente, diminuir o edema macular diabético. Além de seu efeito antiinflamatório direto mediado pela regulação negativa da produção de citocinas pró-inflamatórias há redução da permeabilidade capilar da retina, alterando a integridade e a densidade das tight junctions das células endoteliais, inibindo a expressão do gene VEGF e da via do VEGF a jusante do seu receptor.

A triancinolona é um corticóide que se apresenta em forma de suspensão e tem sido usado para tratar inúmeras patologias oftalmológicas. Esse fármaco foi licenciado nos EUA para o uso intraocular para tratamento de doenças inflamatórias oculares. Embora não seja licenciado para o tratamento do edema macular diabético (EMD), ele foi muito usado para essa finalidade. Esse fármaco demonstrou melhora temporária da acuidade visual porém não se mostrou superior a terapia a laser. Devido sua alta taxa de complicações, como aumento da pressão intra-ocular [PIO] e formação acelerada de catarata, ele é reservado para a EMD refratária a outras terapias.

Uma das novas apresentações dos corticoides é a apresentação de liberação lenta. Uma delas é a da dexametasona que através de um sistema biodegradável de liberação prolongada, comercializado como Ozurdex®, é introduzido na cavidade vítrea com um dispositivo de injeção pré-carregado de uso único (dexametasona DDS; Allergan Inc., Irvine, CA, EUA). Em 2014, com base nos resultados do estudo MEAD, o FDA e a maioria dos países europeus aprovaram o Ozurdex® para o tratamento do EMD. Nesse estudo o BCVA (melhor acuidade visual corrigida) melhorou 15 letras ou mais em 22,2% dos pacientes com o implante de 0,7 mg, em 18,4% dos pacientes com o implante de 0,35 mg e em 12% dos pacientes com tratamento com placebo (p 0,018). Alguns olhos fáticos perderam visão após 1 ano em razão do desenvolvimento ou progressão da catarata, mas a melhoria visual foi restaurada após a cirurgia de catarata. Aos 3 anos, a dexametasona produziu melhoria significativa na BCVA, independentemente do estado da lente na linha de base

Outro corticoide com liberação lenta desenvolvido é o implante de Iluvien® (Alimera Sciences, Alpharetta, GA, EUA) que libera acetonido de fluoquinona na cavidade vítrea por até 36 meses. O estudo FAME, multicêntrico, randomizado e

duplo-cego mostrou que 28% dos indivíduos tratados ganharam 15 letras em acuidade visual contra 16% dos controles em 36 meses. Os efeitos colaterais deste tratamento foram catarata em quase todos os casos e aumento da pressão intra-ocular, alta o suficiente para exigir glaucoma cirurgia em 4%⁶¹.

➤ TERAPIA ANTIANGIOGÊNICA

Atualmente, o ranibizumabe e o aflibercepte foram os medicamentos anti-VEGF aprovados pelo FDA dos Estados Unidos, Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e pelo Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE) do Reino Unido para o tratamento de EMD. O bevacizumab também é usado fora da bula por especialistas em retina, para esse fim, devido seu menor custo. Vários estudos clínicos de alta qualidade mostraram que o tratamento com esses medicamentos anti-VEGF é clinicamente mais eficaz que o laser, enquanto eles também apresentam efeitos adversos sistêmicos e oftálmicos mínimos .

Entretanto, devido seu alto custo e necessidade de inúmeras reaplicações representam um ônus financeiro significativo para os sistemas de saúde e pacientes⁷⁰.

O RESTORE é um estudo multicêntrico de Fase III, que incluiu 345 pacientes com edema macular diabético, alocados de forma aleatória para terapia com ranibizumabe, ranibizumabe mais laser ou laser isoladamente. Em 1 ano, os dois braços do ranibizumabe obtiveram + 6,8 (apenas ranibizumabe) e + 6,4 (combinados) de ganho de letra na acuidade visual melhor corrigida, comparados com +0,9 letras somente para o laser.

Já o estudo DRRCR.net protocolo I demonstrou que o ranibizumabe intravítreo combinado com tratamento a laser focal / ou em grid pontual ou deferido (≥24 semanas) foi mais eficaz em 1 ano no aumento da acuidade visual do que o tratamento a laser focal / ou em grid sozinho ou em combinação com injeções de acetona de triancinolona para o tratamento do EMD. Após esse e outros ensaios clínicos o ranibizumab foi licenciado pela FDA e EMA para tratamento do EMD.

O estudo BOLT é um estudo unicêntrico e randomizado, que alocou 80 pacientes com edema macular diabético para receber o bevacizumab intravítreo ou terapia a laser. Após 2 anos, os indivíduos tratados com bevacizumab tiveram um ganho médio na melhor acuidade visual corrigida de 8,8 letras em comparação com +

0,2 letras para os indivíduos a laser. Não houve evidência de que o tratamento com bevacizumab agravou a isquemia macular pré-existente

Durante o estudo DA VINCI foram comparados quatro regimes posológicos de aflibercepte com a terapia a laser padrão em pacientes com edema macular diabético. No endpoint primário de 6 meses, as melhorias nos grupos de aflibercepte variaram de 8,5 a 11,4 letras em comparação com uma melhora de 2,5 letras no grupo de laser⁶¹.

- MANEJO DA RETINOPATIA DIABÉTICA PROLIFERATIVA

- FOTOCOAGULAÇÃO

Beetham e Aiello foram os primeiros a descrever a aplicação de queimaduras dispersas de laser de rubi do polo posterior em direção à periferia, realizadas em pacientes com RDP, com o objetivo de induzir a regressão neovascular. Esta técnica de panfotocoagulação retiniana (PFC) reduziu o risco de cegueira, em 5 anos, em mais de 90% dos olhos com RDP⁷¹.

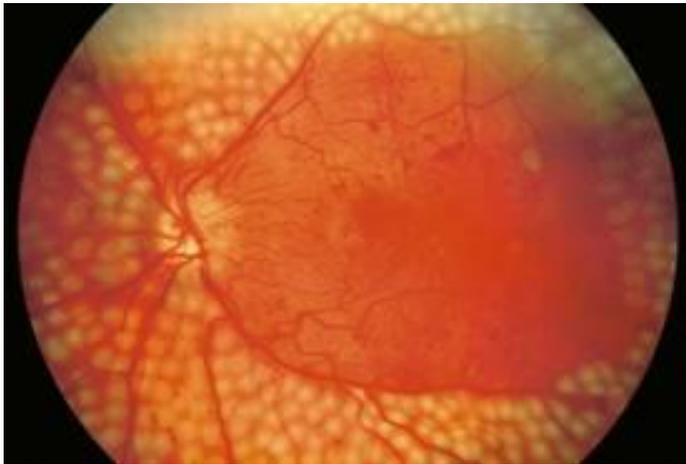
O estudo DRS sobre a retinopatia diabética, mostrou que a prevalência de perda visual severa aos 2 anos foi reduzida em 50% nos pacientes que receberam PFC imediata em comparação com a observação⁶¹.

As duas principais hipóteses que explicam a eficácia da PFC na redução da neovascularização são a destruição da retina hipóxica, que leva diminuição da produção do VEGF e o afinamento da área da retina tratada, levando a melhora da oxigenação da retina interna e coróide.

O ETDRS e o DRS estabeleceram os parâmetros iniciais para a panfotocoagulação e as recomendações atuais de tratamento permanecem praticamente inalteradas.

O a panfotocoagulação completa, conforme usado no DRS e ETDRS, incluiu 1200 ou mais queimaduras de 500 µm usando laser de argônio verde ou azul esverdeado, separados um do outro por um meia largura de queimadura, como representado na figura 8.

Figura 10 – Aspecto da retina após a panfotocoagulação



Retirada do site: <http://www.iobh.com.br/fotocoagulacao-a-laser-retina>

A disponibilidade de lasers que usam a aplicação de curtos períodos como 10 a 20 milissegundos, em comparação com os convencionais 100 a 200 milissegundos,, pode reduzir potencialmente a condução de calor para a coroide e retina neurosensorial, resultando em menos inflamação, menos dor, menos danos à camada de fibras nervosas e menos atrofia corio-retinal subsequente. As plataformas de laser que utilizam padrões de 8 a 25 pontos simultâneos, diminuem o tempo da sessão, tornando-a mais rápida e menos desconfortável.

Complicações significativas podem se desenvolver após o tratamento, incluindo perda da visão noturna, queimadura foveal inadvertida, escotomas, perda da visão periférica, perda de acomodação e isquemia do segmento anterior se o tratamento for aplicado nas artérias ciliares longas e nervos ciliares posteriores⁷¹.

➤ TERAPIA ANTIANGIOGÊNICA

O DRCR.net desenvolveu o Protocolo S que comparou a terapia com ranibizumabe intravítrea com a PFC para o tratamento da retinopatia diabética proliferativa. O desfecho primário visou demonstrar a não inferioridade, em relação a visão, entre a terapia antiangiogênica em comparação com a PFC. Os desfechos secundários de interesse também incluíram alterações no campo visual, desenvolvimento de DME e questões de segurança, incluindo necessidade de

vitrectomia (cirurgia oftalmológica realizada para tratar doenças do vítreo e da retina), complicações relacionadas à injeção e eventos adversos sistêmicos.

Ao final de 2 anos, o resultado visual dos olhos tratados com ranibizumab não foi inferior aos olhos tratados com PFC, com uma diferença de acuidade visual média de +2,2 letras (-0,5 a +5,0, $p < 0,001$ para não-inferioridade) favorecendo a grupo ranibizumabe. Ao analisar a área sobre a curva, da acuidade visual, o estudo demonstrou benefício significativo nos olhos tratados com ranibizumabe ao longo dos 2 anos de tratamento. É importante ressaltar que os olhos tratados com ranibizumabe tiveram significativamente menos perda de sensibilidade na visão periférica, menos vitrectomias e uma incidência muito menor de EMD. As taxas de eventos adversos sistêmicos foram semelhantes entre os dois grupos.

Esse estudo sugere que as injeções de ranibizumabe são uma alternativa segura e eficaz à PFC no manejo da retinopatia diabética proliferativa⁷².

➤ VITRECTOMIA

A vitrectomia é uma cirurgia oftalmológica indicada para os casos avançados de retinopatia diabética, com intuito de remover a hemorragia vítrea, dissecar o tecido cicatricial da superfície retiniana e aplicar a terapia endolaser para induzir a regressão dos neovasos persistentes.

As principais Indicações para vitrectomia via pars plana em pacientes com diabetes mellitus são:

- Hemorragia vítrea refratária (> 1 a 6 meses)
- Descolamento tracional da retina envolvendo ou ameaçando a mácula
- Descolamento retinal tracional combinado com regmatogênico
- Edema macular difuso associado à tração significativa da hialóide posterior
- Hemorragia vítrea recorrente e significativa apesar da máxima panfotocoagulação
- Glaucoma de céculas fantasmas
- Neovascularização do segmento anterior com opacidades do meio impedindo a panfotocoagulação
- Hemorragia subhalóide prémacular densa⁷³

3.4.3 Oclusões vasculares

- INTRODUÇÃO

As oclusões venosas retinianas são caracterizadas pelo ingurgitamento e dilatação das veias retinianas, comumente associadas a hemorragias intra-retinianas, edema intra-retiniano, exsudato algodonoide e edema macular⁷⁴.

Oclusão venosa retiniana é o segundo distúrbio vascular mais comum, atrás apenas da retinopatia diabética, logo, considerada uma importante causa de perda visual. As oclusões venosas são classificadas em oclusões venosas centrais (OVCR), oclusões hemiretinianas e oclusões de ramo da veia central da retina (ORVCR). A OVCR é uma obstrução que ocorre dentro da veia central da retina, que é praticamente a sua única fonte de drenagem venosa, assim, como o tronco principal da veia central da retina é afetado, todo o sistema venoso da retina está envolvido, como na figura 9.

Figura 11 – Oclusão de veia central da retina



Retirada do site: <https://www.merckmanuals.com/en-ca/professional/eye-disorders/retinal-disorders/central-retinal-vein-occlusion-and-branch-retinal-vein-occlusion>

A oclusão de ramo consiste na oclusão em qualquer um dos ramos primários da veia central. Os locais de oclusão geralmente se encontram no cruzamento arteriovenoso ou no disco óptico, como visto na figura 10.

Figura 12. Oclusão de ramo de veia central da retina



Retirada do site: https://www.willseye.org/disease_condition/branch-retinal-vein-occlusion-brvo/

Já oclusão hemiretiniana, que envolve a parte anterior do tronco da veia central da retina, pode ser considerado como um subtipo de OVCR ou ORVCR⁷⁵.

- EPIDEMIOLOGIA

A incidência relatada de oclusão venosa retiniana (OVR) apresenta importante oscilação, variando de 0,3% a 1,6%, em diferentes grupos étnicos. Rogers et al realizaram uma metanálise que incluiu aproximadamente 68.000 participantes de diferentes populações. A prevalência total de OVR foi de 5,2 por 1.000; e a prevalência de OVCR e ORVCR foi de 4,42 por 1.000 e 0,80 por 1.000, respectivamente. O estudo revelou hipertensão arterial e glaucoma como fatores de risco associados às OVRs. A prevalência de hipertensão e hipertensão não controlada foi relatada como sendo maior em asiáticos e hispânicos do que em caucasianos⁷⁴.

3.4.3.1 Oclusão de ramo de veia central

- FATORES DE RISCO:

O estudo The Eye Disease Case-Control Study (DCCT) identificou os seguintes fatores de risco para o desenvolvimento de ORVCR: idade avançada; hipertensão arterial sistêmica; tabagismo e glaucoma. O diabetes não se configurou como fator de risco independente significativo. A idade média dos pacientes no momento da ocorrência se aproxima da sétima década.

- CARACTERÍSTICAS E COMPLICAÇÕES

Dentre as complicações associadas a ORVCR se destacam o edema macular, maculopatia isquêmica, neovascularização da retina, macroaneurismas, telangectasia retiniana, descolamento de retina, e hemorragia vítrea⁷⁶.

Uma complicação frequente que acomete a visão, no ORVCR, é o edema macular. Para ilustrar a prevalência dessa complicação, foi realizado um estudo que incluiu 109 pacientes com ORVCR, aonde o edema macular cistóide se apresentou em 90% dos casos de ORVCR grave e 97% do ORCVR macular. Embora OVR e edema macular possam se resolver espontaneamente dentro de um ano em talvez 50% dos casos, a hipóxia prolongada associada ao edema pode resultar em redução irreversível da acuidade visual. A extensão do edema macular pode ser rapidamente analisada através da avaliação da espessura retiniana central pelo OCT.

A hipóxia induzida pela aterosclerose ativa a cascata do Fator 1a, esse fator aumenta a endotelina-1 e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que aumentam a permeabilidade endotelial e contribuem para a quebra da barreira hematorretina, levando ao edema macular e formação de exsudato⁷⁷.

Olhos com edema macular causado por ORVCR foram submetidos à avaliação mascarada da angiografia com fluoresceína para determinar a perfusão macular completa versus perfusão macular incompleta (abandono capilar, isquemia).

Finkelstein demonstrou que 91% dos pacientes com edema macular incompleto, ou seja, sem vazamento angiográfico, apresentaram melhora visual espontânea quando comparados aos 29% daqueles com edema angiográfico ($p=$

0,003); conseqüentemente, aqueles com espessamento macular na ausência de perfusão apresentariam melhor prognóstico visual. O edema isquêmico é frequentemente transitório e está associado a um bom resultado na acuidade visual (a acuidade visual final média foi de 20/30). O edema macular perfundido tem um prognóstico pior para a acuidade visual (a acuidade visual final média foi de 20/80)⁷⁸.

É importante ressaltar que na fase aguda da doença a presença ou ausência de envolvimento macular – ou foveal - determina o prognóstico visual. O Branch Vein Occlusion Study (BVOS) determinou que a isquemia retiniana extensa, definida como uma área sem perfusão de pelo menos 5 diâmetros de disco em tamanho, pode resultar em neovascularização da retina ou do nervo óptico em 36% dos olhos. Além disso, a hemorragia vítrea se desenvolverá em 60% a 90% desses olhos se a fotocoagulação a laser não for realizada⁷⁵.

- TRATAMENTO

- EDEMA MACULAR

FOTOCOAGULAÇÃO

A fotocoagulação a laser em grid macular é a base para o manejo do edema macular secundário a ORVCR. Esse tratamento foi baseado nos resultados do BVOS. O BVOS relatou melhora espontânea em cerca de um terço dos casos nos primeiros 3 meses. O laser em grid foi considerado após uma angiografia com fluoresceína do fundo do olho após 3 meses em olhos que apresentavam edema macular persistente e acuidade visual igual ou abaixo de 20/40. Ao final de 3 anos, os olhos tratados ganharam uma média de 1,33 linhas em comparação com 0,23 linhas em um grupo controle⁷⁹.

CORTICÓIDES

O papel das injeções de triancinolona intravítreas para o edema macular devido a oclusão de ramo foi avaliado no estudo SCORE. Não houve diferenças significativas na acuidade visual ou nos resultados da espessura foveal entre o grupo tratado com

laser em grid macular em comparação com os grupos tratados com 1 mg e 4 mg de triancinolona, no final do primeiro ano do estudo. Além disso, houve uma proporção significativa de casos que desenvolveram catarata e elevaram a pressão intra-ocular (PIO) no grupo de 4 mg⁸⁰.

O Ozurdex® foi recentemente aprovado pela FDA nos Estados Unidos para o tratamento de edema macular secundário a ORVCR. Entre as vantagens deste implante incluem o fato da liberação do fármaco ser sustentada - o que requer menos injeções - e o risco reduzido de aumento da PIO. O estudo GENEVA analisou a eficácia do Ozurdex® no manejo das oclusões venosas da retina. O estudo tinha três braços (0,7 mg, 0,35 mg e injeção simulada). Pico da melhoria na acuidade visual e da espessura da retina foi observada após 60 dias com deterioração progressiva posteriormente a essa data. Uma melhoria de ≥ 15 letras no BCVA desde o início foi alcançada em 30% e 32% dos pacientes 60 dias após o primeiro e segundo implantes de dexametasona, respectivamente⁸¹.

TERAPIA ANTIANGIOGÊNICA

RANIBIZUMABE

O estudo BRAVO (Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab Injection in Patients With Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion) um estudo randomizado e controlado. Selecionou 397 pacientes com acuidade visual de 20/40 a 20/320 e edema macular por <12 meses após o diagnóstico de ORVCR. O estudo apresentou 3 braços, comparando duas doses de ranibizumabe ao grupo controle. Aos 6 meses, após injeções mensais de ranibizumabe de 0,5 ou 0,3 mg ou injeções simuladas mensais, os resultados gerais indicaram que 61,1%, 55,2% e 28,8% dos olhos ganharam 15 ou mais letras ETDRS, respectivamente.

No segundo ano, os pacientes foram acompanhados pelo menos uma vez a cada 3 meses ou mais frequentemente, se necessário, com uma opção de 0,5 mg de ranibizumab se espessura foveal central fosse maior que 250 μm . No final do segundo ano, os ganhos de acuidade visual foram sustentados com a necessidade de 0 a 3 injeções de ranibizumabe 0,5 mg.

BEVACIZUMABE

Múltiplos estudos avaliaram a eficácia do bevacizumabe para o tratamento do edema macular associada a ORVCR, porém em sua maioria correspondiam a estudos retrospectivos ou pequenos. Russo et al relataram resultados de um estudo prospectivo, randomizado, com 30 pacientes alocados com ORVCR que foram tratados com bevacizumab intravítreo 1,25 mg ou laser em grid macular durante 12 meses. O grupo bevacizumab teve melhor BCVA e valores de CST menores que os grupos que receberam fotocoagulação em todos os pontos do tempo ($p < 0,005$)⁸².

AFLIBERCEPTE

O estudo VIBRANT foi um ensaio duplo-cego e multicêntrico realizado para avaliar a eficácia do aflibercepte comparado ao laser em grid macular em olhos com edema macular secundário à ORVCR. Pacientes em um dos braços do estudo receberam 6 injeções de 2 mg de aflibercepte enquanto pacientes do outro braço receberam a terapia a laser. A terapia com laser de resgate ocorreu conforme necessário após 12 semanas. Ao final de 6 meses, os olhos tratados com aflibercepte tiveram desfechos mais favoráveis em termos de redução do edema (aflibercepte 280,5 μm / laser 128 μm) ou recuperação visual (aflibercepte 17 letras / laser 6,9 letras). Os resultados no seguimento de 52 semanas indicaram que as injeções de aflibercepte no intervalo de 8 semanas após os primeiros 6 meses ajudaram a manter a visão e a espessura foveal no braço aflibercepte do estudo⁸³.

➤ NEOVASCULARIZAÇÃO

Tanto a fotocoagulação pan-retiniana quanto a setorial de dispersão não deve ser aplicada a menos que os pacientes desenvolvam neovascularização (retina, nervo óptico ou íris). A neovascularização é mais frequente nas OVCR, pois a isquemia é mais extensa e disseminada; porém, também se apresenta em 40% dos pacientes com ORVCR isquêmico (isquemia de mais de 5 diâmetros de disco).

No BVOS, a fotocoagulação setorial aplicada na área de não perfusão capilar retiniana mostrou-se eficaz em causar a regressão dos neovasos, nos olhos com

neovascularização da retina, disco ou íris e reduziu o risco de hemorragia vítrea de 60 % para 30%

Tradicionalmente, os parâmetros do tratamento a laser têm sido com argônio verde, 200-500 um de spot, 50-200 ms duração e potência titulada de 200 mW para o ponto final de uma lesão visível da retina branca.

Complicações como perda da visão noturna, queimadura foveal inadvertida, escotomas, perda da visão periférica, podem ocorrer quebras na membrana de Bruch e subsequente neovascularização coroidiana também podem se desenvolver, juntamente com o agravamento do edema macular.

Lasers de varredura de padrão automatizado com durações de pulso mais curtas (20 ms) e a capacidade de fornecer múltiplos spots com espaçamento regular foram recentemente desenvolvidos com objetivo de reduzir a lesão térmica, levando a uma aplicação mais rápida e menos dolorosa, em comparação com o laser convencional. Embora a eficácia desses tratamentos pulsados mais curtos tenha sido investigada na retinopatia diabética, eles não foram comparados ao tratamento convencional para oclusões de veias⁷⁹

3.4.3.2 Oclusão de veia central

- FATORES DE RISCO

O principal fator de risco para o desenvolvimento da oclusão da veia central da retina é a idade, com 90% dos pacientes com mais de 50 anos de idade. Hipertensão arterial sistêmica, glaucoma de ângulo aberto, diabetes mellitus e hiperlipidemia têm sido implicados como outros fatores de risco primários para a oclusão da veia central da retina. Outros fatores de risco associados incluem tabagismo, drusas de disco óptico, edema de disco óptico, estado de hipercoagulabilidade (policitemia, mieloma múltiplo, crioglobulinemia, macroglobulinemia de Waldenstrom, síndrome antifosfolípide, fator V de Leiden, resistência à proteína C ativada, hiperhomocisteinemia, deficiência de proteína C e S, antitrombina III mutação, mutação da protrombina), sífilis, sarcoidose, afrodescendência, anemia falciforme, HIV, vasculite, medicamentos como contraceptivos orais ou diuréticos, função plaquetária anormal, doença orbital e raramente enxaqueca⁸⁴.

- CLASSIFICAÇÃO

A oclusão da veia central da retina pode ser dividida em duas categorias: não isquêmica (perfundida) e isquêmica (não perfundida).

A OVCR não isquêmica é a mais comum, representando cerca de 70% dos casos. A melhor acuidade visual corrigida é frequentemente melhor que 20/200. As características da oclusão da veia central da retina não isquêmica incluem boa acuidade visual, um defeito pupilar leve ou ausente, e alterações visuais leves⁸⁵.

A OVCR isquêmica mais comum é a primária pois é bem menos frequente a oclusão isquêmica ser origina da uma não isquêmica. Em aproximadamente metade dos casos há resolução do quadro sem tratamento ou intervenção. A oclusão isquêmica da veia central da retina tem um prognóstico visual muito inferior e é responsável por cerca de 30% dos casos. Cerca de 90% dos pacientes com acuidade visual pior que 20/200 têm oclusão isquêmica da veia central da retina. A oclusão da veia central da retina isquêmica tem pior prognóstico e é definida como tendo pelo menos 10 áreas de disco de não perfusão capilar retiniana⁸⁶.

- TRATAMENTO

- EDEMA MACULAR

FOTOCOAGULAÇÃO

Diferentemente do resultado encontrado no BRVOS, a terapia com laser em grid macular, realizada nos pacientes com edema macular secundário a oclusão de veia central apresentou resultado muito limitado. O estudo The Central Vein Occlusion Study Group (CVOS) mostrou que enquanto o edema macular se reduziu, não houve melhora na acuidade visual depois do tratamento em grid macular e não houve diferença no resultado visual final comparado a olhos de controle. Portanto, ao se levar em consideração a terapia com laser, a observação tornou-se o padrão de tratamento para esse tipo de edema.

ESTERÓIDES

Como a fotocoagulação a laser não demonstrou resultados visuais favoráveis, o foco para o tratamento de OVCRs foi direcionado para os agentes farmacológicos. Acredita-se que os esteróides e agentes anti-VEGF reduzem a permeabilidade vascular e, portanto, revertam o edema macular que pode levar à perda da visão. O estudo SCORE mostrou que pacientes tratados com triancinolona 1 mg tiveram ganhos visuais iguais, porém com menos efeitos em comparação a aqueles tratados com 4 mg da droga. Ambos os grupos tratados apresentaram resultado superior ao grupo controle

O desfecho primário consistiu no ganho de acuidade visual corrigida acima de 15 letras em 12 meses. A proporção de pacientes que atingiram o desfecho primário foi de 7%, 27% e 26% para os grupos controle, 1 mg e 4 mg, respectivamente. A espessura central da retina foi semelhante entre os três grupos em 12 meses. A taxa de eventos adversos foi maior no grupo tratado com triancinolona de 4 mg, quando comparado ao grupo 1mg, e incluiu a formação de catarata, pressão intra-ocular elevada (PIO) e glaucoma⁸⁷.

TERAPIA ANTIANGIOGÊNICA

RANIBIZUMABE

O Ranibizumabe foi testado para o tratamento do edema macular associado a OVCR no estudo Central Retinal Vein Occlusion Study (CRUISE) que investigou a eficácia e segurança de injeções intravítreas de ranizumabe. Foram relacionados 392 pacientes com acuidade visual de 20/40 a 20/320 e edema macular por menos de 12 meses, após o diagnóstico de OVCR.

O estudo mostrou que injeções mensais de ranibizumab 0,3 mg e 0,5 mg foram capazes de melhorar significativamente a proporção de pacientes que ganharam mais de 15 letras no ETDRS, com poucos efeitos colaterais durante 1 ano de acompanhamento⁸⁸.

BEVACIZUMABE

Epstein et al. investigaram a eficácia e segurança do bevacizumabe intravítreo no tratamento do edema macular associado à OVCR. Esse foi um estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego. Sessenta pacientes foram incluídos no estudo e randomizados para receber bevacizumabe intravítreo versus placebo a cada 6 semanas por 6 meses consecutivos. Aos 12 meses, 60% dos pacientes tratados com bevacizumabe ganharam > 15 letras contra 33% do grupo controle⁸⁹.

AFLIBERCEPTE

A análise do aflibercepte para tratamento do edema macular associado a OVCR se realizou através de dois estudos pivotais, o COPERNICUS e o GALILEO, sendo ambos controlados, randomizados e duplo-cegos.

Em ambos os estudos, os pacientes foram distribuídos randomicamente em uma razão de 3:2 nos grupos de 2 mg aflibercepte, administrados a cada 4 semanas ou no grupo controle recebendo injeções simuladas a cada 4 semanas num total de 6 injeções. A diferença entre os grupos de tratamento foi estatisticamente significativa a favor do aflibercepte em ambos os estudos pivotais. A melhora máxima na acuidade visual foi alcançada no mês 3 com estabilização subsequente do efeito sobre a acuidade visual e a espessura central da retina. A diferença estatisticamente significativa foi mantida até a semana 24⁹⁰.

NEOVASCULARIZAÇÃO

O CVOS, um grande estudo prospectivo randomizado, multicêntrico e controlado, indicou que quando o tratamento com panfotocoagulação foi aplicado, a neovascularização regrediu em 90% dos casos em 1 ano, e o risco de glaucoma neovascular foi reduzido para 1%. Esse estudo demonstrou que não houve diminuição significativa no desenvolvimento de neovascularização quando os pacientes foram tratados precocemente antes do início da neovascularização, logo, a recomendação é que o tratamento seja retardado até que haja evidência visível de neovascularização. Mesmo na era das terapias anti-VEGF, o laser ainda é um dos pilares da terapia quando o glaucoma neovascular se desenvolve. A prática atual comum é dar a injeção

para induzir rapidamente a regressão dos vasos e, em seguida, o laser de dispersão é aplicado para reduzir permanentemente a produção de VEGF⁹¹.

3.5 ANÁLISE COMPARATIVA DO BEVACIZUMABE

➤ INTRODUÇÃO

Um grande número de doenças oculares, como as já citadas no capítulo anterior, está associado ao aumento dos níveis do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF); as quais através da neovascularização e aumento da permeabilidade vascular, levam a prejuízos graves à visão. Inúmeras formas de tratamento foram desenvolvidas, desde o começo com a fotocoagulação, o PDT com veterpofirina até o uso de medicações como a triancinolona acetonida e inibidores de proteína kinase C.

Nos últimos anos, o desenvolvimento das medicações antiangiogênicas, como novo arsenal terapêutica, levou a uma revolução no tratamento das patologias vasculares retinianas³⁹

➤ AVALIAÇÃO DOS CUSTOS

Entre os dois agentes anti-VEGF mais pesquisados e comparados, estão o ranibizumabe (Lucentis ®; Genentech / Roche) e o bevacizumabe (Avastin®; Genentech / Roche). Apesar de tanto o bevacizumabe quanto o ranibizumabe serem fabricadas pela empresa farmacêutica suíça Roche e criadas por sua subsidiária americana, a Genentech; apenas o ranibizumabe foi aprovado para o tratamento ocular pela FDA nos Estados Unidos. Como já citado, o bevacizumabe é aprovado pelo FDA para o tratamento de cânceres sistêmicos, porém, seu uso não está em bula para o uso oftalmológico (off-label).

A diferença econômica calculada entre ambas as medicações citadas é além de importante, ampliada quando se leva em consideração o número de reaplicações necessárias para o tratamento. Nos Estados Unidos, através da análise feita pelo Medicare (publicada em 2012), foi reembolsado aproximadamente 2.023 dólares por dose de ranibizumabe e apenas 55 dólares por dose de bevacizumabe. No ano de 2008 e 2009, o Medicare gastou um total de US \$ 40 milhões para o tratamento de

936.382 pacientes com bevacizumabe e US \$ 1,1 bilhão para o tratamento de 696.927 pacientes com ranibizumabe⁹².

➤ COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA

A comparação entre bevacizumabe e ranibizumabe foi realizada por inúmeros ensaios clínicos randomizados e controlados em todo o mundo. Os estudos mais relevantes incluíram: Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatment Trials (CATT) nos EUA, the Inhibition of VEGF in Age-related choroidal Neovascularization (IVAN) no Reino Unido, Multicenter Anti-VEGF Trial (MANTA) na Áustria, no French Evaluation Group Avastin Versus Lucentis (GEFAL) na França e Lucentis compared to Avastin (LUCAS) - com protocolo tratar e extender- na Noruega. Estes ensaios clínicos incluíram mais de 3000 participantes, e todos demonstraram que o bevacizumabe não era inferior ao ranibizumabe; ao se utilizar o mesmo método de dosagem⁹³.

Uma metanálise publicada em 2014, incluindo cinco ensaios clínicos randomizados, revisou sistematicamente o efeito do bevacizumabe comparado ao ranibizumabe em pacientes com DMRI, ao final de um ano.

A população analisada para o desfecho primário consistiu de 993 pacientes para o bevacizumabe e 1.028 para o ranibizumabe. A diferença entre o bevacizumabe e o ranibizumabe em termos de alteração média no BCVA em 1 ano não foi significativa (MD -0,57 letras, -1,80 a 0,66, p = 0,37, I2 = 0%). A diferença também não foi significativa para nenhum outro parâmetro de acuidade visual, demonstrando a não inferioridade do bevacizumabe⁹⁴.

➤ CUSTO EFETIVIDADE

Análise publicada em 2007 comparou diretamente a relação custo-eficácia do bevacizumab e ranibizumabe. Os pesquisadores descobriram que as injeções mensais de bevacizumab para a neovascularização coróide predominantemente clássica e oculta conferiram um valor consideravelmente maior em relação às injeções mensais de ranibizumab a um custo por QALY de mais de £ 100.000 (\$ 161.840 USD).

Um QALY incorpora qualidade e duração de vida com um QALY representando um ano em perfeita saúde.

Eles também relataram que o ranibizumabe precisaria ser pelo menos 2,5 vezes mais eficaz do que o bevacizumabe para se tornar a opção de tratamento de escolha⁷⁰.

➤ COMPARAÇÃO DA SEGURANÇA

Além da eficácia, os eventos adversos sistêmicos e oculares, entre bevacizumabe e ranibizumabe, também foram comparados em ensaios clínicos randomizados. Em ambos os resultados do estudo CATT (no primeiro e segundo ano) não foram observadas diferenças nas taxas de endoftalmite, morte ou eventos arteriotrombóticos comparando as duas drogas. Quando realizada a análise de “um ou mais eventos adversos graves” o ranibizumabe apresentou número significativamente menor de eventos (24,1% vs. 19,0% no primeiro ano, p-valor = 0,04 e 39,9% vs 31,7% no segundo ano, p-valor = 0,004). Um evento adverso grave foi definido como: morte por qualquer causa, evento arteriotrombótico, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, morte por causas vasculares, evento trombotico venoso, ataque isquêmico transitório e hipertensão. Já nos resultados de um ano e dois anos para o estudo IVAN, não houve diferença na proporção de evento adverso grave. É importante ressaltar que esses estudos não tiveram o poder de determinar diferenças nos eventos adversos⁹⁵.

Em 2014, foi publicada uma revisão pela organização Cochrane que demonstrou que não era possível demonstrar diferença significativa entre a aplicação intravítrea, de bevacizumabe e ranibizumabe para mortes, eventos adversos sistêmicos graves, ou subgrupos específicos de eventos adversos sistêmicos graves, com exceção de distúrbios gastrointestinais⁹⁶.

3.6 ANÁLISE DO FRACIONAMENTO

Toda a análise econômica, que demonstrou benefício orçamentário com o uso do bevacizumabe ao invés do ranibizumabe ou aflibercepte, realizou seus cálculos considerando o uso fracionado do bevacizumabe. Com o grande volume presente nas

duas apresentações de frascos disponíveis no mercado (4 e 16 ml), o uso unitário de bevacizumabe, geraria um desperdício financeiramente inaceitável.

Fracionamento é a individualização da embalagem de um medicamento para viabilizar a dispensação de medicamentos ao usuário na quantidade estabelecida pela prescrição médica⁹⁷.

A Organização Mundial da Saúde – OMS (WHO, 1993) define que há uso racional do medicamento quando os pacientes recebem medicamentos apropriados para suas condições clínicas, em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um período adequado e ao menor custo para si e para a comunidade.

Além de favorecer questões econômicas e sanitárias o fracionamento diminui consideravelmente as sobras de medicamentos que na grande maioria das vezes são descartadas de maneira inadequada no meio ambiente (Brasil, 2005; Mello, 2006)⁹⁸.

A ANVISA, através da RDC 80/2006 regulamenta o fracionamento de medicamentos, que dispõe que as farmácias e drogarias poderão fracionar medicamentos a partir de embalagens especialmente desenvolvidas para essa finalidade de modo que possam ser dispensados em quantidades individualizadas para atender às necessidades terapêuticas dos consumidores e usuários desses produtos, desde que garantidas as características asseguradas no produto original⁹⁹.

Para o fracionamento da embalagem, chamada de embalagem primária fracionável, deve haver aprovação pela Anvisa para essa finalidade. Os medicamentos nas apresentações de frasco-ampola, como o bevacizumabe, podem ser registrados para dispensação na forma fracionada. O fracionamento não pode significar o contato do medicamento com o meio externo. Após a individualização mencionada, a embalagem primária fracionada deve ser acondicionada em embalagem secundária fornecida pela farmácia ou drogaria contendo informações suficientes para permitir a identificação do medicamento dispensado⁹⁷

Segundo a RDC 80/2006, o fracionamento deve ser realizado sob a supervisão e responsabilidade do farmacêutico; e para exercer o fracionamento de medicamentos, a farmácia ou drogaria deve ser localizada, projetada, construída ou adaptada com infra-estrutura adequada às operações correspondentes, dispor de todos os equipamentos e materiais de forma organizada, objetivando evitar os riscos de contaminação, misturas ou trocas de medicamentos, sem prejuízo das demais normas sanitárias vigentes¹⁰⁰.

Apesar de estudos demonstrarem a manutenção da estabilidade e esterilidade do bevacizumabe fracionado em seringa de até 6 meses sob refrigeração a 4°C¹⁰¹, no Brasil, o fracionamento do bevacizumabe deve seguir as disposições referentes às Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias (BRASIL 2007, BRATS,2008). Dessa forma, conforme a legislação, a dose unitária do Bevacizumabe mantido sob refrigeração de 2 a 8°C, sem diluição, pode ser fracionada e dispensada, com prazo de 48 horas sem necessidade de testes de esterilidades e endotoxinas. Após esse período, além da necessidade de realização dos testes citados anteriormente, a RDC nº 67/2007 estabelece que o prazo de validade será de no máximo de 25% do tempo remanescente.

Na atualidade existem muitas publicações científicas comprovando a eficácia, efetividade e a segurança do uso do bevacizumabe fracionado, além de sua resposta terapêutica semelhante quando comparado com outras classes de drogas antiangiogênicas; entretanto, é fundamental que a manipulação de Bevacizumabe seja feita em ambientes controlados e por profissionais capacitados, para que as normas e regras citadas sejam corretamente seguidas¹⁰².

4 JUSTIFICATIVA

O acesso à medicação é um pilar fundamental da política de saúde pública. Quando o acesso se relaciona a medicações de alto custo, o mesmo enfrenta crescentes desafios, incluindo a limitação dos níveis de cobertura, limitação financeira dos sistemas de saúde e dependência frequente do sistema judiciário.

Diante dessa realidade, esse estudo calculou a redução dos custos da terapia antiangiogênica, uma terapia de alto custo e pouca disponibilidade. Ele também demonstrou uma opção viável de compartilhamento, que torna o acesso dessa terapia mais amplo para população, que através da redução do desperdício, sugere o uso racional do orçamento público.

5 METODOLOGIA

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo e tecnológico. O estudo tecnológico se caracteriza por produzir conhecimento, gerar novos processos tecnológicos e novos produtos, com resultados práticos imediatos em termos econômicos além da melhoria na qualidade de vida. O estudo foi realizado no Ambulatório de Retina do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP).

5.2 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local sob o número de registro do comitê (CAAE) 60695516.1.0000.5404. Este estudo não recebeu financiamento externo e não apresentando conflitos de interesse.

Devido à característica retrospectiva e observacional desse estudo, não foi aplicado o termo de consentimento livre e esclarecido; entretanto, todos os pacientes que foram submetidos ao procedimento de injeção intra-vítrea, no ambulatório de oftalmologia da UNICAMP, receberam e assinavam o Termo de Consentimento ligado ao procedimento.

5.3 SUJEITOS DO ESTUDO

Os sujeitos incluídos neste estudo foram pacientes do Ambulatório de Retina do HC-UNICAMP, que receberam a injeção intravítrea de uma das três formulações de antiangiogênicos disponíveis (bevacizumabe, ranibizumabe e aflibercepte) entre agosto de 2015 e julho de 2017, devido à baixa acuidade visual associada a anormalidades ou espessura macular, conforme determinado tanto pela tomografia de coerência óptica (OCT) quanto pelo exame oftalmológico, e secundário a pelo menos uma dessas comorbidades: DMRI exsudativa, edema macular diabético, edema macular associado a oclusão venosa retiniana. Os critérios de inclusão neste estudo são os mesmos utilizados no protocolo dessa instituição para indicação de

tratamento com medicamentos anti-VEGF e são descritos conforme cada condição a seguir:

DMRI EXSUDATIVA

- Membrana neovascular ativa na retina (avaliada por biomicroscopia de fundo de olho, OCT e angiografia com fluoresceína);
- Sem componente fibroso dentro ou ao redor da lesão;
- Sem atrofia das camadas externas da retina dentro ou ao redor da lesão, conforme determinado pela OCT;
- Acuidade visual corrigida entre 20/40 e 20/400 de acordo com a tabela ETDRS, justificada pela DMRI exsudativa

EDEMA MACULAR DIABÉTICO

- Edema macular diabético com envolvimento central
- Acuidade visual corrigida <20/30 de acordo com a tabela ETDRS, justificada pelo EMD
- espessura foveal > 250 µm conforme o OCT

EDEMA MACULAR SECUNDÁRIO DA OCLUSÃO VENOSA RETINIANA

- Presença de cistos intra-retinianas ou líquido sub-retiniano na área macular;
- Espessura central \geq 250 µm, conforme o OCT
- camadas retinianas externas intactas;
- Acuidade visual corrigida entre 20/30 e 20/200, conforme tabela do ETDRS;
- Menos de 1 ano de progressão / desenvolvimento

Os critérios de exclusão utilizados nesse estudo são:

- Idade menor que 18 anos
- Infarto Agudo do Miocárdio ou Acidente Vascular Encefálico há menos de 6 meses
- Suspeita de infecção ocular ativa

- Não preenchimento dos critérios de inclusão

5.4 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

As informações levantadas dos pacientes foram obtidas por meio de coleta de dados dos prontuários médicos e consultas realizadas no ambulatório da retina (HC-UNICAMP) para a aplicação intravítrea de um entre os três dos agentes anti-VEGF, já citados, entre agosto de 2015 e julho de 2017.

Para analisar as diferenças entre os custos e a disponibilidade de injeções antiangiogênicas entre os pacientes tratados nos dois anos do estudo, avaliou-se o número de pacientes, os medicamentos usados (bevacizumabe, ranibizumabe e aflibercepte) e os custos associados a injeções intravítreas aprovadas por ordem judicial entre agosto de 2015 e julho de 2016 (o primeiro ano do estudo); e o número de pacientes tratados com injeções intravítreas e os custos do bevacizumab em casos de compartilhamento de frascos, implementado de agosto de 2016 a julho de 2017 (o segundo ano do estudo).

A referência do custo de cada medicamento, obtida por meio de ordem judicial, no primeiro ano do estudo, foi baseada nas tabelas de preços de medicamentos vendidos ao governo brasileiro, o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), conforme publicado pelo Departamento de Regulamentação de Mercados de Medicamentos (CMED)¹⁰³. O preço do bevacizumabe usado no segundo ano do estudo, durante o qual a medicação foi obtida diretamente do hospital em questão, foi fornecido pela direção desse hospital. A taxa de câmbio utilizada para o dólar norte-americano foi a taxa de câmbio média do dólar em julho de 2018 (3,8745 reais para o dólar dos EUA)¹⁰⁴.

A análise estatística foi realizada através do levantamento dos dados dos prontuários médicos, como já citado; organização e transcrição dos dados obtidos em uma planilha de Excel e em seguida a análise descritiva desses dados.

5.5 COMPARTILHAMENTO DO BEVACIZUMABE

Nos centros de saúde, o fracionamento é um procedimento de responsabilidade dos farmacêuticos e consiste em remover um determinado medicamento infundido de sua embalagem original e dividi-lo em doses menores em frascos menores, de forma a manter sua qualidade e identificar informações. Na farmácia hospitalar deste estudo, o bevacizumabe é reembalado em uma cabine de segurança biológica de classe II B2, em uma sala de manipulação com pressurização negativa em relação ao ambiente adjacente, de acordo com as diretrizes estabelecidas pela ANVISA¹⁰⁵.

A Anvisa também estabeleceu regras e regulamentos relativos à composição, armazenamento, transporte e distribuição de medicamentos. Essas regras e regulamentos também descrevem pré-requisitos mínimos para que uma determinada instituição realize esses processos. Os pré-requisitos, com os quais esse hospital universitário atende, descrevem a necessidade de áreas comuns, uma sala para limpeza e esterilização de produtos, uma área de pesagem, uma sala limpa exclusivamente para manipulação e fechamento de contêineres, uma área de revisão, uma área para quarentena, rotulagem e embalagem, e a utilização de vestiários exclusivos para os funcionários. De acordo com estas diretrizes, a sala limpa usada para compor e fechar preparações estéreis deve ser separada e usada exclusivamente para essa finalidade. A sala também deve ser dotada de filtros de ar para retenção de partículas e microorganismos, garantindo a qualidade do ar recomendada conforme Classe ISO 5 (100 partículas / pé cúbico de ar) ou sob fluxo laminar, classe ISO 5 (100 partículas / pé cúbico de ar), em área Classe ISO 7 e possuir pressão positiva em relação às salas adjacentes.

O compartilhamento consiste no mesmo processo usado para fracionar o bevacizumabe; porém, neste estudo, o volume da droga utilizada foi aquele que sobriaria da preparação do bevacizumabe destinados aos pacientes oncológicos, os quais recebem volumes centenas de vezes maior que os pacientes oftalmológicos. Esse volume em excesso foi aspirado e reembalado em uma cabine de segurança biológica. O processo de partilha do frasco foi realizado utilizando combinações de agulha de seringa ultrafinas sem volume morto (Seringa Terumo® 3/10 cc/ml 30G 9,5mm). Com 1 ml da droga, aproximadamente 20 doses para uso intravítreo (1,25 mg / 0,05 ml por paciente) foram produzidas por semana. O produto foi rotulado

e armazenado em níveis adequados de temperatura (entre 2°C e 8°C), em recipientes isotérmicos exclusivos (cooler com termômetro e estabilizador), protegendo a medicação de interpéries e incidência direta da luz, garantindo o transporte seguro da medicação para o centro de atendimento ambulatorial de oftalmologia, onde a injeção intravítrea foi realizada com o cuidado anti-séptico adequado antes da aplicação em um intervalo de 2 horas após seu preparo. É importante ratificar o cumprimento dos requisitos mínimos exigidos pela ANVISA para o exercício da atividade de manipulação de medicamentos, desde a instalação, equipamentos e recursos humanos, visando a garantia da qualidade, segurança, efetividade e promoção do seu uso seguro e racional¹⁰⁵.

5.6 APLICAÇÃO INTRAVÍTREA DE ANTIANGIOGÊNICOS

Para realização do procedimento de injeção intravítrea de antiangiogênicos, os pacientes são recebidos em uma antessala, ao lado da sala de procedimentos do centro de oftalmologia do HC-UNICMP, aonde são identificados e marcados um dos olhos que receberá a injeção. Ainda na antessala, é realizada a anestesia tópica, instilando-se gotas anestésicas de Oxibuprocaina em saco conjuntival ao menos dez minutos antes do procedimento. Também é realizada a instilação profilática de iodo-povidona 5%, no mesmo olho, para redução do risco de contaminação.

Na sala de procedimento ambulatorial, o cirurgião equipado de gorro e máscara, realiza a escovação das mãos com solução alcoólica de Digluconato de Clorexidina 0,5%, seguida de colocação de luva estéril. O paciente deita-se na maca aonde é realizada, sob a luz de foco de iluminação, a limpeza mecânica dos cílios, da pálpebra, e da pele palpebral, com solução de iodo-povidona a 10%. É realizada colocação de campo fenestrado estéril em face com implantação do blefarostato para abertura da pálpebra e isolamento dos cílios, seguida de nova instilação de anestésico tópico e de iodo-povidona 5%.

Para a preparação da aplicação, no primeiro ano do estudo, quando as medicações possuíam origem de impetração judicial, o frasco dos antiangiogênicos eram abertos por um auxiliar em frente ao cirurgião que aspirava o conteúdo do frasco diretamente com seringa de 1 ml e agulha de 27 gauge, realizando, assim, o fracionamento no local da aplicação.

Para preparação da aplicação, no segundo ano do estudo, o auxiliar retirava a seringa ultrafina do seu invólucro antiséptico (com conteúdo de bevacizumabe já fracionado na cabine de segurança da farmácia), do recipiente isotérmico, despejando-a em mesa estéril, imediatamente antes da aplicação.

Para a aplicação da injeção em ambos os casos, o olho é estabilizado com cotonete estéril para realizar a marcação com compasso fixo de 3,5mm do limbo em pseudofácicos e 4mm do limbo em fácicos (prevenindo roturas e catarata traumática); preferencialmente em região temporal inferior ou superior do globo ocular. Após a marcação, é realizada a penetração da agulha através da conjuntiva e esclera, de forma gentil e lenta até 6mm de profundidade, para aplicação da medicação intravítrea.

Após retirada da agulha, comprime-se a área de aplicação com cotonete, com posterior retirada do blefarostato. A alta ambulatorial deve ser realizada quando o cirurgião estiver ciente da ausência de complicações. O paciente é orientado sobre os riscos de complicações e a retornar no sétimo e trigésimo dia de pós operatório ou antes, se houver complicações como as anteriormente orientadas.

6 RESULTADOS

No primeiro ano do estudo, as medicações antiangiogênicas não eram disponíveis para o serviço de oftalmologia, e a forma a qual o paciente obtinha a medicação era por meio de impetração judicial. Nesse intervalo, 550 injeções intravítreas foram realizadas na sala de procedimentos ambulatorial de oftalmologia do HC-UNICAMP; dentre essas: 192 correspondiam ao bevacizumabe, 347 ao ranibizumabe e 11 ao aflibercepte). Com base nas tabelas de preços locais¹⁰³, o custo total das medicações aplicadas era de R \$ 1.036.056,25 (US \$ 267.546,58) e o custo médio de cada aplicação era de R \$ 1.883,74 (US \$ 486,45). Detalhes são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Custo total e por unidade de acordo com o governo avaliado de agosto de 2015 a junho de 2016

MEDICAÇÃO	NÚMERO DE APLICAÇÕES	CUSTO (BRL\$/USD\$)	CUSTO TOTAL (BRL\$/USD\$)
Bevacizumabe (4 ml)	192	BRL\$1,291.84	BRL\$248,033.28
		USD\$333.42	USD\$64,016.84
Ranibizumabe	347	BRL\$2,176.72	BRL\$755,321.84
		USD\$561.80	USD\$194,946.92
Aflibercepte	11	BRL\$2,972.83	BRL\$32,701.13
		USD\$767.28	USD\$8,440.09
TOTAL	550		BRL\$1,036,056.25
			USD\$267,455.47

* Preços máximos de varejo de medicamentos vendidos ao governo brasileiro (conhecido localmente como o PMVG)

No segundo ano do estudo, 1.081 aplicações intravítreas foram realizadas no mesmo serviço, utilizando doses obtidas através do compartilhamento de bevacizumabe com um custo exclusivo da medicação de R \$ 17.455,98 (US \$ 4.514,28). Dado o fato de que aproximadamente uma hora é necessária para reembalar 20 doses (e que as doses são administradas semanalmente), e o custo adicional do profissional farmacêutico especializado corresponde a R \$ 38,47 (conforme relatado na tabela salarial da instituição estudada)¹⁰⁶, bem como o custo por hora aproximado da sala de manipulação de R \$ 55,00 (fornecido pelo Departamento de Engenharia Biomédica da UNICAMP). Portanto, acrescentando a mão de obra especializada e o custo aproximado da manutenção da sala, o custo total de compartilhamento do frasco no segundo ano do estudo foi de R \$ 21.942,49 (US \$ 5.663,30) e o custo unitário foi de R \$ 20,30 (US \$ 5,23).

A comparação entre o primeiro e segundo ano revelou uma redução de 97,88% (R \$ 1.014.113,26, ou US \$ 261.740,55) no custo total de um ano de injeções, bem como um aumento de 96,54% no número de injeções realizadas após o compartilhamento do frasco de bevacizumabe. A análise da economia gerada, se o compartilhamento do bevacizumabe fosse realizado nos dois anos do estudo, é mostrada na Tabela 2.

Tabela 2 - Economia se o tratamento tivesse sido realizado nos dois anos do estudo

		1631 BEVACIZUMABE FRACIONAMENTO COMPARTILHADO	DIFERENÇA DO CUSTO
<i>1631 Bevacizumabe PMVG</i>	BRL\$2,106,991.04	BRL\$33,109.30	BRL\$2,073,881.74
	USD\$543,808.02	USD\$8,545.43	USD\$535,264.35
<i>1631 Ranibizumabe PMVG</i>	BRL\$3,550,230.32	BRL\$33,109.30	BRL\$3,517,121,02.
	USD\$916,295.80	USD\$8,545.43	USD\$907,761.26
<i>1631 Aflibercepte PMVG</i>	BRL\$4,848,685.73	BRL\$33,109.30	BRL\$4,815,576.43
	USD\$1,251,433.68	USD\$8,545.43	USD\$1,242,889.77

Caso as doses do bevacizumabe compartilhado tivessem sido usadas nas 550 injeções no primeiro ano, o custo para o ano teria sido de R \$ 11.165,00, ou US \$ 2.881,66 (uma economia de R \$ 1.014.113,76 ou US \$ 261.740,55). Da mesma forma, se as injeções aprovadas por ordem judicial tivessem continuado no mesmo ritmo durante o segundo ano, o custo total para tratar os pacientes alcançados no segundo ano seria de R \$ 2.036.322,94 (US \$ 525.570,51).

No entanto, é fundamental ressaltar que através da utilização do compartilhamento de frascos e pequenas alíquotas de bevacizumabe, que teriam sido descartados pela farmácia do hospital, o custo direto do medicamento para o departamento de oftalmologia foi nulo e as economias obtidas com esse método foram ainda mais pronunciadas.

7 DISCUSSÃO

Como é apresentado neste estudo, a redução no custo da terapia antiangiogênica, através do uso compartilhado, permitiu que um hospital de ensino aumentasse o número de injeções intravítreas, apesar dos limitados recursos disponíveis.

No primeiro ano do estudo, de agosto de 2015 a julho de 2016, 550 injeções de anti-VEGF foram aplicadas, no ambulatório de oftalmologia, em pacientes que obtiveram essa medicação através de impetração judicial.

O custo total da aplicação no primeiro ano do estudo foi de R \$ 1.036.056,25 (US \$ 267.546,58). Como as doses de bevacizumabe obtidas por meio do compartilhamento do frasco custaram R \$ 20,30 (US \$ 5,23), após considerar o custo adicional do espaço físico e do recurso humano necessários para o processo, o custo equivalente para tratar esses mesmos 550 pacientes seria de R \$ 11.165,00. US \$ 2.881,66 se o compartilhamento do frasco tivesse sido implementado nesse ano. Nesse caso, essa diferença representaria uma economia de 98,92% (R \$ 1.024.891,25 ou US \$ 264.522,19).

O compartilhamento do frasco de Bevacizumabe foi implementado e analisado no segundo ano do estudo, de agosto de 2016 a julho de 2017, quando 1.081 injeções intravítreas foram realizadas. O número de pacientes tratados apresentou aumento de 96,54% em relação ao ano anterior, quando o compartilhamento ainda não havia sido implementado. Esse significativo aumento do acesso à terapia, fornece evidências de que, nesse serviço, o principal fator que limitava o número de aplicações, no primeiro ano do estudo, era a disponibilidade do medicamento. Mesmo com a participação crucial do setor de farmácia do hospital na introdução do sistema de compartilhamento, não houve necessidade de mudanças estruturais ou de pessoal para sua implementação.

Este estudo desconsiderou o custo processual do valor total do gasto no primeiro ano; todavia, no Brasil a saúde é um direito social previsto na Constituição Federal. O Estado possui o dever de garanti-la à população; entretanto, quando o SUS não consegue fornecer determinado tratamento que o cidadão necessita, requerer o medicamento na justiça pode ser a única saída para os pacientes que não têm condição de arcar com os remédios e tratamentos de alto custo. A ação para pedir medicamentos na justiça só é possível quando o cidadão esgotou todas as

possibilidades de substituição do medicamento prescrito, em alguma das redes do SUS.

O custo processual específico para cada medicamento não é disponível; porém, analisando, genericamente, o custo financeiro do processo pode ser identificado nas despesas processuais, extraprocessuais e nos honorários advocatícios. A primeira despesa pode ser subdividida em despesas iniciais e eventuais, como a perícia e diligências. A segunda representa a despesa com o advogado, viagens, reproduções de documentos, autenticações, pagamento de serviços de assistentes técnicos, etc. Já os honorários só serão devidos ao final do processo e constituem-se direito subjetivo da parte¹⁰⁷.

Em 2016, em um estudo descritivo sobre o custo das ações judiciais na saúde pública, no município de Juiz de Fora, foi levantada uma amostra de 575 processos judiciais (Número próximo das 550 injeções realizadas no primeiro ano do estudo) que deram entrada num período de seis meses. As demandas judiciais foram realizadas para garantia de internação hospitalar, fornecimento de medicamentos e de suplementos e complementos alimentares. Estimou-se o custo processual pela perspectiva da Secretaria de Saúde de Juiz de Fora, como gestora do SUS, e compradora de serviço de saúde, totalizando R\$ 3.506.701,95 para o período estudado. Se for mantida a analogia do número de processos com o número de aplicações no primeiro ano do estudo, o valor processual seria aproximadamente 3 vezes o valor gasto com a medicação¹⁰⁸.

Embora os medicamentos antiangiogênicos não sejam considerados equivalentes por muitos pesquisadores, se um departamento de oftalmologia do sistema de saúde pública do Brasil fornece apenas um modelo de medicamento de alto custo gratuitamente aos pacientes, os pacientes que não responderem a esse tratamento específico precisarão solicitar medicamentos diferentes por meio de ordem judicial. Em meados de 2016, no entanto, o Brasil se viu no auge de uma de suas piores crises financeiras. Por esse motivo, os processos de aprovação de ordens judiciais para medicamentos de alto custo tornaram-se ainda mais lentos e incertos. A extrema escassez de drogas antiangiogênicas fornecidas pelo governo, nesse período, foi a principal razão pela qual esse novo método de compartilhamento foi criado, uma vez que os médicos precisavam fornecer a seus pacientes esses medicamentos de alto custo e os hospitais públicos queriam fazer bom uso da oferta limitada. Como o compartilhamento tornou-se a única maneira de disponibilizar

medicamentos anti-VEGF nesta instituição, somente este tratamento foi usado no segundo ano do estudo. No segundo ano, casos de edema macular cistóide refratários, por exemplo, foram tratados com fotocoagulação a laser em grade macular ou com injeção de triancinolona acetonida (terapias alternativas disponíveis no serviço). Em qualquer caso, apenas a terapia medicamentosa anti-VEGF foi considerada neste estudo.

Embora as doses de bevacizumabe utilizadas fossem obtidas a partir de quantidades excessivas do medicamento que teriam sido descartadas, o custo do fármaco foi mantido nos cálculos do segundo ano deste estudo pois, a aquisição do medicamento produziu custos para a Secretaria Estadual de Saúde, fornecedora da medicação para o hospital. À luz dessa situação, pode-se argumentar que o custo do medicamento tornou-se insignificante para o departamento de oftalmologia. Esse fato também reflete um dos pontos mais importantes deste estudo, o qual o tratamento antiVEGF, realizado através de compartilhamento, pode ser disponibilizado em hospitais e centros de saúde onde até mesmo o fracionamento tradicional não é financeiramente viável; tornando-se uma opção útil para os centros que enfrentam importantes restrições financeiras.

O desperdício de medicamentos de alto custo não é apenas um problema brasileiro. Bach P.B. et al levantaram o volume desperdado de quimioterápicos nos Estados Unidos, no ano de 2016, e apontou que mesmo quando os hospitais e os sistemas de saúde priorizam os esforços para evitar o desperdício de drogas infundidas, os volumes descartados podem variar entre 1% e 33%. O resíduo de bevacizumabe nos Estados Unidos em 2016 foi estimado em 9% .

Esse estudo apontou como uma das principais causas do desperdício o fato dos medicamentos se apresentarem em pacotes de dose única, porém com a dosagem baseada no peso ou volume corporal de cada paciente. Isso possibilita que as empresas farmacêuticas aumentem artificialmente a quantidade de droga que vendem, aumentando a quantidade em cada frasco em relação à dose normalmente requerida. Esse estudo sugere que, para amenização do problema, as instâncias reguladoras poderiam exigir que os fabricantes fornecessem fármacos em um conjunto razoável de opções de tamanho, para garantir, assim, que o volume desperdiçado seja baixo¹⁰⁹.

Chen et al. analisaram a esterilidade, estabilidade e eficácia do bevacizumabe reempacotado, em múltiplas doses, e armazenado por 6 meses a 4 ° C. Na pesquisa,

o bevacizumabe foi deixado nos frascos por 0, 1, 3 e 6 meses. Cada vez que o bevacizumabe foi retirado o topo de borracha de cada frasco foi desinfetado utilizando solução de iodopovidona a 10% e um toalhete com álcool isopropílico. Todos os frascos foram analisados para o crescimento microbiano. A estabilidade do bevacizumabe foi analisada por MALDI-TOF MS (Espectrometria de Massas por Tempo de Voo – em que há ionização da amostra e identificação atômica pela relação massa/carga). A eficácia do bevacizumabe foi analisada por ensaio imunoenzimático (ELISA).

Nenhum crescimento microbiano foi identificado em qualquer uma das amostras de bevacizumabe durante cada período de tempo. A análise de MALDI-TOF MS revelou que as amostras de 1, 3 e 6 meses eram estáveis e não houve alterações de peso molecular entre nenhuma das amostras. Os resultados do ELISA mostraram menos de 10% de degradação em todos os períodos de tempo. O estudo sugere que, se precauções anti-sépticas forem tomadas durante a manipulação e uso desta medicação (e se a droga for armazenada a 4 ° C por não mais que seis meses), doses combinadas de bevacizumabe permanecerão estéreis e atividade anti-VEGF permanecerá minimamente (menos de 10%) degradada durante o período de 6 meses¹⁰¹.

Outro desafio para a implementação nacional desse fármaco é a aprovação do bevacizumabe para patologias oftalmológicas no Brasil. Apesar da aprovação provisória do bevacizumabe para uso oftalmológico no país em 2016¹³, o laboratório ROCHE® emitiu um comunicado oficial para relatar que não concorda com a autorização temporária do uso do medicamento para tratamento ocular off-label. A empresa acredita que esse uso off-label deve ser de responsabilidade exclusiva de pacientes e profissionais que aceitam os riscos potenciais associados a esse procedimento de tratamento¹¹⁰. Essa posição corporativa limita o uso oftalmológico desse medicamento a instituições que, como esta, realiza estudos científicos sobre a droga. Os pacientes devem ser informados da situação e devem assinar formulários de consentimento, reconhecendo a natureza experimental do tratamento e os riscos potenciais do uso desses medicamentos em seus olhos, assim como é realizado no Hospital das Clínicas da UNICAMP.

Em nosso país, os recursos destinados à saúde pública são insuficientes e mal geridos. O Brasil é um país em desenvolvimento que passou por transições demográficas e crises econômicas nos últimos anos e ambos tiveram impactos

substanciais na saúde pública¹¹¹. Os recursos disponíveis devem, portanto, ser usados racionalmente, em particular nos casos de medicamentos de alto custo¹¹². Um agravante importante desse cenário é o aumento esperado de pacientes que necessitarão desse tratamento nos próximos anos, com o aumento da expectativa de vida em países desenvolvidos tornou a DMRI a principal causa de cegueira acima de 50 anos¹¹³⁻¹¹⁴. Além do aumento importante esperado da prevalência global de diabetes mellitus, que aumentará de 2,8% (171 milhões) a partir de 2000, para 4,4% (366 milhões) até 2030, sendo esse incremento mais significativo nos países em desenvolvimento¹¹⁵⁻¹¹⁷.

De acordo com o Comitê Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC), o impacto orçamentário para o tratamento de DMRI exsudativa no Brasil, em cinco anos, seria de R \$ 300.949.504,64 (US \$ 77.674.410,80) no caso do ranibizumabe e R \$ 50.236.922,63 (US \$ 12.966.040,17) no caso do bevacizumabe (considerando a reembalagem em quatro doses para cada frasco de de 0.3 ml de ranibizumab e 40 doses para cada frasco de 4 ml de bevacizumabe)¹⁴.

No caso do tratamento do edema macular diabético no Brasil, a CONITEC também estimou que o uso de fracionamento nessa situação resultaria em um impacto orçamentário, em três anos, variando de R \$ 143.002.198,00 ou US \$ 36.908.555,43 (se o bevacizumabe fosse reembalado para 40 doses) a R \$ 12.359.563.100,00 ou US \$ US \$ 3.189.976.280,81 (se fossem utilizados frascos de dose única de ranibizumabe)¹⁵.

Assumindo a diferença de custo identificada pela CONITEC para o uso de bevacizumabe reembalado em vez de ranibizumabe (quatro doses no tratamento de DMRI ou uma dose única no tratamento do edema macular diabético), e se o bevacizumabe fracionado fosse usado no sistema público de saúde brasileiro, no valor da dose compartilhada encontrada neste estudo (R \$ 20,30 ou US \$ 5,23), o governo seria capaz de fornecer 12.350.376,49 doses para o tratamento da DMRI exsudativa em 5 anos e 601.801.029,65 doses para o tratamento do edema macular diabético em 3 anos.

É importante notar que a CONITEC não considera os custos do processo de fracionamento, assim como os descritos nesse estudo, em sua avaliação do impacto orçamentário, associado ao uso do bevacizumabe fracionado; entretanto, o custo do compartilhamento do frasco parece ser financeiramente viável devido às economias substanciais geradas pelo uso desse processo tecnológico.

Tanto na CONITEC quanto neste estudo, o custo da seringa foi considerado insignificante, primeiro devido a significativa economia proporcionada pelo uso deste medicamento, e segundo porque as seringas usadas no processo de reembalagem também são usadas na aplicação do medicamento. O custo do acompanhamento também não foi considerado, uma vez que esse atendimento seria realizado independentemente da medicação utilizada.

As limitações deste estudo são a sua natureza retrospectiva, a necessidade de farmácia hospitalar estruturada para realização do fracionamento e dispensação de fármacos e a presença de profissionais farmacêuticos hábeis, para que o hospital cumpra as normas sanitárias vigentes.

7 CONCLUSÃO

Este estudo apresenta um modelo para o compartilhamento do bevacizumabe, como uma opção viável para hospitais públicos, que através de uma economia significativa nos custos, poderia contribuir com a melhoria na qualidade de vida da população. No Brasil, esse processo está em conformidade com a regulamentação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e demonstrou aumentar a disponibilidade e reduzir o custo do tratamento de doenças como edema macular diabético, degeneração macular relacionada à idade e oclusões venosas retinianas. Na comparação entre o primeiro ano do estudo (quando o tratamento foi disponibilizado aos pacientes apenas por meio de uma ordem judicial) e o segundo ano do estudo (quando o compartilhamento do frasco foi implementado), houve uma economia de 97,88% nos custos e aumento de 96,54% na disponibilidade de tratamento, bem como redução de alíquotas desperdiçadas.

Apesar das muitas limitações que encontramos nos serviços públicos brasileiros, como as destacadas neste estudo, é fundamental compreender a importância da construção de políticas públicas que encorajem o uso racional do orçamento com interesse voltado a saúde da população.

Devido aos resultados promissores deste estudo, mais pesquisas e análises devem ser encorajadas a avaliar os efeitos do compartilhamento de drogas de alto custo e de outras medidas sobre o uso eficiente de recursos públicos.

8 REFERÊNCIAS

1. Cai S, Bressler NM. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: recent clinically relevant findings from DRCR.net Protocol T. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017 Nov;28(6):636-643.
2. Solomon SD, Lindsley KB, Krzystolik MG, Vedula SS, Hawkins BS. Intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: findings from a cochrane systematic review. *Ophthalmology*. 2016 Jan;123(1):70-77.
3. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011 May 19;364(20):1897-908.
4. Advocating for Improved Treatment and Outcomes for Wet Age-Related Macular Degeneration. In: A Report based on a Latin American Expert Summit convened in Bogota, Colombia, March. 2012. https://angio.org/wp-content/uploads/2013/10/Latin_America_AMD_Expert_Summit_White_Paper-English.pdf. Accessed 17 Jan 2017
5. Pesquisa nacional de saúde. Acesso e utilização dos serviços de saúde, acidentes e violências. IBGE. 2015. <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv94074.pdf>. Accessed 20 Oct 2017.
6. Arjaans M, Schröder CP, Oosting SF, Dafni U, Kleibeuker JE, de Vries EG. VEGF pathway targeting agents, vessel normalization and tumor drug uptake: from bench to bedside. *Oncotarget*. 2016 Apr 19;7(16):21247-58.
7. Narayanan R, Panchal B, Das T, Chhablani J, Jalali S, Ali MH; MARVEL study group. A randomised, double-masked, controlled study of the efficacy and safety of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of macular oedema due to branch retinal vein occlusion: MARVEL Report No. 1. *Br J Ophthalmol*. 2015 Jul;99(7):954-9.
8. Heier JS, Bressler NM, Avery RL, Bakri SJ, Boyer DS, Brown DM, Dugel PU, Freund KB, Glassman AR, Kim JE, Martin DF, Pollack JS, Regillo CD, Rosenfeld PJ, Schachat AP, Wells JA 3rd; American Society of Retina Specialists Anti-VEGF for Diabetic Macular Edema Comparative Effectiveness Panel. Comparison of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for treatment of diabetic macular edema: extrapolation of data to clinical practice. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Jan;134(1):95-9.
9. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes S, Lotery AJ, Dakin HA, Culliford L, Scott LJ, Nash RL, Taylor J, Muldrew A, Sahni J, Wordsworth S, Raftery J, Peto T, Reeves BC. A randomised controlled trial to assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation (IVAN). *Health Technol Assess*. 2015 Oct;19(78):1-298.

10. Raftery J, Clegg A, Jones J, Tan SC, Lotery A. Ranibizumab (Lucentis) versus bevacizumab (Avastin): modelling cost effectiveness. *Br J Ophthalmol*. 2007 Sep;91(9):1244-6.
11. Schauwvlieghe AM, Dijkman G, Hooymans JM, Verbraak FD, Hoyng CB, Dijkgraaf MG, Van Leeuwen R, Vingerling JR, Moll AC, Schlingemann RO. Comparing the effectiveness and costs of bevacizumab to ranibizumab in patients with diabetic macular edema: a randomized clinical trial (the BRDME study). *BMC Ophthalmol*. 2015 Jul 7; 15:71.
12. Ross EL, Hutton DW, Stein JD, Bressler NM, Jampol LM, Glassman AR; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Cost-effectiveness of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for diabetic macular edema treatment: analysis from the diabetic retinopathy clinical research network comparative effectiveness trial. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Aug 1;134(8):888-96.
13. Resolução de Diretoria Colegiada 111. Ministério da Saúde, Brasil.2016. http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2971795/RDC_111_2016_.pdf. Accessed 27 Nov 2017.
14. Ranibizumabe para Degeneração Macular Relacionada à Idade. Ministério da Saúde, Brasil. 2015. http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_Ranibizumabe_DMRI_final.pdf. Accessed 14 Dec 2017.
15. Antiangiogênicos (bevacizumabe e ranibizumabe) no tratamento do edema macular diabético. Ministério da Saúde, Brasil. 2015. http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_Antiangiogenicos.pdf. Accessed 17 Dec 2017.
16. Regulamento Técnico Que Institui As Boas Práticas De Manipulação Em Farmácias. In: Resolução De Diretoria Colegiada RDC 67, Ministério da Saude.2007 http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_67_2007_COMP.pdf/5de28862-e018-4287-892e-a2add589ac26. Accessed 28 May 2016
- 17 Conceito de Olho [Internet]. Criado 2014 Dez - [citado 2019 Março]. Disponível em <https://conceito.de/olho>
- 18 Nickla DL, Wallman J, The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res*. 2010 Mar;29(2):144-68.
- 19 Anatomia do olho humano [Internet]. Citado 2019 Março. Disponível em <https://www.anatomiadocorpo.com/visao/olho-humano-globo-ocular/>
- 20-Rizzo JF. Embryology, anatomy, and physiology of the afferent visual pathway. In: Miller NR, Newman NJ, eds. *Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology*, Vol. 1, 6th edn. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 3– 82.

- 21-Masland RH. The functional architecture of the retina. *Sci Am* 1986; 255: 102–11.
- 22-Schubert HD. *Structure and function of the neural retina*. Marmor, MF. Retinal pigment epithelium. Roh, S, Weiter, JJ. Retinal and choroidal circulation. In: Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology*, 3th edn. Edinburgh, Mosby Elsevier: Elsevier Inc., 2009; 511– 21
- 23-Foulds WS. Do we need a retinal pigment epithelium (or choroid) for the maintenance of retinal apposition? *Br J Ophthalmol* 1985; 69: 237– 9
- 24- Grierson I, Hiscott P, Hogg P, Robey H, Mazure A, Larkin G. Development, repair and regeneration of the retinal pigment epithelium. *Eye* 1994; 8 (Pt 2): 255– 62
- 25-Miranda A, Loureiro C, Carvalho AB, Dinis AC, Grillo MM, Neovascularização Ocular do Segmento Posterior: Fisiopatologia (PARTE I). *Oftalmologia*. 2011. Vol. 35: pp.291-296.
- 26- Michaelson I. The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal disease. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1948; 68:137–80
- 27- Schachat AP, eds. *Ryan's Retina*. Vol 2. 6th edition. Cleveland. Elsevier. 2018;
- 28- Damico FM. Angiogênese e doenças da retina, *Arq Bras Oftalmol*. 2007;70(3):547-53
- 29 Miller JW, Le Couter J, Strauss EC, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor a in intraocular vascular disease. *Ophthalmology* 2013;120(1):106–14
- 30- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev*. 2004;25(4):581- 611.
- 31- Frank RN, Amin RH, Elliott D, Puklin JE, Abrams GW. Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol*. 1996;122(3):393-403
- 32- Sadda SR, Keane PA, Joeres SA, et al. Quantitative comparison of the morphology of choroidal neovascularization in pathologic myopia versus that in age-related macular degeneration, using optical coherence tomography subanalysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(13):263.
- 33- Lafaut BA. Clinicopathological correlation in exudative age-related macular degeneration: histological differentiation between classic and occult choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2000;84(3):239–43.
- 34- Killingsworth MC, Sarks JP, Sarks SH. Macrophages related to Bruch's membrane in age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 1990;4(Pt 4):613–21.

- 35- Tonon LM, Secoli SR, Ricardo Caponero R. Câncer colorretal: uma revisão da abordagem terapêutica com bevacizumabe. A review of bevacizumab and its use in colorectal cancer. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2007; 53(2): 173-82
- 36- *Shahsuvaryan ML*. Pharmacovigilance in Intraocular Antiangiogenic Therapy. *International Journal of Ophthalmic Research*. 2015. Vol 1, No 1 (2015).
- 37- Garcia Filho CAA, Penha FM, Garcia CAA. Tratamento da DMRI exsudativa: revisão das drogas antiangiogênicas. *Rev Bras Oftalmol*. 2012; 71 (1): 63-9
- 38- Sassa Y, Hata Y. Antiangiogenic drugs in the management of ocular diseases: Focus on antivascular endothelial growth factor. *Clin Ophthalmol*. 2010 Apr 26; 4:275-83
- 39-Revisão Sistemática: AVASTIN (BEVACIZUMABE) EM OFTALMOLOGIA. [Internet] 2008. Citado em 2019 junho. Disponível em: <file:///C:/Users/usuario/Documents/DISSERTAÇÃO/artigos%20e%20teses%20base/Avastin%20em%20oftalmologia-artigo%20br.pdf>
- 40- Antiangiogenic Therapy [Internet]. Citado em março 2019. Disponível em: <https://www.aao.org/focalpointssnipetdetail.aspx?id=513c3bf0-d936-486e-96e3-1b7a9c045a6c>
- 41-Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2606-17
- 42- Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*. 2005 Apr 15;308(5720):385-9
- 43- Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014 Feb;2(2):e106-16
- 44- Pradella FM, Nisihara RM, Sato MT, Grandinetti AA, Novello SB, Pires M, et al. Epidemiological profile of age-related macular degeneration patients in Federal University of Parana, Brazil. *Rev. bras. oftalmol*. 2016.Sept./Oct. Vol.75 no.5
- 45- Pennington KL, DeAngelis MM. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye Vis (Lond)*. 2016 Dec 22; 3:34.
- 46- Bowes Rickman C, Farsiu S, Toth CA, Klingeborn M. Dry age-related macular degeneration: mechanisms, therapeutic targets, and imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.2013 Dec 13;54(14):ORSF68-80
- 47- Hernández-Zimbrón LF, Zamora-Alvarado R, Ochoa-De la Paz L, et al. Age-Related Macular Degeneration: New Paradigms for Treatment and Management of AMD. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Feb 1;2018: 8374647.

- 48- American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course Subcommittee. Basic and Clinical Science Course. Section 12: Retina and Vitreous, 2014-2015. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2013:68-70
- 49- Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report number 8. *Arch Ophthalmol*. 2001 Oct;119(10):1417-36
- 50-Serracarbassa PD. Vitaminas e antioxidantes na degeneração macular relacionada à idade. *Arq Bras Oftalmol*. 2006;69(3):443-5)
- 51- Torres RJA, et al. Conceitos atuais e perspectivas na prevenção da degeneração macular relacionada à idade. *Rev. bras. oftalmol*. [online]. 2008, vol.67, n.3, pp.142-155. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72802008000300008&lng=en&nrm=iso>. ISSN 0034-7280. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72802008000300008>
- 52- Barak Y, Heroman WJ, Tezel TH. The past, present, and future of exudative age-related macular degeneration treatment. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2012 Jan;19(1):43-51
- 53- Bressler NM; Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. *Arch Ophthalmol*. 2001 Feb;119(2):198-207
- 54- Ranibizumabe para Degeneração Macular Relacionada à Idade. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 119. Ranibizumabe para Degeneração Macular Relacionada à Idade. [Internet]. Citado em março 2019. Disponível em:http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2014/Relatorio_Ranibizumabe-DMRI-CP.pdf
- 55- Kodjikian L1, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Fayssse M, Behar-Cohen F, GEFAL Study Group. et al. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2013 Nov;120(11):2300-9
- 56- Relatório de Recomendação. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular). [Internet]. No 308 setembro/2017. Citado em março 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_PCDT_DMRI_Recomendacao.pdf
- 57- Fite RO, Lake EA, Hanfore LK. Diabetic retinopathy in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2019 May - Jun;13(3):1885-91
- 58- Sociedade Brasileira de Diabetes. Tipos de Diabetes. [Internet]. Citado junho 2019. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/publico/diabetes/tipos-de-diabetes>

- 59- Hendrick AM, Gibson MV, Kulshreshtha A. Diabetic Retinopathy. *Prim Care*. 2015 Sep;42(3):451-64
- 60- American Academy of Ophthalmology. Retinopatia Diabética. [internet] Citado 2019 Junho. Disponível em: <https://www.aao.org/topic-detail/diabetic-retinopathy-europe>
- 61- Heng LZ, Comyn O, Peto T, Tadros C, Ng E, Sivaprasad S, et al. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments. *Diabet Med*. 2013 Jun;30(6):640-50
- 62- Hirakawa TH, Costa WC, Nakahima F, Ferreira AIC, Ribeiro LB, Ticianeli JG, et al. Conhecimento dos pacientes diabéticos usuários do Sistema Único de Saúde acerca da retinopatia diabética. *Rev. bras.oftalmol*. 2019. Mar./Apr. vol.78 no.2
- 63- American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course Subcommittee. Basic and Clinical Science Course. Section 12: Retina and Vitreous, 2017-2018. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2016: 87.
- 64- Wu L, Fernandez-Loaiza P, Sauma J, Hernandez-Bogantes E, Masis M. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013 Dec 15;4(6):290-4
- 65- Motta MMS, Coblentz J, Melo LGN. Aspectos atuais no diagnóstico do edema macular diabético. *Rev. bras.oftalmol*. [online]. 2009, vol.68, n.1, pp.59-63. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-72802009000100011&script=sci_abstract&tlng=pt
- 66- *Bosco A, Lerário AC, Soriano D, Santos RF, Massote P, Galvão D, et al. Retinopatia Diabética. Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005. abril. vol 49 no 2
- 67- American Academy of Ophthalmology. Diabetic Retinopathy PPP - Updated 2017. [Internet]. FINAL_Diabetic Retinopathy - Update 2017.pdf. [Citado em 2019 junho]. Disponível em: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp-updated-2017>
- 68- Mathew C, Yunirakasiwi A, Sanjay S. Updates in the management of diabetic macular edema. *J Diabetes Res*. 2015; 2015:794036
- 69- Wenick AS, Bressler NM. Diabetic macular edema: current and emerging therapies. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2012 Jan;19(1):4-12
- 70- Maniadakis N, Konstantakopoulou E. Cost Effectiveness of Treatments for Diabetic Retinopathy: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics*. 2019 Aug;37(8):995-1010
- 71- El Rami H, Barham R, Sun JK, Silva PS. Evidence-Based Treatment of Diabetic Retinopathy. *Semin Ophthalmol*. 2017;32(1):67-74

- 72- Baker CW, Jiang Y, Stone T. Recent advancements in diabetic retinopathy treatment from the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016 May;27(3):210-6
- 73- American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course Subcommittee. Basic and Clinical Science Course. Section 12: Retina and Vitreous, 2017-2018. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2016: 106.
- 74- Ho M, Liu DT, Lam DS, Jonas JB. RETINAL VEIN OCCLUSIONS, FROM BASICS TO THE LATEST TREATMENT. *Retina*. 2016 Mar;36(3):432-48
- 75- Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, Chatziralli IP. Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina*. 2013 May;33(5):901-10
- 76- Apostolopoulos M, Koutsandrea C, Chatjoulis D, Ladas J, Theodossiadis G. Late complications in branch retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol*. 1995-1996;19(5):281-5
- 77- Suzuma K, Kita M, Yamana T, Ozaki S, Takagi H, Kiryu J, et al. Quantitative assessment of macular edema with retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1998 Sep;126(3):409-16.
- 78- Finkelstein D. Ischemic macular edema. Recognition and favorable natural history in branch vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 1992 Oct;110(10):1427-34.
- 79- American Academy of Ophthalmology. Retinal Vein Occlusion. [Internet]. 2013 Oct. Cited 2019 Junho. Disponível em: <https://www.aao.org/munnerlyn-laser-surgery-center/retinal-vein-occlusion>
- 80- Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, SCORE Study Research Group, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol*. 2009 Sep;127(9):1115-28
- 81- Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology*. 2011 Dec;118(12):2453-60
- 82- Ehlers JP, Kim SJ, Yeh S, Thorne JE, Mruthyunjaya P, Schoenberger SD, et al. Therapies for Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2017 Sep;124(9):1412-23
- 83- Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Haller JA, Vitti R, et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 52-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology*. 2016 Feb;123(2):330-6

- 84- Lim LL, Cheung N, Wang JJ, Islam FM, Mitchell P, Saw SM, et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion in an Asian population. *Br J Ophthalmol*. 2008 Oct;92(10):1316-9
- 85- Hayreh SS, Klugman MR, Beri M, Kimura AE, Podhajsky P. Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1990;228(3):201-17
- 86- Baseline and early natural history report. The Central Vein Occlusion Study. *Arch Ophthalmol*. 1993 Aug;111(8):1087-95
- 87- Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: The Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol*. 2009 Sep;127(9):1101-14
- 88- Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1124-33
- 89- Epstein DL, Algvere PV, von Wendt G, Seregard S, Kvanta A. Bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: a prospective, randomized, double-masked clinical study. *Ophthalmology*. 2012 Jun;119(6):1184-9
- 90- Pielon A, Clark WL, Boyer DS, Ogura Y, Holz FG, Korobelnik JF, et al. Integrated results from the COPERNICUS and GALILEO studies. *Clin Ophthalmol*. 2017 Aug 23; 11:1533-40
- 91- Li C, Wang R, Liu G, Ge Z, Jin D, Ma Y, et al. Efficacy of panretinal laser in ischemic central retinal vein occlusion: A systematic review. *Exp Ther Med*. 2019 Jan;17(1):901-10
- 92 - Department of Health and Human Services, Office of Inspector General. Medicare Payments for Drugs Used to Treat Wet Age-Related Macular Degeneration; Washington, DC: HHS [Internet]. 2012. Citado 2019 junho. Disponível em: <https://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-03-10-00360.pdf>
- 93- Moreno TA, Kim SJ. Ranibizumab (Lucentis) versus Bevacizumab (Avastin) for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration: An Economic Disparity of Eye Health. *Semin Ophthalmol*. 2016;31(4):378-84
- 94- Kodjikian L, Decullier E, Souied EH, Girmens JF, Durand EE, Chapuis FR, et al. Bevacizumab and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: an updated meta-analysis of randomised clinical trials. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Oct;252(10):1529-37
- 95- Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, et al.

Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012 Jul;119(7):1388-98

96- Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, et al. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 15;(9):CD011230

97- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos Fracionados [Internet]. Citado 2019 junho. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=352384&_101_type=content&_101_groupId=33836&_101_urlTitle=medicamentos-fracionados&inheritRedirect=true

98- Murakami I, Neto LMR, Silva AM. A importância do fracionamento de medicamentos para o SUS: um estudo piloto. *Rev. Bras. Farm.* 2012. 93(2): 221-4

99- Murakami I, Neto LMR, Silva AM. O custo do medicamento não fracionável para o sistema único de saúde. *Revista Eletrônica de Farmácia*. 2012. Vol. IX (3), 45-53

100- Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO - RDC Nº 80, DE 11 DE MAIO DE 2006. Citado em 2019 junho. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2006/rdc0080_11_05_2006.html

101- Chen YH, Wu PC, Shiea J, Lo LH, Wu YC, Kuo HK. Evaluation of the sterility, stability, and efficacy of bevacizumab stored in multiple-dose vials for 6 months. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009 Feb;25(1):65-9

102- Umaña ERP, Santos GA. Uso off label do bevacizumabe no tratamento da degeneração macular relacionada à idade. Citado em 2019 junho. Disponível em: http://www3.sp.senac.br/hotsites/blogs/InterfacEHS/wp-content/uploads/2015/01/99_Interfacehs_ed-vol-9-n-2.pdf

103. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). Câmara de Regulação - CMED. 2016. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2016-07-21.pdf/f872c689-271c-444f-aa96-aaef31e865d8. Accessed 05 Dec 2017

104. Yahii. Dolar comercial oficial [Internet]. Citado 2018 julho. Disponível em: <http://www.yahii.com.br/dolar.html>. Accessed 12 July 2018

105- Ministério da saúde. Regulamento Técnico Que Institui As Boas Práticas De Manipulação Em Farmácias. In: Resolução De Diretoria Colegiada RDC 67. 2007. Citado 2019 junho. Disponível: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_67_2007_COMP.pdf/5de28862-e018-4287-892e-a2add589ac26. Accessed 28 May 2016

- 106- Diretoria Geral de Recurso Humanos UNICAMP. Tabela de vencimentos. Citado 2019 fevereiro. Disponível em: www.dgrh.unicamp.br/documentos/tabelas-de-venci1mentos/profissional-de-apoio-ao-ensino-pesquisa-e-extensao.
- 107- Abreu F.V. O custo financeiro do processo. [Internet]. 2003. Citado 2019 junho. Disponível em: <https://jus.com.br/artigos/4485/o-custo-financeiro-do-processo>
- 108- Nunes R. P. JUDICIALIZAÇÃO NO ÂMBITO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE: um estudo descritivo sobre o custo das ações judiciais na saúde pública do município [dissertação]. Juiz de Fora 2016
109. Bach PB, Conti RM, Muller RJ, Schnorr GC, Saltz LB. Overspending driven by oversized single dose vials of cancer drugs. *BMJ*. 2016 Feb 29;352:i788.
- 110- Roche. Posicionamento oficial. 2016. [Internet]: Citado 2019 junho Disponível em: <http://www.roche.com.br/home/imprensa/2016/posicionamento-oficial-avastin-bevacizumabe.html>.
- 111- Vasconcelos AMN; Gomes MMF. Transição demográfica: a experiência brasileira. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. Epidemiol. Serv. Saúde 2012 v.21 n.4
112. José NK, Delgado AM, Arieta CE. Practicability of cataract surgery at university hospitals: searching for an economic model. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 1994 Jul-Sep;40(3):186-8.
113. Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2000 Feb 17;342(7):483-92.
114. Klein R, Wang Q, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The relationship of age-related maculopathy, cataract, and glaucoma to visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995 Jan;36(1):182-91.
115. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1047-53.
116. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995 Jan;102(1):7-16.
117. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015. [Internet]. Citado 2019 junho. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/publico/images/2015/area-restrita/diretrizes-sbd-2015.pdf>.

9 ANEXOS

ANEXO 1 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Custos e benefícios do fracionamento compartilhado de Bevacizumabe para o tratamento oftalmológico de patologias retinianas

Pesquisador: Savio Lima Sodre **Área Temática:**

Versão: 5

CAAE: 60695516.1.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.467.483

Apresentação do Projeto:

O pesquisador responsável apresentou uma emenda ao CEP atualizando os prazos de cumprimento do projeto e acrescentando novos pesquisadores à equipe de pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Manteve os mesmos do projeto original.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Manteve os mesmos do projeto original.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma emenda ao projeto original atualizando os prazos de cumprimento do projeto referentes a coleta e análise dos dados e acrescentando novos pesquisadores à equipe de pesquisa. Os pesquisadores adicionados foram: Felipe de Queiroz Tavares Ferreira, Milton Agrizzi David e o Maurício Abujamra Nascimento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os seguintes documentos foram apresentados: a) Folha de rosto, b) Informações básicas do projeto, c) Projeto de pesquisa, d) Carta resposta, e) Comprovante de vínculo com a universidade, f) Solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

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

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

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

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II

Página 02 de

apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

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

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

-O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_102563_1_E1.pdf	10/11/2017 20:24:38		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	trabalho_savio_lima_sodre_10nov17.pdf	10/11/2017 20:21:31	Savio Lima Sodre	Aceito
Outros	carta_resposta_3.pdf	11/04/2017 09:53:05	Savio Lima Sodre	Aceito
Folha de Rosto	rosto2.pdf	05/04/2017 18:47:23	Savio Lima Sodre	Aceito
Declaração de Pesquisadores	vinculo.pdf	27/03/2017 13:06:23	Savio Lima Sodre	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	franscis_ultimo_arquivo.pdf	27/03/2017 12:59:21	Savio Lima	Aceito

Investigador			Sodr e	
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	imagempdf.pdf	08/01/201 7 21:26:18	Savio Lima Sodr e	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 16 de Janeiro de 2018

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini**(Coordenador)**

ANEXO 2 - ARTIGO SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO

TITLE PAGE

TITLE: Costs and Benefits of Bevacizumab Vial Sharing for the Treatment of Retinal Diseases

Corresponding And Principal Author: Sávio Lima Sodré (saviosodre@yahoo.com.br)

Collaboration Group - Authors:

Italo Antunes França Barbosa (italoafbarbosa@gmail.com)

Israel Emiliano Pacheco (israelepacheco@gmail.com)

Felipe De Queiroz Tavares Ferreira (felipeqtf@hotmail.com)

Milton Agrizzi David (miltonad@hotmail.com)

Mauricio Abujamra Nascimento (mauabujamra@hotmail.com)

Carlos Eduardo Leite Arieta (arieta @uol.com.br)

Jose Paulo Cabral Vasconcelos (cabraljp@uol.com.br)

Institucional Adress:

Universidade Estadual De Campinas (UNICAMP)

251,Rua Vital Brasil, Cidade Universitária Zeferino Vaz Campinas – SP - Brasil

13083-888. Tel: +55-19-35217818

ABSTRACT

BACKGROUND:

Antiangiogenic therapy has proved to be an important therapeutic tool for many retinal vascular diseases; however, its availability is limited in developing countries. This study sought to describe the bevacizumab vial sharing process and to evaluate the impact of this repackaging system on the costs incurred in a Brazilian public hospital.

METHOD:

This retrospective study compared the number and costs of intravitreal antiangiogenic injections approved via court order in the first year of the study (2015) to the number and costs of the bevacizumab injections provided through the use of vial sharing in the second year of the study (2016).

Vial sharing consists of the traditional process used to repackage bevacizumab; in this case, however, the drug samples used were the residual volume from the preparation of bevacizumab for oncology patients. The hospital adhered to the guidelines established by the Brazilian Health Surveillance Agency (ANVISA).

RESULTS:

In the first year of the study and using medication obtained through court orders, 550 intravitreal injections were performed in the ophthalmology ambulatory care center. Based on local pricing tables, the total cost of the medication was BRL\$1,036,056.25 (USD\$267,546.58), and the average cost of each application was BRL\$1,883.74 (USD\$486.45).

In the second year of the study, 1081 intravitreal applications were performed at the same hospital using doses obtained through bevacizumab vial sharing. The total cost was BRL\$21,942.49 (USD\$5,663.30) and the per-unit cost was BRL\$20.30, or USD\$5.23 (a savings of 97.88%).

CONCLUSION:

This study found that bevacizumab vial sharing led to a significant reduction in public health care costs associated with antiangiogenic treatment and increased the availability of the drug to public health care patients. These results can be extrapolated to other types of drugs and health care systems.

TRIAL REGISTRATION:

The study was approved by the local Research Ethics Committee under committee registry number (CAAE) 60695516.1.0000.5404 on January 16, 2018.

KEY WORDS: ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR, BEVACIZUMAB, REPACKAGING, VIAL SHARING, PUBLIC HOSPITALS, BRAZIL.

BACKGROUND

Since being introduced on the market, anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) drugs, also known as antiangiogenics, have become widely used as the treatment of choice for retinal diseases such as diabetic macular edema and wet age-related macular degeneration (wet ARMD), both of which are frequent causes of blindness in many populations.^{1,2} In Brazil, three antiangiogenics are available for the treatment of retinal vascular diseases: ranibizumab (Lucentis®), aflibercept (Eylia®), and bevacizumab (Avastin®), the last of which is used off label in ophthalmology.³

In Latin America, there are many obstacles to obtaining anti-VEGF therapy. These barriers include the high cost of care, the refusal by both private and public health care providers to cover these medications, and patients' limited access to retina specialists.⁴ According to 2013 data from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE), 27.9% of the Brazilian population is covered by a private health care plan; the vast majority of the population relies on the Brazilian National Public Health Care System (SUS) for medical care.⁵ Even in regions where treatment from SUS or private health care plans is available, access to medication is hindered by bureaucracy. Patients—particularly those with limited mobility or without access to

reliable transportation—tend to give up on trying to obtain anti-VEGF therapy or, when they are finally able to receive care, are no longer within their treatment window. This situation reflects the importance of improving access to effective interventions.⁴

Bevacizumab is a humanized monoclonal anti-VEGF antibody that was originally developed and approved to treat colorectal cancer.⁶ It has not been approved for intravitreal use by Brazilian health agencies; however, after careful analysis of the evidence available, which has demonstrated its safety and efficacy at rates comparable to those of other anti-VEGF agents,⁷⁻¹² the Brazilian Ministry of Health issued an official opinion recommending this use.¹³⁻¹⁵

In addition to the similarities between bevacizumab and the other anti-VEGF drugs in their efficacy against retinal diseases, an important advantage is the lower cost of the former medication.^{1-3,7} The per-patient cost of bevacizumab may be four to forty times lower, depending on the dosages in which bevacizumab is repackaged.⁸⁻¹² The quality of life provided to patients has also been proven to be higher than that provided by ranibizumab or aflibercept.¹² Bevacizumab has been repackaged for intravitreal injection by compounding the drug into vials for multiple patients in an attempt to reduce the cost of treatment while complying with the guidelines established by the Brazilian Health Surveillance Agency (ANVISA).¹⁶

Despite efforts in the field of oncology to reduce the amount of leftover medication, waste cannot be completely avoided due to the fact that bevacizumab doses depend on patient weight.⁶ In the case of bevacizumab, vial sharing consists of this same compounding process outlined in Brazil's ANVISA guidelines,¹⁶ though with the use of quantities of the drug left over from compounding processes performed on bevacizumab doses destined for oncology patients. These leftover quantities are repackaged for intravitreal use in an attempt to reduce costs, increase the availability of antiangiogenics for ophthalmologic treatment, and provide patients with the same level of care while reducing waste in the public health care system.

METHODS

OBJECTIVE

To calculate the reduction in costs per patient treated with intravitreal antiVEGF and to demonstrate a bevacizumab repackaging model as a viable and more effective

option for public health care systems in the treatment of retinal diseases such as diabetic macular edema, ARMD, and retinal vein occlusions. To compare the direct costs of antiangiogenics used in the ophthalmology ambulatory care center of the Clinical Hospital of the State University of Campinas (UNICAMP) before the implementation of this shared repackaging system to the costs to the department after its introduction.

STUDY DESIGN

This was a technical, observational, and retrospective study performed in the Retinal Ambulatory Care Center of the Clinical Hospital of the State University of Campinas (HC-UNICAMP). This hospital is part of Brazil's public health care system (SUS), in which many patients must obtain a court order to receive anti-VEGF intravitreal injection treatment.

STUDY SUBJECTS

The subjects included in this study were patients from the Retinal Ambulatory Care Center of HC-UNICAMP who received the intravitreal injection of an anti-VEGF drug between August 2015 and July 2017 due to their low visual acuity associated with macular abnormalities or thickness as determined by both macular optical coherence tomography (OCT) and an ophthalmologic examination, and secondary to at least one retinal disease (diabetic macular edema, macular edema secondary to retinal vein occlusion, or wet ARMD). The inclusion criteria in this study are consistent with the criteria used in the protocol at the study institution for indicating treatment with anti-VEGF drugs. The criteria for each specific vascular condition are as follows:

WET ARMD

- Active neovascular membrane on the retina (evaluated using fundus biomicroscopy, OCT, and angiography with fluorescein);
- No fibrous components in or around the lesion;
- No atrophy of the external retinal layers in or around the lesion as determined by OCT;
- Corrected visual acuity between 20/40 and 20/400 as per the ETDRS chart and justified by wet ARMD;

MACULAR EDEMA SECONDARY TO RETINAL VEIN OCCLUSION

- Presence of intraretinal cysts or subretinal fluid in the macular area;
- Central thickness $\geq 250 \mu\text{m}$;
- External retinal layers intact;
- Corrected visual acuity between 20/30 and 20/200 as per the ETDRS chart;
- Less than 1 year of progression/development;

DIABETIC MACULAR EDEMA

- Diabetic macular edema with central involvement
- Corrected visual acuity $<20/30$ as per the ETDRS chart and due to EMD
- foveal thickness $> 250 \mu\text{m}$ as per OCT

STUDY PROCEDURE

Patient information was obtained through data collection from patient medical records and appointments at the local retinal ambulatory care center for the intravitreal application of an anti-VEGF agent between August 2015 and July 2017.

To better analyze the differences between the costs and availability of the intravitreal antiangiogenic injections between the patients treated in the two years of the study, this study evaluated the number of patients, the medications used (bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept), and the costs associated with intravitreal injections approved via court order between August 2015 and July 2016 (the first year of the study). This study also compared the number of patients treated with intravitreal injections and the costs of bevacizumab in cases of vial sharing, which was implemented from August 2016 to July 2017 (the second year of the study).

The reference cost of each medication obtained via court order in the first year of the study was based on the pricing tables for drugs sold to the Brazilian government (known locally as the PMVG) as published by the Brazilian Department of Drug Market Regulations (CMED).¹⁷ The retail price of bevacizumab used in the second year of the study, during which time the medication was obtained directly from the hospital in question, was provided by study site administrators. The data obtained were organized in an Excel spreadsheet and descriptively analyzed. The exchange rate used for the

Brazilian real (BRL) to the US dollar (USD) was the average exchange rate of the dollar in July 2018 (3.8745 Brazilian reais to the US dollar).¹⁸

ETHICAL CONSIDERATIONS

The study was approved by the local Research Ethics Committee under committee registry number (CAAE) 60695516.1.0000.5404. This study received no outside funding and has no conflicts of interest.

Due to its classification as retrospective and observational, this study was not required to follow the guidelines of a population study, or to obtain informed consent forms from patients.

BEVACIZUMAB REPACKAGING

In health care centers, repackaging (or compounding) is a procedure led by pharmacists. It consists of removing a given infused drug from its original packaging and dividing it into smaller doses in smaller vials in a way that maintains its quality and identifying information. In the hospital pharmacy in this study, bevacizumab is repackaged in a class II B2 biological safety cabinet according to guidelines established by ANVISA.¹⁶

ANVISA has also established rules and regulations regarding the compounding, storage, transportation, and distribution of medications. These rules and regulations also outline minimum prerequisites for a given institution to perform these processes. The prerequisites, with which the local hospital complies, outline the need for common areas, a room for cleaning and sterilizing products, a weighing area, a cleanroom exclusively for compounding and container closure, a review area, an area for quarantine, labeling, and packaging, and the use of exclusive locker rooms (changing rooms) by employees. As per these guidelines, the clean room used to compound and close sterile preparations must be separate and used exclusively for this purpose. It must contain air filters to retain particles and microorganisms and to guarantee recommended air quality as per ISO Class 5 (100 particles / ft³ of air) or a biological safety cabinet in accordance with ISO Class 5; it must be in an area consistent with ISO Class 7, and it must exhibit positive pressure.¹⁶

Vial sharing consists of this same process used to repackage bevacizumab; in this study, the quantities of the drug used were those that were left over from the preparation of bevacizumab for oncology patients. This excess volume was aspirated and repackaged in a biological safety cabinet. The product was labeled and stored at adequate temperatures levels (between 2°C and 8°C) to ensure the safe transportation of the medication to the ophthalmology ambulatory care center where the intravitreal injection was performed with proper antiseptic care prior to injection. The vial sharing process was performed using ultrafine (0.03 ml) syringe-needle combinations with no dead volume. With 1 ml of the drug, approximately 20 doses for intravitreal use (1.25 mg / 0.05 ml per patient) were produced per week.

RESULTS

In the first year of the study and using medication obtained through court orders, 550 intravitreal injections were performed in the ophthalmology ambulatory care center of the study site (192 of which were bevacizumab, 347 of which were ranibizumab, and 11 of which were aflibercept). Based on local pricing tables,¹⁷ the total cost of the medication was BRL\$1,036,056.25 (USD\$267,546.58), and the average cost of each application was BRL\$1,883.74 (USD\$486.45). Details are presented in Table 1.

In the second year of the study, 1081 intravitreal applications were performed at the same hospital using doses obtained through bevacizumab vial sharing, with an isolated cost of BRL\$17,455.98 (USD\$4,514.28). Given the fact that approximately one hour is required to repackage 20 doses (and that doses are administered weekly), the additional cost for the specialized medical professional must be included (BRL\$38.47 as reported in the wage table for the study institution¹⁹), as well as the per-hour cost of reserving the cleanroom (approximately BRL\$55.00 as charged by the UNICAMP Department of Biomedical Engineering). Therefore, the total cost of vial sharing in the second year of the study was BRL\$21,942.49 (USD\$5,663.30), and the per-unit cost was BRL\$20.30 (USD\$5.23).

The comparison between the first and second year revealed a 97.88% reduction (BRL\$1,014,113.26, or USD\$261,740.55) in the total cost of a year of injections, as well as a 96.54% increase in the number of injections performed after bevacizumab vial sharing was implemented. The analysis of the savings from the use of

bevacizumab rather than the currently approved antiangiogenics if the treatment had been carried out in the two years of the study is shown in Table 2.

If repackaged bevacizumab doses had been used in the 550 injections in the first year, the cost for the year would have been BRL\$11,165.00, or USD\$2,881.66 (a savings of BRL\$1,014,113.76, or USD\$261,740.55). Similarly, if the injections approved via court order had been continued at the same rate during the second year, the total cost to treat the patients reached in the second year would have been BRL\$2,036,322.94 (USD\$525,570.51).

However, given the fact that this study was performed using vial sharing and small aliquots of bevacizumab that the hospital would have otherwise been discarded, the cost of the medication for the ophthalmology department was nil and the savings achieved using this method were even more pronounced.

DISCUSSION

As this study shows, the reduction in cost through the use of repackaging allowed for a public teaching hospital to increase the number of intravitreal injections available despite the limited resources provided to the Brazilian public health care system.

In the first year of the study, 550 anti-VEGF injections were applied at the study site after patients obtained court orders to receive treatment from August 2015 to July 2016. The total cost was BRL\$1,036,056.25 (USD\$267,546.58). Because bevacizumab doses obtained through vial sharing for this purpose cost BRL\$20.30 (USD\$5.23) after considering the added cost of the physical space and personnel required for the process, the equivalent cost to treat these same 550 patients would have been BRL\$11,165.00, or USD\$2,881.66 if vial sharing had been implemented or if smaller original doses had been available. In this case, this difference represents a 98.92% savings (BRL\$1,024,891.25 or USD\$264,522.19).

Bevacizumab vial sharing was implemented at the study site in the second year of the study, and 1081 intravitreal injections were performed in from August 2016 to July 2017. These treatments represent a 96.54% increase in the number of applications relative to the year prior, when vial sharing had not been implemented. These numbers provide evidence that, at this hospital, the main factor limiting the number of applications in the first year was the availability of the drug. Even with the

crucial participation of the hospital pharmacy department in the introduction of the repackaging system, there was no need for structural or personnel changes for its implementation.

Though antiangiogenic drugs are not considered equivalent, if an ophthalmology department within Brazil's public health care system provides only one high-cost medication free of charge to patients, patients that do not respond to that specific treatment are required to request different medications through court order. As of mid2016, however, Brazil found itself at the peak of one of its worst financial crises in its history. For this reason, approval processes of court orders for high-cost medications became even more drawn out, and approvals were not certain. The extreme scarcity of government-provided antiangiogenic drugs was the main reason that this new method was created, since physicians needed to provide their patients with these high-cost medications and public hospitals wanted to make good use of the limited supply. Because repackaged bevacizumab became the only way to make anti-VEGF drugs available at this institution, only this treatment was used in the second year of the study. In the second year, cases of refractory cystoid macular edema, for example, were treated with triamcinolone or macular grid laser photocoagulation (alternative therapies available in the department). In any case, only anti-VEGF drug therapy was considered in this study.

The cost of bevacizumab was maintained in the calculations in the second year of this study: though the doses used were obtained from excess quantities of the drug that would have otherwise been destroyed, the acquisition of the drug produced administrative costs for the State Health Secretariat. In light of this situation, it can also be argued that the cost of the drug became negligible for the ophthalmology department.

This situation also reflects one of the most important points of this study: if vial sharing processes such as these are implemented, anti-VEGF treatment can become available in hospitals and health care centers where even traditional repackaging is not financially viable. These results therefore highlight the fact that vial sharing procedures for high-cost medications represent a useful option for centers facing financial constraints.

It is also important to note that, by providing compounded doses of the medication, the study site was able to reduce the amount of time between indication

and the start of treatment, in addition to avoiding the administrative costs associated with court orders.

High-cost medication waste is not only a problem in Brazil. Even when hospitals and health care systems prioritize efforts to avoid wasting infused drugs, wasted volumes may vary between 1% and 33%. Bevacizumab waste in the United States in 2016 was estimated at 9%.²⁰

Chen et al. analyzed the sterility, stability, and efficacy of bevacizumab repackaged into multiple doses. Their results demonstrate that, if proper antiseptic precautions are taken during the manipulation and use of this medication (and if the drug is stored at 4°C for no more than six months), compounded doses of bevacizumab will remain sterile and anti-VEGF activity will remain minimally (less than 10%) degraded during this period.²¹

Another challenge to the implementation of this medication is the approval of bevacizumab for ophthalmologic pathologies in Brazil. Despite the Ministry of Health's interim approval of bevacizumab for ophthalmologic use in the country in 2016¹³ the ROCHE® laboratory issued an official statement to report that it does not agree with the temporary authorization of the use of the drug for off-label treatment in eyes. The company believes that such off-label usage should be the sole responsibility of patients and professionals who accept the potential risks that have been associated with this treatment procedure.²² This corporate position limits the ophthalmological use of this medication to institutions that, like this one, perform scientific studies on the drug. Patients must be informed of the situation and must sign consent forms acknowledging the experimental nature of the treatment and potential risks of using this medication in their eyes.

In Brazil, the resources allocated to public health are insufficient and poorly managed. Brazil is a developing country that has experienced both demographic transitions and economic crises in recent years, both of which have had substantial impacts on public health.²³ The resources available must therefore be used economically, particularly in cases of high-cost medications.²⁴ A compounding factor in this situation is that ARMD is considered the main cause of legal blindness among those over 50 years of age in some industrialized nations.^{25,26} Furthermore, researchers estimate that the global prevalence of diabetes mellitus will increase from 2.8% (171 million) as of the year 2000 to 4.4% (366 million) by 2030, with the most significant increases in developing

countries.²⁷⁻²⁹

According to the Brazilian National Committee for Health Technology Incorporation (CONITEC), the budgetary impact for treating wet ARMD in the general population in the country in five years will be BRL\$300,949,504.64 (USD\$77,674,410.80) in the case of ranibizumab and BRL\$50,236,922.63 (USD\$12,966,040.17) in the case of bevacizumab (considering repackaging into four doses from each 0.3 ml vial of ranibizumab and 40 doses from each 4 ml vial of bevacizumab).¹⁴

In the case of treatment for diabetic macular edema, CONITEC has also estimated that the use of repackaging in this situation would result in a three-year budgetary impact ranging from BRL\$143,002,198.00 or USD\$36,908,555.43 (if repackaged bevacizumab were used) to BRL\$12,359,563,100.00 or USD\$3,189,976,280.81 (if single-dose vials of ranibizumab were used).¹⁵

Assuming the difference in cost identified by CONITEC for the use of repackaged bevacizumab rather than ranibizumab (four doses in the treatment of ARMD or a single dose in the treatment of diabetic macular edema), if repackaged bevacizumab were used in the Brazilian public health care system at the repackaged dose value found in this study (BRL\$20.30 or USD\$5.23), the government would be able to provide 12,350,376.49 doses for the treatment of wet ARMD at 5 years and 601,801,029.65 doses for diabetic macular edema at 3 years.

It is important to note that CONITEC does not consider the costs of the repackaging process in its assessment of the economic impact of repackaging bevacizumab using the methods performed in this study. The cost of vial sharing may be financially viable due to the substantial savings provided by the use of this drug in this way.

The cost of the syringe is also negligible relative to the possible savings provided by the use of this medication, in part because the syringes used in the repackaging process are also used in the application of the drug. The cost of follow-up care was not considered, since this care is provided regardless of the medication used.

The limitations of our study are its retrospective nature, the need for a specifically structured hospital pharmacy, and the training required for pharmaceutical professionals in order for the hospital to comply with the rules of the local health surveillance agency.

CONCLUSION

This study provides a model for the repackaging of bevacizumab through a vial sharing process as a viable option for public hospitals. In Brazil, this process complies with Brazilian Health Surveillance Agency (ANVISA) regulations and has been found to increase availability and reduce the cost of treatment for diseases such as diabetic macular edema, age-related macular degeneration, and retinal vein occlusions. In the comparison between the first year of the study (when treatment was available to patients only through a court order) and the second year of the study (when repackaging via vial sharing was implemented), the use of compounded doses of bevacizumab resulted in a 97.88% savings on drug costs and a 96.54% increase in the availability of treatment, as well as a reduction in wasted aliquots.

The increased number of patients treated and the reduction in costs represent the benefits provided to the public health care system and patients alike. Due to the promising results of this study, further research and analysis are encouraged to evaluate the effects of repackaging of high-cost medications and of other measures on the efficient use of public resources.

ABBREVIATIONS

ANVISA: the Brazilian Health Surveillance Agency (Agência Nacional de Vigilância Sanitária)

ARMD: Age-related macular degeneration

BRL: Brazilian reais

CAAE : Certificate of presentation for ethical consideration – an ethics evaluation certificate (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética)

CMED: Brazilian Department of Drug Market Regulations (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos)

CONITEC: Brazilian National Committee for Health Technology Incorporation (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS)

HC-UNICAMP: Clinical Hospital of the State University of Campinas (Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas)

ISO: International Organization for Standardization

OCT: Optical coherence tomography

PMVG: Maximum Prices for Sales to the Government – the pricing tables for drugs sold to the Brazilian government (Preço Máximo de Venda ao Governo)

SUS: The Brazilian National Public Health Care System (Sistema Unico de Saúde)

UNICAMP: State University of Campinas (Universidade Estadual de Campinas)

USD: United States Dollar

VEGF: Vascular endothelial growth factor

Declarations

- **Ethics approval and consent to participate:**

The study was approved by the local Research Ethics Committee under committee registry number (CAAE) 60695516.1.0000.5404 on January 16, 2018.

- **Consent for publication**

No consent to publish was needed for this study, as we did not use any personal information, images or videos of individual participants.

- **Availability of data and material**

The datasets generated and analyzed during the current study are not publicly available; the information is only part of physical personal medical records; this information is available from the corresponding author upon reasonable request.

- **Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

- **Funding**

This study received no outside funding and has no conflicts of interest.

- **Authors' contributions**

IAFB, IEP FQTF and SLS contributed to conception and design of the study. MAD was responsible for the data collection. All authors were involved in drafting the manuscript and have given final approval of the version to be published.

- **Acknowledgements**

The authors would like to thank the pharmaceutical professionals of the Clinical Hospital of the State University of Campinas (HC-UNICAMP) for their fundamental assistance with the research.

REFERENCES

1. Cai S, Bressler NM. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: recent clinically relevant findings from DRGR.net Protocol T. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017 Nov;28(6):636-643.
2. Solomon SD, Lindsley KB, Krzystolik MG, Vedula SS, Hawkins BS. Intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: findings from a cochrane systematic review. *Ophthalmology*. 2016 Jan;123(1):70-77.
3. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011 May 19;364(20):1897-908.
4. Advocating for Improved Treatment and Outcomes for Wet Age-Related Macular Degeneration. In: A Report based on a Latin American Expert Summit convened in Bogota, Colombia, March. 2012. https://angio.org/wp-content/uploads/2013/10/Latin_America_AMD_Expert_Summit_White_Paper-English.pdf. Accessed 17 Jan 2017
5. Pesquisa nacional de saúde. Acesso e utilização dos serviços de saúde, acidentes e violências. IBGE. 2015. <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv94074.pdf>. Accessed 20 Oct 2017.
6. Arjaans M, Schröder CP, Oosting SF, Dafni U, Kleibeuker JE, de Vries EG. VEGF pathway targeting agents, vessel normalization and tumor drug uptake: from bench to bedside. *Oncotarget*. 2016 Apr 19;7(16):21247-58.
7. Narayanan R, Panchal B, Das T, Chhablani J, Jalali S, Ali MH; MARVEL study group. A randomised, double-masked, controlled study of the efficacy and safety of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of macular oedema due to branch retinal vein occlusion: MARVEL Report No. 1. *Br J Ophthalmol*. 2015 Jul;99(7):954-9.
8. Heier JS, Bressler NM, Avery RL, Bakri SJ, Boyer DS, Brown DM, Dugel PU, Freund KB, Glassman AR, Kim JE, Martin DF, Pollack JS, Regillo CD, Rosenfeld PJ, Schachat AP, Wells JA 3rd; American Society of Retina Specialists Anti-VEGF for Diabetic Macular Edema Comparative Effectiveness Panel. Comparison of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for treatment of diabetic macular edema: extrapolation of data to clinical practice. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Jan;134(1):95-9.
9. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes S, Lotery AJ, Dakin HA, Culliford L, Scott LJ, Nash RL, Taylor J, Muldrew A, Sahni J, Wordsworth S, Raftery J, Peto T, Reeves BC. A randomised controlled

trial to assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation (IVAN). *Health Technol Assess.* 2015 Oct;19(78):1-298.

10. Raftery J, Clegg A, Jones J, Tan SC, Lotery A. Ranibizumab (Lucentis) versus bevacizumab (Avastin): modelling cost effectiveness. *Br J Ophthalmol.* 2007 Sep;91(9):1244-6.
11. Schauwvlieghe AM, Dijkman G, Hooymans JM, Verbraak FD, Hoyng CB, Dijkgraaf MG, Van Leeuwen R, Vingerling JR, Moll AC, Schlingemann RO. Comparing the effectiveness and costs of bevacizumab to ranibizumab in patients with diabetic macular edema: a randomized clinical trial (the BRDME study). *BMC Ophthalmol.* 2015 Jul 7; 15:71.
12. Ross EL, Hutton DW, Stein JD, Bressler NM, Jampol LM, Glassman AR; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Cost-effectiveness of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for diabetic macular edema treatment: analysis from the diabetic retinopathy clinical research network comparative effectiveness trial. *JAMA Ophthalmol.* 2016 Aug 1;134(8):888-96.
13. Resolução de Diretoria Colegiada 111. Ministério da Saúde, Brasil.2016. http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2971795/RDC_111_2016_.pdf. Accessed 27 Nov 2017.
14. Ranibizumabe para Degeneração Macular Relacionada à Idade. Ministério da Saúde, Brasil. 2015. http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_Ranibizumabe_DMRI_final.pdf Accessed 14 Dec 2017.
15. Antiangiogênicos (bevacizumabe e ranibizumabe) no tratamento do edema macular diabético. Ministério da Saúde, Brasil. 2015. http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_Antiangiogenicos.pdf. Accessed 17 Dec 2017
16. Regulamento Técnico Que Institui As Boas Práticas De Manipulação Em Farmácias. In: Resolução De Diretoria Colegiada RDC 67, Ministério da Saude.2007 http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_67_2007_COMP.pdf/5de28862-e018-4287-892e-a2add589ac26. Accessed 28 May 2016
17. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). Câmara de Regulação - CMED. 2016. http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMID_ADE_G_OV_2016-07-21.pdf/f872c689-271c-444f-aa96-aaef31e865d8. Accessed 05 Dec 2017 18. Yahii. Dolar comercial oficial. <http://www.yahii.com.br/dolar.html>. Accessed 12 July 2018.

19. DGRH.Tabela de vencimentos. www.dgrh.unicamp.br/documentos/tabelas-devencimentos/profissional-de-apoio-ao-ensino-pesquisa-e-extensao. Accessed 28 Feb 2019.
20. Bach PB, Conti RM, Muller RJ, Schnorr GC, Saltz LB. Overspending driven by oversized single dose vials of cancer drugs. *BMJ*. 2016 Feb 29;352:i788.
21. Chen YH, Wu PC, Shiea J, Lo LH, Wu YC, Kuo HK. Evaluation of the sterility, stability, and efficacy of bevacizumab stored in multiple-dose vials for 6 months. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009 Feb;25(1):65-9.
22. Posicionamento oficial. Roche. 2016. <http://www.roche.com.br/home/imprensa/2016/posicionamento-oficial-avastinbevacizumabe.html>. Accessed 21 Aug 2017.
23. Vasconcelos, Ana Maria Nogales, & Gomes, Marília Miranda Forte. Transição demográfica: a experiência brasileira. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2012; <https://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742012000400003>.
24. José NK, Delgado AM, Arieta CE. Practicability of cataract surgery at university hospitals: searching for an economic model. *Rev Assoc Med Bras(1992)*. 1994 Jul-Sep;40(3):186-8.
25. Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2000 Feb 17;342(7):483-92.
26. Klein R, Wang Q, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The relationship of age-related maculopathy, cataract, and glaucoma to visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995 Jan;36(1):182-91.
27. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1047-53.
28. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995 Jan;102(1):7-16.
29. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015. <https://www.diabetes.org.br/publico/images/2015/area-restrita/diretrizes-sbd-2015.pdf>. Accessed 16 May 2018

TABLES

Table 1: Per-unit and total cost* per medication according to government from August 2015 to June 2016.

MEDICATION	NUMBER OF APPLICATIONS	COST (in BRL\$/USD\$)	TOTAL COST (in BRL\$/USD\$)
Bevacizumab (4 ml)	192	BRL\$1,291.84	BRL\$248,033.28
Ranibizumab		USD\$333.42	USD\$64,016.84
Aflibercept	347	BRL\$2,176.72	BRL\$755,321.84
TOTAL		USD\$561.80	USD\$194,946.92
	11	BRL\$2,972.83	BRL\$32,701.13
		USD\$767.28	USD\$8,440.09
	550		BRL\$1,036,056.25
			USD\$267,455.47

*Maximum retail prices of drugs sold to the Brazilian government (known locally as the PMVG)

Table 2: Savings if the treatment had been carried out in the two years of the study.

1631 BEVACIZUMAB	COST DIFFERENCE		VIAL SHARING
<i>1631 Bevacizumab</i> <i>PMVG</i>	BRL\$2,106,991.04 USD\$543,808.02	BRL\$33,109.30 USD\$ 8,545.43	BRL\$2,073,881.74 USD\$535,264 .35
<i>1631 Ranibizumab</i> <i>PMVG</i>	BRL\$3,550,230.32 USD\$916,295.80	BRL\$33,109.30 USD\$8,545.43	BRL\$3,517,121,02. USD\$907,761.26
<i>1631 Aflibercept</i> <i>PMVG</i>	BRL\$4,848,685.73 USD\$1,251,433.68	BRL\$33,109.30 USD\$8,545.43	BRL\$4,815,576.43 USD\$1,242,889.77