

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

**CIRURGIA ANTIGLAUCOMATOSA VIA ANGULAR COM IMPLANTE DE
DRENAGEM *ISTENT*[®] *INJECT TRABECULAR MICRO-BYPASS* NO
TRATAMENTO DO GLAUCOMA PRIMÁRIO DE ÂNGULO ABERTO LEVE A
MODERADO**

Elaborado por Sense Company em suporte ao formulário de pedido de incorporação de *iStent*[®] *Inject Trabecular Micro-bypass*, conforme solicitação da Glaukos, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – Janeiro de 2021.

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

TÍTULO: Cirurgia antiglaucomatosa via angular com implante de drenagem *iStent® Inject Trabecular Micro-bypass* no tratamento do glaucoma primário de ângulo aberto leve a moderado

ÓRGÃO FINANCIADOR: Glaukos.

AUTORES: Leticia Dias¹, Laura Murta², Roberta Arinelli³ e Camila Pepe⁴

REVISORES:

¹ Farmacêutica, epidemiologista na SENSE Company;

² Biomédica, gerente de projetos na SENSE Company.

³ Médica, diretora médica na SENSE Company;

⁴ Engenheira de produção, diretora na SENSE Company.

São Paulo, 15 de Fevereiro de 2021.

À Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Sistema Único de Saúde (CONITEC)

Referente: Cirurgia antiglaucomatosa via angular com implante de drenagem iStent[®] Inject Trabecular Micro-bypass no tratamento do glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) leve a moderado

Glaukos Produtos Médicos Ltda., pioneira em procedimentos minimamente invasivos para glaucoma, e como produtora de *iStent inject[®] Trabecular Micro-Bypass System*, respeitosamente apresenta um resumo dos benefícios clínicos e econômicos atribuídos a nossa tecnologia e que apoiam a incorporação de *iStent inject[®] Trabecular Micro-Bypass System* pelo SUS.

- ***iStent inject[®] Trabecular Micro-Bypass System* possui perfil de eficácia e segurança comprovados**

A evidência disponível na literatura, e apresentada neste parecer, aponta que *iStent inject[®] Trabecular Micro-Bypass System* utilizado como procedimento *standalone*, possui segurança e eficácia duráveis no tratamento de GPAA. (1,2) O benefício clínico gerado por esta tecnologia a pacientes com GPAA tratados com terapia medicamentosa máxima (≥ 2 colírios) é robusta. Ainda, estudos em longo prazo publicados por Lindstrom *et al.*, 2016 (3), Hengerer *et al.*, 2019 (4) e Lindstrom *et al.*, 2020 (5), avaliaram o uso de *iStent inject[®] Trabecular Micro-Bypass System* em 12, 36 e 48 meses, respectivamente, corroborando com os achados em menor tempo de seguimento.

O objetivo principal do tratamento do GPAA é promover redução significativa e sustentada da pressão intraocular, minimizando o risco de progressão da doença. A preservação da qualidade de vida relacionada à saúde está intimamente ligada à preservação da função visual e ao atraso de procedimentos mais invasivos. (6) Por outro lado, o uso de medicamentos tópicos possui um impacto negativo na qualidade de vida. Estudos recém publicados sobre *iStent inject[®] Trabecular Micro-Bypass System* demonstram que seu uso leva a melhora na qualidade de vida

dos pacientes. Tais estudos atribuíram estes benefícios a qualidade de vida a uma redução da dependência de medicamentos tópicos para alcançar a pressão intraocular desejada. (7–11)

O sucesso do tratamento com medicamentos hipotensivos tópicos no glaucoma é limitado pela adesão ao tratamento, que geralmente é baixa e leva muitos pacientes ao tratamento subótimo ou ao não tratamento. A adesão impõe a maior barreira para alcance de uma pressão intraocular reduzida consistente, que é necessária para minimizar o risco de dano ao nervo óptico e progressão da doença. Como a adesão da doença é extremamente reduzida com o uso de mais de um tratamento, o uso de poucos medicamentos pode levar ao alcance da pressão intraocular ótima. (12–14) Em relação a tal ponto, é importante ressaltar que Fea *et al.*, 2014 (1), mostrou que o uso de *iStent inject*[®] *Trabecular Micro-Bypass System* é pelo menos tão eficaz quando o uso de dois colírios, com benefício clínico na redução da carga de medicamentos e assegurando tratamento contínuo e com adesão completa ao implante, e perfil de segurança favorável.

Há no SUS uma necessidade de uma intervenção capaz de manter os valores alvo de pressão intraocular enquanto reduz a não-adesão ao tratamento e reduz o dano do uso em longo-prazo de terapias tópicas. Assim, a incorporação de *iStent inject*[®] *Trabecular Micro-Bypass System* à lista de tratamentos disponíveis no SUS constitui uma nova alternativa terapêutica para pacientes com GPAA.

- ***iStent inject*[®] *Trabecular Micro-Bypass System* gera benefícios econômicos**

Os resultados do modelo econômico apresentados neste parecer apontam que o *iStent inject*[®] *Trabecular Micro-Bypass System*, por se tratar de um tratamento de aplicação única e longa duração, apresenta o potencial de reduzir em até 80% os gastos com medicamentos hipotensivos tópicos ao longo da vida do paciente. Ressalta-se que na presente análise foram considerados apenas o custo de dispensação do medicamento, não sendo contabilizados os custos indiretos como o custo da cadeia logística (transporte e armazenamento) ou o custo relacionado a retirada do medicamento pelo paciente (deslocamento e absenteísmo).

Ao considerar os custos indiretos, o tratamento com *iStent inject*[®] *Trabecular Micro-Bypass System* apresenta um potencial ainda maior de reduzir os custos associados aos medicamentos.

- ***iStent inject*[®] *Trabecular Micro-Bypass System* no enfrentamento da pandemia de COVID-19**

Destaca-se ainda que de acordo com a *American Academy of Ophthalmology* (AAO), o COVID-19 pode se disseminar pelos olhos. Pacientes podem se infectar ao encostar em seus olhos após tocar materiais contaminados. Para manejo de pacientes oftalmológicos durante a pandemia, a AAO recomenda que, se possível, seja mantido um estoque de medicamentos para tratamento de doenças oftalmológicas (como colírios antiglaucoma) e evitar coçar os olhos. Os pacientes tocam os olhos quando administram o tratamento, e a sensação de secura ocular e outros eventos adversos relacionados ao tratamento podem levá-los a coçar os olhos. Além disso, há uma maior necessidade de visita às drogarias durante o uso de medicamentos tópicos. (15) As opções terapêuticas que reduzem o uso deste tipo de tratamento, como *iStent inject® Trabecular Micro-Bypass System*, pode atuar como uma medida preventiva ao COVID-19 no SUS.

RESUMO EXECUTIVO

Resumo Executivo

Título/pergunta: O uso *standalone* do implante de drenagem *iStent[®] inject Trabecular Micro-Bypass* no tratamento de pacientes adultos com glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) leve a moderado que necessitam de redução da pressão intraocular (PIO) ou que se beneficiariam da diminuição no número de medicamentos utilizados para glaucoma e que falharam ao uso de pelo menos um medicamento tópico é eficaz, seguro e custo-efetivo quando comparado a medicamentos tópicos?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra

Breve justificativa para a recomendação: *iStent[®] inject Trabecular Micro-Bypass*, consiste em um dispositivo contendo um injetor com dois *stents* intraoculares multidirecionais, projetado para otimizar o fluxo de fluido aquoso, reduzindo a PIO, beneficiando assim, pacientes com glaucoma no contexto do Sistema Único de Saúde.

Local de utilização tecnologia: Uso hospitalar.

População-alvo: Pacientes adultos com GPAA leve a moderado que necessitam de redução da PIO ou que se beneficiariam da diminuição no número de medicamentos utilizados para glaucoma e que falharam ao uso de pelo menos um medicamento tópico. Foi permitido a inclusão de pacientes com glaucoma de ângulo aberto (GAA), uma vez que o GPAA é seu subtipo mais frequente.

Tecnologia: *iStent[®] inject Trabecular Micro-Bypass* em uso *standalone*.

Comparador: Medicamentos tópicos para o tratamento do glaucoma ou ausência de comparação.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Uma revisão sistemática foi conduzida até outubro de 2020 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde e *Centre for Reviews and Dissemination*. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dados especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foi incluído um ensaio clínico randomizado (ECR) e um estudo observacional. No ECR, a implantação *standalone* de *iStent[®] inject Trabecular Micro-Bypass* foi considerada eficaz ao proporcionar reduções estatisticamente significativas da PIO em comparação com uso de medicamentos tópicos. Este benefício também foi observado no estudo observacional. Ainda, a implantação de *iStent[®] inject Trabecular Micro-Bypass* levou a redução do número de medicamentos hipotensores utilizados em um período de seis meses após a cirurgia, quando comparado ao período pré-operatório em pacientes com GAA moderado e não controlado com o uso de medicamentos. O perfil de segurança de *iStent[®] inject Trabecular Micro-Bypass* foi tolerável, com baixa frequência de eventos intra e pós-operatórios.

Qualidade da evidência:

Redução da PIO	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Proporção de pacientes com redução da PIO	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Número de medicamentos hipotensores utilizados	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa

Síntese de informações econômicas: A análise econômica conduzida baseou-se em um modelo de custo-utilidade para projetar os ganhos em eficácia e os custos relacionados ao tratamento. Os resultados da análise mostram um ganho em QALYs. Esse ganho é acompanhado de um incremento

nos custos, entretanto é possível notar que as razões de custo-efetividade incremental são inferiores a 13 mil reais. Vale ressaltar que o cenário de mundo real apresentou benefícios semelhantes ao cenário base (0,47 QALYs incrementais) com menor custo incremental (RCEI de R\$ 9.139,78 por QALY salvo versus RCEI de R\$ 12.595,26 por QALY salvo, respectivamente), reforçando os benefícios do regime TES. Portanto, conclui-se que o uso do istent inject em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) leve a moderado que necessitam de redução da pressão intraocular (PIO) ou que se beneficiariam da diminuição no número de medicamentos utilizados para glaucoma e que falharam ao uso de pelo menos um medicamento tópico é custo-efetivo em comparação ao uso de colírios, proporcionando uma melhora na qualidade de vida dos pacientes com um custo adicional que justifica esse benefício proporcionado para os pacientes. Ainda, esta conclusão foi corroborada pelas análises de sensibilidade probabilísticas.

A análise de impacto orçamentário no cenário PCDT apresentou um impacto incremental de R\$ 8,2 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a um total acumulado de aproximadamente R\$ 78,4 milhões em 5 anos. Já no cenário mundo real (Datusus), a análise de impacto orçamentário da população apresentou um impacto incremental de R\$ 7,8 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a um total acumulado de cerca de R\$ 71,1 milhões em 5 anos.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	11
LISTA DE TABELAS	12
LISTA DE FIGURAS	14
1 CONTEXTO	15
1.1 Objetivo do parecer	15
1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico.....	15
2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	17
2.1 Visão geral da doença.....	17
2.2 Classificação da doença	18
2.3 Fisiopatologia	19
2.4 Epidemiologia.....	21
2.5 Diagnóstico.....	22
2.6 Impacto da doença	23
2.7 Tratamento.....	24
2.8 Necessidades médicas não atendidas	30
3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	32
3.1 Apresentação do dispositivo	32
3.2 <i>Minimally invasive glaucoma surgery</i> (MIGS) e cirurgia antiglaucomatosa via angular com implante de drenagem	34
3.3 Programa de treinamento e curva de aprendizado	34
3.4 Posicionamento no mercado atual	36
4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS.....	37
5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	39
5.1 Questão do Estudo	39
5.1.1 Intervenção.....	39
5.1.2 População	40
5.1.3 Comparação	40
5.2 Estratégia de busca.....	40
5.2.1 Fontes de dados	40
5.2.2 Vocabulário controlado	41

5.3	Critérios de seleção e exclusão dos artigos	47
5.4	Critérios de qualidade	47
5.4.1	Avaliação de risco de viés	48
5.4.2	Qualidade da evidência	48
5.5	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)	48
5.5.1	Descrição dos estudos selecionados.....	49
5.5.2	Análise da qualidade da evidência.....	54
5.5.3	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos 55	
5.6	Resultados da busca realizada (estudos econômicos).....	57
5.7	Outras evidências científicas	58
6	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	65
6.1	Objetivo.....	65
6.2	População-alvo	65
6.3	Horizonte de tempo	65
6.4	Perspectiva	65
6.5	Comparadores	66
6.6	Desconto	68
6.7	Desfecho.....	68
6.8	Modelo econômico.....	69
6.9	Dados de eficácia.....	72
6.9.1	Pressão intraocular.....	72
6.9.2	Mudança no campo visual.....	75
6.9.3	Tempo até o tratamento sequente	76
6.20	Padrão de uso de recursos e custos	77
6.20.1	Tratamentos	77
6.20.2	Custo de acompanhamento	78
6.20.3	Custo de complicações	79
6.21	Resultados.....	79
6.22	Análise de sensibilidade	81
7	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	86
7.1	População Elegível.....	86
7.2	Custo de tratamento	86

7.3	Participação de mercado	87
7.4	Análise de impacto orçamentário.....	88
8	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS	90
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	91
10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	94
	ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO E BULA - <i>ISTENT® INJECT TRABECULAR MICRO-BYPASS</i>	107
	ANEXO 2. PREÇO - <i>ISTENT® INJECT TRABECULAR MICRO-BYPASS</i>	108
	ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	109
	ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS ANALISADOS	110
	ANEXO 5. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i>	113
	ANEXO 6. ESTUDOS EXCLUÍDOS	114
	ANEXO 7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE	117
	ANEXO 8. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE	118

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de tecnologia em saúde
BVCA	Melhor acuidade visual corrigida
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
dB	Decibel
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
ECR	Ensaio clínico randomizado
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GAA	Glaucoma de ângulo aberto
GPAA	Glaucoma primário de ângulo aberto
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
IC	Intervalo de confiança
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MD	<i>Mean deviation</i>
MIGS	<i>Minimally invasive glaucoma surgery</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PIO	Pressão intraocular
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RoB 2.0	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0</i>
SBG	Sociedade Brasileira de Glaucoma
SUS	Sistema Único de Saúde

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Intensidade do glaucoma de acordo com a classificação de Hodapp-Parrish modificada. <i>European Glaucoma Society, 2017. (25)</i>	18
Tabela 2. Critérios de gravidade do glaucoma. (11)	24
Tabela 3. Esquema de tratamento definido pelo PCDT, de acordo com o critério de gravidade. Ministério da Saúde, 2018. (11)	25
Tabela 4. Características dos medicamentos tópicos recomendados para o tratamento de GPAA. Sociedade Brasileira de Glaucoma, 2009. (44)	27
Tabela 5. Características dos medicamentos disponíveis no SUS. (59–66).....	37
Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.	39
Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca.	42
Tabela 8. Estratégias de busca.	45
Tabela 9. Estudos incluídos para análise.	49
Tabela 10. EAs oculares. Fea, 2014. (70)	52
Tabela 11. Média da PIO e do número de medicamentos utilizados. Klamann, 2015. (71)	53
Tabela 12. Classificação da qualidade da evidência.	54
Tabela 13. Estudos completos incluídos para análise.....	55
Tabela 14. EAs no período pós-operatório. Voskanyan, 2014. (74).....	62
Tabela 15. Primeira opção terapêutica.	67
Tabela 16. Dados de Mundo Real: Distribuição de tratamento.....	67
Tabela 17. Sequência de tratamento: Cenário base (PCDT).	71
Tabela 18. Sequência de tratamento: Cenário de mundo real.....	71
Tabela 19. Redução na Pressão intraocular. (6)	72
Tabela 20. Redução da pressão intraocular ajustada.	74
Tabela 21. Critério de informação de Akaike.	76
Tabela 22. Custo de tratamento medicamentoso	77
Tabela 23. Custo acompanhamento.....	78
Tabela 24. Custo de complicações.	79
Tabela 25. Resultados de custo-utilidade: cenário base - PCDT	80
Tabela 26. Resultados de custo-utilidade: (cenário mundo real - DATASUS).	80
Tabela 27. População elegível.	86
Tabela 28. Custo de tratamento por ano e por cenário.	87

Tabela 29. Participação de mercado.	87
Tabela 30. Resultados da análise de impacto orçamentário no cenário base	88
Tabela 31. Resultados da análise de impacto orçamentário no cenário alternativo.	88
Tabela 32. Posicionamento de agências de ATS internacionais. (77–80)	90

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Produção e drenagem de humor aquoso em olho saudável e em olho com GPAA. Hollands, 2013. (30)20

Figura 2. Sequência de tratamento de GPAA recomendado no 3º Consenso Brasileiro para GPAA. Sociedade Brasileira de Glaucoma, 2009. (44)27

Figura 4. Dimensões do stent do *iStent inject® Trabecular Micro-Bypass System*. Food and Drug Administration, 2017. (53)33

Figura 5. Design do aplicador. Food and Drug Administration, 2017. (53)33

Figura 6. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.49

Figura 7. Proporção de olhos com redução da PIO em 12 meses. Fea, 2014. (70)51

Figura 8. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.....57

Figura 9. PIO média até a semana 48. Lindstrom, 2020. (73)60

Figura 9. Estrutura do modelo de avaliação econômica.....70

Figura 10. Análise de sensibilidade univariada - Cenário Base - PCDT.....83

Figura 11. Análise de sensibilidade univariada - Cenário Mundo Real - DATASUS.83

Figura 12. Análise de sensibilidade probabilística - Cenário Base - PCDT.84

Figura 13. Análise de sensibilidade probabilística - Cenário Mundo Real - DATASUS.....85

Figura 14. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*. RoB2 Development Group, 2019. (69)110

1 CONTEXTO

1.1 Objetivo do parecer

iStent[®] *inject Trabecular Micro-Bypass* está sendo proposto para a seguinte indicação:

Glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA):

Implante isolado (*standalone*) em pacientes com GPAA leve a moderado que necessitam de redução da PIO ou que se beneficiariam da diminuição no número de medicamentos utilizados para glaucoma e que falharam ao uso de pelo menos um medicamento tópico

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade do uso *standalone* de *iStent*[®] *inject Trabecular Micro-Bypass* no tratamento de pacientes adultos com GPAA leve a moderado que necessitam de redução da PIO ou que se beneficiariam da diminuição no número de medicamentos utilizados para glaucoma e que falharam ao uso de pelo menos um medicamento tópico.

1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

O glaucoma é uma neuropatia óptica degenerativa, considerada a primeira causa de cegueira irreversível. (16–18) A pressão intraocular (PIO) é um fator de risco importante na progressão da doença, sendo o principal alvo da terapia. (18,19)

Existem diversos tipos de glaucoma. Sua classificação se dá inicialmente pela característica do iridocorneano em glaucoma de ângulo aberto, de ângulo fechado, congênito ou associado a síndromes. Há também uma subdivisão entre primários e secundários. (17,20) Dentre os glaucomas de ângulo aberto (GAA), a forma mais frequente é a do GPAA. (21,22)

O comprometimento visual e a cegueira permanente impactam negativamente na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de pacientes com glaucoma. Isto ocorre pois além de impor limitações físicas, há um medo crescente do desenvolvimento de cegueira permanente e medo da aflição de familiares, além do desenvolvimento de ansiedade e depressão. (23,24) Ainda, há o impacto do uso prolongado de medicamentos, uma vez que o glaucoma não possui cura. O uso a longo prazo de medicamentos hipotensores tópicos eventos adversos (EAs), como síndrome do olho seco, vermelhidão, ardência, coceira e visão embaçada. (25)

Atualmente, o Sistema de Único de Saúde (SUS) possui um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicado em 2018 que orienta o tratamento de glaucoma. Este documento contempla cinco classes principais de medicamentos tópicos (betabloqueadores, parassimpaticomiméticos, agonistas alfa-adrenérgicos, inibidores da anidrase carbônica e análogos das prostaglandinas e prostamidas). (26) Entretanto, sabe-se que apesar da eficácia, estes medicamentos possuem certas limitações. De fato, quando usados por longos períodos, estes hipotensores tópicos podem levar a alterações na superfície ocular, levando a quadros de desconforto, instabilidade do filme lacrimal, inflamação conjuntival e comprometimento da superfície da córnea. (27,28)

Além disso, o sucesso do uso de medicamentos hipotensores tópicos é limitado pela adesão ao tratamento, que muitas vezes é baixa no tratamento do glaucoma. Isto ocorre pois há dificuldades de administração e necessidade do uso de múltiplos agentes farmacológicos, aumentando a complexidade do tratamento. (12)

Neste contexto há necessidade de uma intervenção no SUS que seja capaz de promover o controle da PIO e que tire o protagonismo do paciente de forma a eliminar o impacto da falta de adesão no tratamento e reduzir o prejuízo do uso em logo prazo de medicamentos tópicos. Assim, a incorporação do implante *iStent® inject Trabecular Micro-Bypass*, ao rol de tratamentos disponíveis no SUS, configura uma nova alternativa terapêutica para pacientes de GAA.

Sendo assim, o objetivo deste dossiê é fornecer evidências necessárias que apoiem a incorporação de *iStent® inject Trabecular Micro-Bypass standalone* no tratamento de pacientes adultos com GPAA leve a moderado que necessitam de redução da PIO ou que se beneficiariam da diminuição no número de medicamentos utilizados para glaucoma e que falharam ao uso de pelo menos um medicamento tópico.

2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Visão geral da doença

O glaucoma é uma neuropatia óptica degenerativa, caracterizada pela perda das células ganglionares da retina e seus axônios, resultando em uma perda do campo visual. (17,18) A PIO é um fator de risco importante na progressão da doença, sendo o principal alvo da terapia. (18,19) Isto se justifica pois no glaucoma, a PIO pode alcançar valores superiores a 21 milímetros de mercúrio (mmHg) em pelo menos um dos olhos, apesar de existirem casos em que os indivíduos apresentam valores de PIO em níveis fisiológicos (entre 10 e 21 mmHg). (29–31) A perda gradual da visão é resultante da morte de células ganglionares da retina e consequência de alterações estruturais na cabeça do nervo óptico. Atualmente, a doença não apresenta cura. (17,29,32,33)

O glaucoma pode ser classificado de acordo com o aspecto do ângulo iridocorneano em glaucoma de ângulo aberto, de ângulo fechado, congênito ou associado a síndromes. Ainda, estes tipos podem ser classificados em uma segunda categoria, sendo divididos em primários ou secundários. (17,20) Dentre os tipos de GAA, o GPAA é o mais frequente. (22)

Globalmente, o glaucoma é considerado a primeira causa de cegueira irreversível. (16) Estima-se que, em 2040, mais de 100 milhões de indivíduos apresentarão a doença. (16) A variedade dos tipos de glaucoma e o caráter assintomático da doença representam um desafio no diagnóstico, que tende a ser tardio. Estima-se que a proporção de casos não diagnosticados de glaucoma varie entre 50% e 90%. (34–36)

Os principais fatores de risco para o glaucoma são: PIO aumentada, escavação do nervo óptico aumentada, idade >40 anos, história familiar, pressão de perfusão ocular reduzida, diabetes mellitus tipo 2 e fatores genéticos. Destes fatores, a PIO é o único fator de risco tratável. (26)

2.2 Classificação da doença

A classificação do glaucoma pode ser definida de acordo com a aparência do ângulo iridocorneano, sendo possível classificá-lo em glaucoma de ângulo aberto, de ângulo fechado, congênito ou associado a síndromes, sendo subclassificados em primários ou secundários. (17,20) Nas formas secundárias, há aumento da PIO e presença de danos no nervo óptico ou no campo visual secundários a doenças predisponentes, traumas ou uso de medicamentos. (37) Dentre os GAA, o mais frequente é o GPAA. (22)

O consenso de 2017 da *European Glaucoma Society* define o status do campo visual como a principal referência na determinação da intensidade do glaucoma, sendo a classificação de Hodapp-Parrish (1993) (38) modificada a ferramenta mais utilizada (**Error! Reference source not found.**). (39) Essa classificação descreve a deficiência visual em precoce, moderada e grave, além de acompanhar a progressão do dano no campo visual, identificando a ocorrência de novos danos. (40)

Tabela 1. Intensidade do glaucoma de acordo com a classificação de Hodapp-Parrish modificada. *European Glaucoma Society, 2017.* (39)

Intensidade do glaucoma (dano no campo visual)	Características
Perda glaucomatosa leve	<ul style="list-style-type: none"> a) MD < -6 dB b) Menos que 18 pontos com probabilidade < 5% e menos de 10 pontos com probabilidade <1% c) Nenhum ponto dentro dos 5° centrais com limiar de sensibilidade < 15 dB
Perda glaucomatosa moderada	<ul style="list-style-type: none"> a) MD < -12 dB b) Menos que 37 pontos com probabilidade < 5% e menos de 20 pontos com probabilidade < 1% c) Nenhum ponto dentro dos 5° centrais com limiar de sensibilidade de 0 dB d) Apenas um hemisfério com sensibilidade < 15 dB nos 5° centrais
Perda glaucomatosa avançada	<ul style="list-style-type: none"> a) MD > -12 dB b) Mais que 37 pontos com probabilidade < 5% ou mais de 20 pontos com probabilidade < 1%.

Intensidade do glaucoma (dano no campo visual)	Características
	c) Presença de pontos com sensibilidade de 0 dB nos 5° centrais d) Sensibilidade < 15 dB nos 5° centrais em ambos hemisférios.

MD: *mean deviation*; dB: decibel.

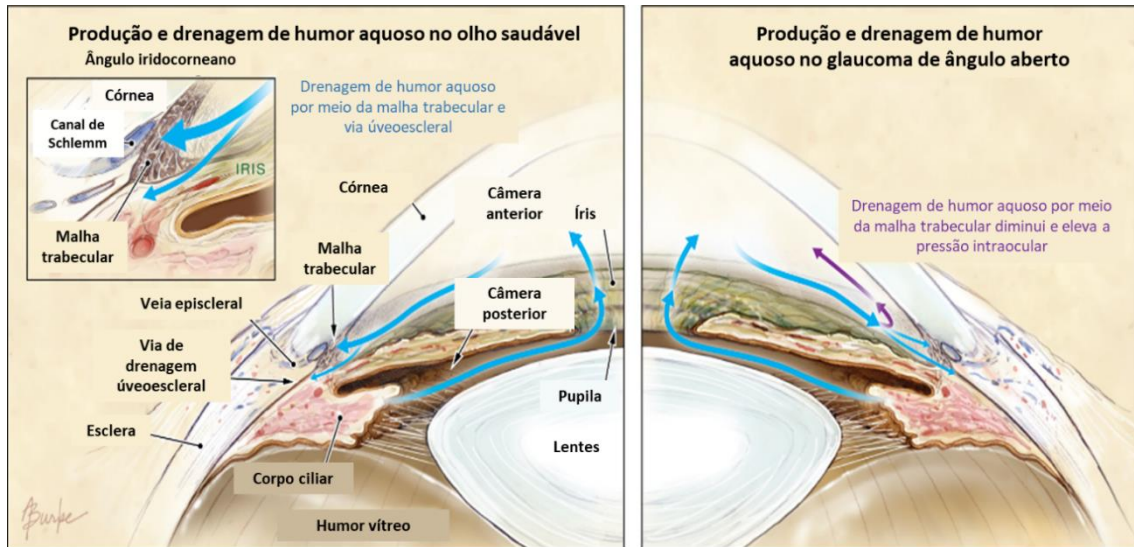
2.3 Fisiopatologia

O humor aquoso é produzido pelo corpo ciliar na câmara posterior, sendo responsável pela distribuição de nutrientes e de mediadores inflamatórios, pelo formato do olho, e pela refração da luz, o que possibilita a visão. (41)

A drenagem do humor aquoso pode ocorrer por meio de duas vias localizadas no ângulo da câmara anterior, local de fusão da córnea com a íris: por meio da via da malha trabecular, considerada a via convencional e responsável por 85% da drenagem do humor aquoso; ou pela via úveoescleral, considerada a via não convencional (GPAA: glaucoma primário de ângulo aberto.

Figura 1). Na via convencional, o humor aquoso flui da câmara anterior em direção às veias do plexo episcleral por meio da malha trabecular e por meio do canal de Schlemm. (42) Já na via úveoescleral, o humor aquoso flui do músculo ciliar por meio do espaço supracoroidal e da esclera, em direção aos vasos linfáticos. (41)

No glaucoma, a dinâmica de drenagem do humor aquoso apresenta-se alterada, ocorrendo uma redução do fluxo de saída, causada por uma obstrução progressiva da via de drenagem trabecular. Esta obstrução começa nas vias de drenagem mais superficiais (malha trabecular). Com o avanço do glaucoma esta obstrução vai progredindo e comprometendo estruturas mais profundas nesta via de drenagem (canal de Schlemm e canais coletores), o que gera um aumento ainda maior na resistência ao escoamento do humor aquoso. (42,43)



GPA: glaucoma primário de ângulo aberto.

Figura 1. Produção e drenagem de humor aquoso em olho saudável e em olho com GPA.
Hollands, 2013. (44)

No GPA são observadas perda de fibras ópticas, progressão do dano glaucomatoso no disco óptico, e alterações no campo visual, com aparência normal do ângulo da câmara anterior sem causa subjacente. (29) As lesões anatômicas características de GPA consistem no afinamento generalizado ou localizado (lesão *notch*) do anel neural, perda de padrão no posicionamento das rimas, conhecido como regra ISNT (referente à espessura das rimas em ordem decrescente: a inferior é a mais espessa, seguida pela superior, nasal e temporal), em cerca de 80% dos pacientes, estreitamento progressivo da rima neural com aumento de escavação (lesão característica do disco óptico), assimetria do disco óptico devido à perda de tecido neural e atrofia e comprometimento local e difuso da região peripapilar. Adicionalmente, podem ser observadas hemorragias nas rimas, na região peripapilar do disco óptico, e na lâmina cribiforme. (45,46) Por sua vez, as lesões funcionais de campo visual incluem escotoma paracentral superior ou inferior, escotoma de Seidel (aumento de mancha cega), degrau nasal superior ou inferior, e escotoma arqueado superior ou inferior. (45)

2.4 Epidemiologia

O glaucoma é considerado a primeira causa de cegueira irreversível. (16,47) Em 2013, as prevalências globais de glaucoma e de GPAA em pacientes com idade entre 40 e 80 anos foram de 3,54% e 3,05%, totalizando 64,26 e 44,11 milhões de casos reportados, respectivamente. A maior prevalência de GPAA foi estimada no continente africano (4,20%), seguido pelo continente latino-americano e o Caribe (3,65%), com menor prevalência sendo estimada no continente asiático (2,31%). (16) Na população europeia, encontrou-se uma prevalência de 2,51%. (16)

Para 2020, estimou-se aproximadamente 76 milhões de casos de glaucoma, com 52,68 milhões referentes ao GPAA. Para 2040 estimam-se 111,8 milhões e 79,76 milhões de casos, respectivamente. (16)

No Brasil, há escassez de dados epidemiológicos referentes ao glaucoma. (48) A doença é representa a terceira causa de cegueira. (49) Segundo dados do Ministério da Saúde, em 2015, a doença apresentou uma taxa de 2,2 milhões de pacientes atendidos pelo SUS, um aumento de 245% quando comparada às 900 mil pessoas atendidas em 2008. (49)

Em um estudo conduzido por Sakata *et al.*, 2007 (50), denominado Projeto Glaucoma, dentre os 1.635 indivíduos da região Sul do país que foram analisados, 56 apresentaram diagnósticos de glaucoma (taxa de prevalência de 3,4%) e 40 apresentaram diagnóstico de GPAA (2,4%). Similarmente ao observado em nível global, foi observada maior prevalência em indivíduos não caucasianos (3,8%). Um total de cinco indivíduos com GPAA foram acometidos por cegueira unilateral devido à doença. (50) Em outro estudo brasileiro, conduzido por Póvoa *et al.*, 2001 (51), um total de 105 indivíduos do estado de São Paulo foram diagnosticados com glaucoma, dentre estes, 86,7% casos de GPAA (6,3% do total analisado). A maioria dos indivíduos com GPAA apresentava PIO de triagem inferior a 22 mmHg (61,5%). (51)

Um estudo realizado entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017 em Santarém, no Pará, através de dados de prontuários de pacientes atendidos em um ambulatório, encontrou-se uma prevalência de 6%. O GPAA acometeu 2,5% dos casos, sendo o tipo de glaucoma com maior prevalência no estudo em questão. (49)

2.5 Diagnóstico

De acordo com o PCDT do Ministério da Saúde, publicado em 2018, o diagnóstico de glaucoma deve ser obtido através da avaliação oftalmológica binocular, contemplando: (26)

- anamnese;
- medida da melhor acuidade visual corrigida (BVCA);
- exame da pupila para avaliação de reatividade à luz e procura de defeito pupilar aferente relativo;
- biomicroscopia de segmento anterior para avaliação da profundidade da câmara anterior, de doenças corneanas ou de causas secundárias para o aumento da PIO;
- aferição da PIO, idealmente medida com tonometria de aplanção de Goldmann, em diferentes dias e horários, para reconhecimento da flutuação diária;
- avaliação do nervo óptico e da camada de fibras nervosas para o fornecimento de informações estruturais sobre o dano glaucomatoso. O nervo óptico deve ser avaliado com biomicroscopia de fundo e fundoscopia sob midríase e ser documentado, idealmente, com retinografia colorida binocular. (26)

No exame do nervo óptico, deve-se avaliar o formato e tamanho do disco óptico, a área e configuração do anel pleural, configuração da lâmina cribiforme, o tamanho e forma da escavação do disco óptico, a região peripapilar e a configuração dos vasos sanguíneos do disco óptico. (26)

Em casos de suspeita de glaucoma, exames devem ser realizados como complemento da investigação diagnóstica ou como avaliação da etiologia e da gravidade. Dentre os exames estão: (26)

- Gonioscopia - avalia o ângulo iridocorneano, a amplitude do ângulo da câmara anterior, o grau de pigmentação, a altura da inserção iriana e a configuração da íris. A realização de gonioscopia é necessária no GPAA para exclusão do fechamento angular e outras causas de aumento da PIO. (26)
- Paquimetria ultrassônica – fornece avaliação da espessura central da córnea e influencia a estimativa da PIO;
- Campimetria visual (campimetria computadorizada estática acromática): - é padrão-ouro de detecção do dano funcional do glaucoma e sua progressão.

2.6 Impacto da doença

O glaucoma causa impactos significativos na QVRS dos pacientes. Atividades cotidianas relacionadas à produtividade e ao lazer são frequentemente afetadas. Há também um comprometimento do estado psicossocial ao proporcionar um medo crescente do desenvolvimento de cegueira permanente e medo da aflição de familiares, além do desenvolvimento de ansiedade e depressão. (23,24)

A perda da acuidade visual é considerada por diversos estudos como uma das principais causas do impacto da qualidade de vida relacionada à saúde. (52) Quando perguntados sobre quais atividades diárias possuem maior relevância, pacientes com glaucoma indicam aquelas que envolvem a visão central e visão proximal, como leitura, como as de maior importância. Atividades relacionadas a mobilidade também apresentam importância elevada, enquanto problemas como esbarrar em objetos e tarefas domésticas parecem ter menor importância. (52)

Destaca-se ainda que as limitações impostas pelo glaucoma também contribuem para a ocorrência de depressão e ansiedade. Em um estudo de caso-controle, 13% e 10,9% dos pacientes com GPAA apresentavam ansiedade e depressão, respectivamente. Por outro lado, estas proporções no grupo controle foram de 7,0% e 5,2%. A diferença entre os dois grupos foi significativa (p -valor $<0,05$). (53)

Além disso, o impacto da doença é observado mesmo antes da confirmação diagnóstica e em estágios iniciais da doença, com progressão da perda do campo visual sendo associado com piora da QVRS. (23) Com a progressão da doença, o uso prolongado de medicamentos hipotensores tópicos possivelmente ocasiona EAs, como síndrome do olho seco, vermelhidão, ardência, coceira e visão embaçada. (25)

Adicionalmente, pacientes com acometimento bilateral apresentam menores escores de QVRS do que indivíduos com acometimento unilateral ou indivíduos saudáveis, devido ao crescente comprometimento da mobilidade e da independência na realização de afazeres. Foi observado que indivíduos com acometimento bilateral apresentam maiores probabilidades de experimentarem quedas e acidentes de carro. (23)

Com relação ao impacto econômico, deve-se incluir os custos médicos diretos, os custos não-médicos diretos, como custos com casas de repouso, transporte e auxílios visuais; custos

produtivos, como perda de salário do paciente e do cuidador; e custos indiretos, que envolvem programas de assistência do governo. (54)

Os custos do tratamento do glaucoma de ângulo aberto tendem a aumentar segundo a progressão da doença. (23) Uma porção considerável dos custos voltados ao tratamento de glaucoma são para o uso de medicamentos hipotensores oculares, principalmente em indivíduos em estágios iniciais da doença. Estima-se que, em média, os custos diretos anuais para pacientes com glaucoma em estágio inicial (estágio 0), avançado (estágio 3) e final/cegueira (estágio 5) sejam de aproximadamente USD 623, USD 1.915 e USD 2.511 por paciente, respectivamente. (55,56) Por sua vez, estima-se que os custos não medicamentosos (custos diretos não-médicos e custos indiretos) contabilizem cerca de 54% a 66% do montante total do tratamento para glaucoma. (29)

2.7 Tratamento

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Glaucoma. Ministério da Saúde - 2018.

Segundo o PCDT de glaucoma publicado em 2018 (26), o objetivo primário do tratamento de glaucoma é a estabilidade da doença por meio da diminuição da PIO. Recomenda-se a avaliação contínua da PIO após o início do tratamento, devendo repetir a aferição após quatro semanas do início ou modificação do tratamento. Há também a escolha de uma PIO alvo, devendo ser uma PIO em que não há progressão documentada da doença. Apesar de diversos estudos abordarem a consideração de cirurgias e procedimentos a *laser*, o PCDT da doença estabelece apenas as condutas medicamentosas. (26)

Os fármacos recomendados pelo PCDT são de uso tópico, na forma de colírio, e seguem cinco classes principais de fármacos: betabloqueadores, parassimpaticomiméticos, agonistas alfa-adrenérgicos, inibidores da anidrase carbônica e análogos das prostaglandinas e prostamidas. (26)

Após confirmação do diagnóstico, o tratamento deve seguir de acordo com os critérios de gravidade da doença (Tabela 2). (26)

Tabela 2. Critérios de gravidade do glaucoma. (26)

Critérios de gravidade	Características
Critérios de gravidade menores	<ul style="list-style-type: none"> - PIO de 21-26 mmHg na ausência de medicamento antiglaucomatoso; - Alargamento da escavação (relação entre o diâmetro da escavação e o diâmetro do disco) do disco óptico entre 0,5-0,8; - Alteração no campo visual compatível com glaucoma sem comprometimento dos 10 graus centrais em nenhum dos olhos.
Critérios de gravidade maiores	<ul style="list-style-type: none"> - PIO acima de 26 mmHg na ausência de medicamento antiglaucomatoso; - Cegueira por dano glaucomatoso em um olho; - Alargamento da escavação (relação entre o diâmetro da escavação e o diâmetro do disco) do disco óptico acima de 0,8; e - Comprometimento em três ou mais quadrantes ou danos nos 10 graus centrais em um dos olhos.

PIO: pressão intraocular.

Após a definição dos critérios de gravidade, o tratamento é orientado por um esquema definido no PCDT (Tabela 3). (26)

Tabela 3. Esquema de tratamento definido pelo PCDT, de acordo com o critério de gravidade. Ministério da Saúde, 2018. (26)

Terapia indicada	Características do paciente
Monoterapia com timolol	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes com dois ou mais critérios de gravidade menores. - Pacientes com um critério de gravidade menor e um critério de gravidade maior.
Monoterapia com dorzolamida, brinzolamida ou brimonidina (medicamentos de segunda linha)	<ul style="list-style-type: none"> - Falha primária; contraindicação ou reação adversa ao timolol.
Monoterapia com prostaglandina (latanoprost, bimatoprost ou travoprost)	<ul style="list-style-type: none"> - Dois ou mais critérios de gravidade maiores ou um maior e dois ou mais critérios menores; - Falha primária ou terapêutica da associação de timolol e um medicamento de segunda linha (dorzolamida, brinzolamida ou brimonidina); - Falha primária ou terapêutica de medicamento de segunda linha (dorzolamida, brinzolamida ou brimonidina).

Associação de timolol e medicamento de segunda linha (dorzolamida, brinzolamida ou brimonidina)

- Falha terapêutica do timolol;
- Falha primária com o uso de prostaglandina.

Associação de timolol e prostaglandina (latanoprosta, bimatoprosta ou travoprosta)

- Falha terapêutica da monoterapia com prostaglandina.

Associação de medicamentos de segunda linha e prostaglandina

- Falha terapêutica com monoterapia medicamentosa de segunda linha.

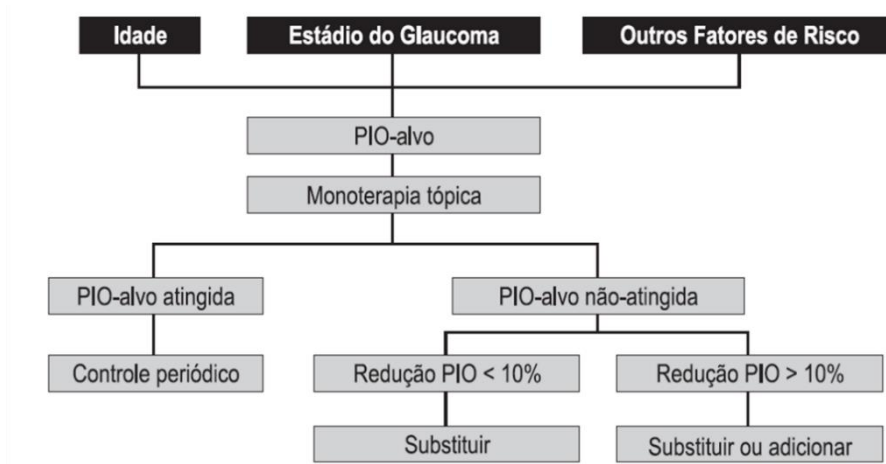
Após o tratamento tópico, se a PIO alvo não for alcançada, o PCDT recomenda a consideração da possibilidade de intervenção cirúrgica. Recomenda-se a utilização de medicamentos adjuvantes por via oral (acetazolamida) e por via tópica (pilocarpina), associada aos esquemas previamente descritos, em pacientes no aguardo de intervenção cirúrgica e procedimentos a *laser* que apresentam a PIO elevada. (57)

Sociedade Brasileira de Glaucoma (SBG)

A SBG possui alguns consensos que orientam o tratamento de diversos tipos de glaucoma.

a) Tratamento clínico:

O 3º Consenso Brasileiro para GPAA, publicado em 2009 (58), também define a redução da PIO como alvo terapêutico, recomendando a utilização de medicamentos hipotensores oculares. Para a escolha terapêutica deve-se considerar o mecanismo de ação do medicamento, a eficácia na diminuição da PIO, os custos do tratamento e os EAs associados a estes medicamentos. É recomendado um tratamento inicial com monoterapia tópica com análogos de prostaglandina ou betabloqueadores, visando alcançar a PIO alvo (valor de PIO que impossibilita o desenvolvimento e progressão dos danos relacionados ao glaucoma) (Figura 2). (58)



PIO: pressão intraocular; GPA: glaucoma primário de ângulo aberto.

Figura 2. Sequência de tratamento de GPA recomendada no 3º Consenso Brasileiro para GPA. Sociedade Brasileira de Glaucoma, 2009. (58)

Os medicamentos tópicos recomendados, segundo o 3º Consenso Brasileiro para GPA (58) estão na Tabela 4.

Tabela 4. Características dos medicamentos tópicos recomendados para o tratamento de GPA. Sociedade Brasileira de Glaucoma, 2009. (58)

Tipo de medicamentos	Substância	Posologia	Eficácia anti-hipertensiva	EAs locais e sistêmicos frequentes
Colinérgicos	Pilocarpina (1 a 4%)	6/6h	20% a 25%	Miose, Miopização, Descolamento de retina, catarata, cefaleia frontal, cólica intestinal
Betabloqueador adrenérgico	Maleato de Timolol (0,1–0,5%) Cloridrato de Betaxolol (0,5%)	12/12h ou a cada 24h (gel)	20% a 25%	Olho seco, redução da sensibilidade corneana, bradicardia, broncoespasmo, hipotensão

Tipo de medicamentos	Substância	Posologia	Eficácia anti-hipertensiva	EAs locais e sistêmicos frequentes
				arterial, arritmia, depressão
Agonistas alfa-2 adrenérgicos	Tartarato de Brimonidina (0,1 a 0,2%)	8/8h (monoterapia) ou 12/12h (terapia combinada)	20% a 25%	Conjuntivite folicular, alergia, boca seca, sonolência, fadiga, depressão respiratória em crianças.
Inibidores tópicos da anidrase carbônica	Cloridrato de Dorzolamida 2% Brinzolamida 1%	8/8h (monoterapia) ou 12/12h (terapia combinada)	15% a 20%	Ardor ocular, embaçamento visual, ceratite puntata, conjuntivite folicular, fadiga.
Inibidores sistêmicos da anidrase carbônica	Acetazolamida (comprimido de 250 mg)	Até 1 comprimido (250 mg) de 6/6 horas	20% a 30%	Hipotonia ocular (reação idiossincrática), parestesia, gosto metálico, depressão.
Análogos das prostaglandinas	Latanoprost 0,005% Travoprost 0,004% Bimatoprost 0,03%	1 vez/dia	25% a 33%	Hiperemia conjuntival, quebra da barreira hematoaquosa, aumento de tamanho de cílios, hiperpigmentação da íris e da pele periocular, edema macular cistoide.

EAs: eventos adversos; GPAA: glaucoma primário de ângulo aberto.

b) Tratamento cirúrgico:

Segundo o Consenso Brasileiro para GPAA, o tratamento com procedimentos cirúrgicos é recomendado visando conter a progressão glaucomatosa na vigência de tratamento medicamentoso máximo tolerado. O tratamento cirúrgico primário recomendado é a

trabeculoplastia, que pode reduzir em até 30% a PIO inicial. A trabeculectomia apresenta altos riscos de desenvolvimento de complicações, como atalamia, hipotonia e risco de endoftalmite. Adicionalmente, recomenda-se a realização de outras cirurgias fistulantes, não penetrantes, como a esclerectomia profunda. (28, 37)

A SBG, na publicação do 1º Consenso de Cirurgia de Glaucoma, em 2017, recomenda a realização de trabeculoplastia a *laser* em pacientes com GAA, incluindo a forma primária, associada à esfoliação capsular, à dispersão pigmentária ou outras situações (glaucomas secundários) em que a visualização da porção funcional do trabeculado seja possível. (59) Por sua vez, a trabeculectomia é indicada para: pacientes que utilizaram medicamento máximo tolerado e que apresentaram progressão de dano glaucomatoso no disco óptico, campo visual ou camada de fibras nervosas; pacientes com valores de PIO superiores ao desejável mesmo com o uso da medicação máxima tolerada; e pacientes com impossibilidade de continuar o uso do tratamento medicamentoso devido a EAs ou outros motivos. Adicionalmente, este consenso também recomenda as cirurgias não penetrantes, como a esclerectomia profunda. A trabeculoplastia não é indicada quando se necessita de redução expressiva da PIO. (59)

Em caso de falha à trabeculectomia, presença de fibrose conjuntival extensa, diagnóstico de glaucoma neovascular ou situações em que a trabeculectomia apresenta grande chance de falha, a SBG recomenda a implantação de dispositivos de drenagem (implantes valvulados ou não valvulados). Destaca-se que o uso destes dispositivos como primeira linha de tratamento cirúrgico vem se tornando comum, visando a diminuição de complicações pós-cirúrgicas. (59)

Adicionalmente, e como alternativa a estas técnicas cirúrgicas, recomenda-se a realização de procedimentos *minimally invasive glaucoma surgery* (MIGS) em pacientes com GAA leve a moderado onde o tratamento cirúrgico tradicional não está indicado. Devido à sua eficácia na redução da PIO, somada ao seu elevado perfil de segurança, mínimo dano estrutural e fisiológico e rápida recuperação pós-operatória, as MIGS apresentam-se como alternativa para realização de intervenções mais precoces, podendo inclusive reduzir a dependência do uso de colírios para o controle da PIO. (59)

2.8 Necessidades médicas não atendidas

Os tratamentos para glaucoma considerados efetivos são aqueles capazes de reduzir os valores da PIO de maneira sustentável, segura e custo-efetiva. Uma vez que a doença é progressiva, abordagens terapêuticas alternativas são constantemente necessárias. (29)

Atualmente no SUS, o tratamento de primeira linha para pacientes com GPAA consiste no uso de medicamentos tópicos anti-hipertensivos (26), que não são considerados eficientes no tratamento de manutenção da PIO alvo em longo prazo. A progressão da doença faz com que seja necessária a utilização de medicamentos tópicos adicionais que, em longo prazo, podem ocasionar diversos EAs oculares, como síndrome do olho seco, vermelhidão, ardência, coceira e visão embaçada. (25) Adicionalmente, o uso em longo prazo destes medicamentos pode ocasionar alterações na superfície ocular, levando a quadros de desconforto, instabilidade do filme lacrimal, inflamação conjuntival e comprometimento da superfície da córnea, além de diminuir as taxas de sucesso de cirurgias filtrantes (ex.: trabeculectomias) futuras. (27,28)

Devido à natureza assintomática do glaucoma, a adesão ao tratamento com medicamentos tópicos é considerada insatisfatória, com valores médios de persistência entre 19% e 68% após 1 ano de tratamento. (14) Tal fato corrobora para o controle inadequado da PIO e para o aumento das taxas de comprometimento e perda visual. (13) A complexidade do tratamento e o fato deste muitas vezes ser auto administrado tem importante peso na adesão. Sabe-se que aproximadamente 20% dos pacientes possuem dificuldades com a administração de medicamentos tópicos, apresentando problemas para controlar o número de gotas dispensadas, entre outros. Além disso, muitos pacientes com glaucoma podem necessitar de mais de uma terapia tópica, o que também interfere na adesão. (12)

A possibilidade de intervenção cirúrgica também é mencionada no PCDT para casos em que a PIO alvo não é alcançada com tratamento tópico. (26) Entretanto, os benefícios deste tipo de intervenção ainda são limitados no tratamento do glaucoma, uma vez que as técnicas existentes possuem relação sucesso/perfil de segurança inadequada. (60,61) O padrão ouro da cirurgia antiglaucomatosa é a trabeculectomia, contudo essa apresenta importantes complicações como por exemplo: hiperfiltração, atalamia, hipotonia, infecção tardia e excesso de cicatrização. (59) A outra opção cirúrgica atualmente disponível é trabeculoplastia a *laser*, que apesar de apresentar perfil de segurança favorável e semelhante ao de medicamentos tópicos (incluem

picos hipertensivos precoces >5 mmHg, uveíte, formação de goniossinéquias e hifema), sua efetividade em longo prazo é considerada baixa. (59–61)

Neste cenário, as cirurgias angulares via *ab interno*, como o *iStent[®] inject Trabecular Micro-Bypass*, configuram uma nova classe de tratamentos cirúrgicos antiglaucomatosos *ab interno* de baixo risco, que ocasionam danos fisiológicos e estruturais mínimos aos pacientes com glaucoma com falha ao tratamento com medicamentos tópicos. Tais procedimentos proporcionam rápida recuperação pós-operatória e podem ser realizados em associação com cirurgias de catarata, ou ainda como procedimentos isolados (*standalone*). (59,62)

3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

iStent inject[®] *Trabecular Micro-Bypass System*, modelo G2-M-IS, consiste em um dispositivo contendo um injetor com dois *stents* intraoculares multidirecionais, projetado para otimizar o fluxo de fluido aquoso, reduzindo a PIO. (63,64) Seu uso é indicado para pacientes com GPAA leve a moderado, que necessitam de redução da PIO e/ou se beneficiariam da redução do número de medicamentos utilizados para glaucoma, podendo ser implantado isoladamente ou em associação com cirurgia de catarata. (64,65)

Este produto para saúde possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2016, com validade até 24 de outubro de 2026. Sendo também registrado no *Food and Drug Administration* (FDA) desde 2018. (64,66)

O uso do dispositivo é contraindicado nos casos de olhos com glaucoma primário de ângulo fechado, ou glaucoma secundário de ângulo fechado, incluindo glaucoma neovascular, de pacientes com tumor retrobulbar, doença ocular da tireoide, síndrome de Sturge-Weber ou qualquer outro tipo de condição que possa causar pressão venosa episcleral elevada. (64)

3.1 Apresentação do dispositivo

Os *stents* são produzidos de titânio e revestidos por heparina. São peças únicas com 230 µm de diâmetro, 360 µm de altura e o lúmen central de entrada e saída tem um diâmetro de 80 µm. A cabeça do *stent* apresenta quatro saídas laterais, cada uma com um diâmetro de 50 µm (Figura 3). Após a inserção, sua borda traseira deve estar posicionada na câmara anterior, enquanto a cabeça no canal de Schlemm. (64,65)

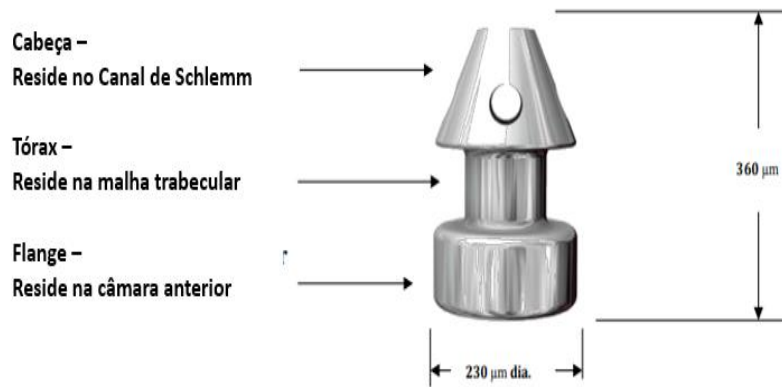


Figura 3. Dimensões do stent do iStent inject[®] Trabecular Micro-Bypass System. Food and Drug Administration, 2017. (65)

Estes *stents* são apresentados já montados em um aplicador de utilização única. O aplicador é composto por um tubo de micro inserção que contém os dois *stents*, um afastador de manga de micro inserção que expõe o trocarte e por um botão que injeta os *stents* na malha trabecular (Figura 4). (64,65)

Cada *iStent inject[®] Trabecular Micro-Bypass System* é fornecido esterilizado, em embalagem tipo blister. (64)

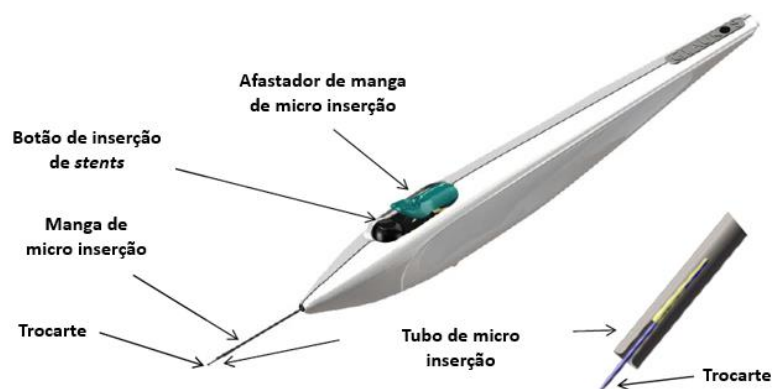


Figura 4. Design do aplicador. Food and Drug Administration, 2017. (65)

3.2 Minimally invasive glaucoma surgery (MIGS) e cirurgia antiglaucomatosa via angular com implante de drenagem

Os MIGS são considerados como opções terapêuticas para pacientes com glaucoma de grau leve a moderado, reduzindo a PIO. Com perfil de segurança mais favorável do que as cirurgias antiglaucomatosas convencionais, podendo ser também associados com cirurgias de catarata. (62)

Geralmente, os MIGS utilizam a abordagem de procedimentos cirúrgicos *ab interno* (deixando a conjuntiva intacta). (67) Os procedimentos *ab interno* proporcionam a comunicação direta do fluxo do humor aquoso, desde a câmara anterior até o canal de Schlemm e os canais coletores. Nesses procedimentos é necessária a realização de incisão corneana temporal relativamente pequena, sem dissecação da conjuntiva, o que permite a realização de intervenções cirúrgicas filtrantes secundárias caso necessário. (68)

Há possibilidade do procedimento ser realizado através da potencialização da via de drenagem trabecular, contornando a malha trabecular, criação de vias de drenagem subconjuntivais, ou potencialização da via de drenagem supracoroideana (úveoescleral). O dispositivo *iStent inject*[®] *Trabecular Micro-Bypass System*, por exemplo, atua na via da malha trabecular. (62)

A malha trabecular, estrutura localizada na câmara interior, é responsável pela drenagem do humor aquoso. A presença de fibras densas na malha leva a uma resistência ao escoamento, aumentando a PIO. (42,43)

Os *stents* do *iStent inject*[®] *Trabecular Micro-Bypass System*, quando implantados, criam um canal na malha trabecular, conectando a câmara anterior ao canal de Schlemm, permitindo uma liberação do fluxo aquoso em seu caminho fisiológico natural. A liberação do fluxo conseqüentemente reduz a PIO. (64,65,69)

3.3 Programa de treinamento e curva de aprendizado

O treinamento de cirurgiões oftálmicos é necessário antes do uso de *iStent inject*[®] *Trabecular Micro-Bypass System*. Para garantir a melhor formação destes profissionais e assim, o melhor resultado pós operatório aos pacientes, a Glaukos se compromete e agrega como parte integrante de sua proposta de incorporação de *iStent inject*[®] *Trabecular Micro-Bypass System*

ao SUS, o seu Programa de Treinamento em Cirurgia Antiglaucomatosa Angular com *iStent inject[®] Trabecular Micro-Bypass System*. Este programa terá como público-alvo cirurgiões oftálmicos de Centros de Referência para o Tratamento do Glaucoma no SUS, que possuam salas cirúrgicas e que já realizem também cirurgias glaucomatosas.

A Glaukos possui uma das abordagens mais rigorosas do setor de treinamento para implantação de *stents*. Seu programa de treinamento médico é composto por cinco módulos:

- (1) Módulo on-line teórico e ético;
- (2) Treinamento de ergonomia;
- (3) Simulação de procedimentos de implante em olhos de silicone;
- (4) Acompanhamento de cirurgias em pacientes no início do processo de aprendizagem;
- (5) Aperfeiçoamento dos cirurgiões.

O objetivo deste treinamento é ensinar o manuseio e as nuances do implante de *iStent inject[®] Trabecular Micro-Bypass System*. Tal manuseio é de fácil aprendizado para os cirurgiões, principalmente quando se tem em mente que a técnica cirúrgica do implante de *iStent inject[®] Trabecular Micro-Bypass System* não demanda o desenvolvimento de novas habilidade pelo cirurgião oftálmico, que já conduz cirurgias de glaucoma ou cirurgias do segmento anterior. Cabe ressaltar que a curva de aprendizado é rápida e, geralmente, após terceiro e quinto casos, o cirurgião já está plenamente apto e seguro para realização do implante de *iStent inject[®] Trabecular Micro-Bypass System*.

A conclusão bem-sucedida deste programa, garante a compreensão da rotulagem e instruções de uso fornecidas com o produto, assim como da técnica adequada para implante de *iStent inject[®] Trabecular Micro-Bypass System*.

Ressalta-se ainda que centros cirúrgicos de instituições do SUS e Centros de Referência em Glaucoma já possuem equipamentos e estrutura para a realização de cirurgias antiglaucomatosas com implante de *iStent inject[®] Trabecular Micro-Bypass System*. Atualmente no Brasil já existem vários Centros de Referência em Glaucoma no SUS habilitados para condução de cirurgias antiglaucomatosas, com implante de *iStent inject[®] Trabecular Micro-Bypass System* e com cirurgiões qualificados e treinados no procedimento.

A Glaukos possui uma equipe de nove profissionais técnicos certificados e qualificados para a formação de cirurgiões oftálmicos no SUS. Globalmente, a Glaukos treina e certifica 100% dos cirurgiões que desejam realizar cirurgias antiglaucomatosas com implante de *iStent inject*[®] *Trabecular Micro-Bypass System*. Com tal treinamento, há garantia de que a técnica seja realizada de forma adequada e reprodutível, e alcançando seus benefícios na redução da PIO.

O principal objetivo da incorporação de implante de *iStent inject*[®] *Trabecular Micro-Bypass System* ao SUS é proporcionar tratamento eficaz e seguro do GPAA, retirando o protagonismo e a dependência do paciente ou cuidador para manutenção e continuidade da terapia. Isto garante uma adesão total ao *iStent inject*[®] *Trabecular Micro-Bypass System* e proporciona uma redução significativa da PIO, além de redução do uso de colírios para o tratamento do GPAA. Além disso, tal abordagem trará benefício econômico ao SUS ao evitar cirurgias antiglaucomatosas mais invasivas como trabeculectomia e implantes valvares.

3.4 Posicionamento no mercado atual

No cenário internacional, MIGS *ab interno*, são recomendadas para pacientes com glaucoma (exceto de ângulo fechado) candidatos à cirurgia de catarata que necessitam de tratamento para glaucoma; intolerantes ou que apresentam dificuldade de adesão ao tratamento farmacológico do glaucoma; e pacientes com PIO não controlada de forma satisfatória por tratamento medicamentoso e/ou *laser*, que não necessitam de cirurgias invasivas como trabeculectomia e implantação de dispositivos de drenagem pela *Canadian Ophthalmological Society* e *Canadian Glaucoma Society (2017)*.⁽⁷⁰⁾ De forma similar, a *American Academy of Ophthalmology*, em seu *guideline* publicado em 2016, recomenda o uso de dispositivos MIGS, incluindo o *iStent*[®] *inject Trabecular Micro Bypass*, como procedimentos cirúrgicos alternativos a trabeculectomia e tubo de drenagem, sendo indicado no tratamento de pacientes com GPAA com valores de PIO não controlados pelo tratamento com medicamentos tópicos. ⁽⁴⁵⁾ Nacionalmente, a SBG, em seu *guideline* de 2017, recomenda o uso de MIGS em pacientes com GAA leve a moderado onde o tratamento cirúrgico tradicional não está indicado. ⁽⁵⁹⁾

4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

Atualmente no SUS, o tratamento do glaucoma é baseado principalmente na terapia medicamentosa, sendo a cirurgia antiglaucomatosa indicada quando não há eficácia clínica do tratamento farmacológico tópico, ou quando este tratamento é intolerável ou não há adesão. Os fármacos indicados para tratamento tópico do glaucoma estão divididos em cinco classes: betabloqueadores, parassimpaticomiméticos, agonistas alfa-adrenérgicos, inibidores da anidrase carbônica e análogos das prostaglandinas e prostamidas. (26)

A Tabela 5 apresenta as características destes fármacos.

Tabela 5. Características dos medicamentos disponíveis no SUS. (71–78)

Classe	Fármacos	Dose	Uso	Contraindicação
Betabloqueadores	Maleato de timolol	Uma gota duas vezes ao dia	Tópico	<ul style="list-style-type: none"> • Doença reativa das vias aéreas, asma brônquica (ou histórico de asma brônquica) ou doença pulmonar obstrutiva crônica grave • Bradicardia sinusal, bloqueio sinoatrial, bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro grau, insuficiência cardíaca manifesta, choque cardiogênico • Hipersensibilidade a qualquer componente do produto
Parassimpaticomiméticos	Pilocarpina	Uma gota de 6 em 6 horas	Tópico	<ul style="list-style-type: none"> • Pessoas com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da sua fórmula; • Em caso de irite ou glaucoma por bloqueio pupilar
Agonistas alfa-adrenérgicos	Brimonidina	1 gota no olho, 2-3 vezes ao dia (quando em monoterapia); se associada, 1 gota, 2 vezes ao dia.	Tópico	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com hipersensibilidade ou intolerância a qualquer um dos componentes da fórmula • Pacientes em tratamento com fármacos inibidores da monoamino oxidase (MAO)
Inibidores da anidrase carbônica	Brinzolamida	1 gota no olho 3 vezes ao dia	Tópico	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo, a qualquer um dos excipientes ou a sulfonamidas • Pacientes com insuficiência renal grave ou acidose hiperclorêmica
	Dorzolamida	1 gota no olho, 2-3 vezes ao dia (quando em monoterapia); se	Tópico	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes hipersensíveis a qualquer um de seus componentes

associada, 1 gota, 2
 vezes ao dia.

Análogos das prostaglandinas	Bimatoprost	1 vez por dia (a noite)	Tópico	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com hipersensibilidade a bimatoprost ou qualquer um dos componentes da fórmula do produto <ul style="list-style-type: none"> • Pessoas que tenham hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer componente da fórmula • Pacientes que apresentam hipersensibilidade a latanoprost ou a qualquer componente da fórmula <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes menores de 1 ano
	Travoprost	1 vez por dia (a noite)	Tópico	
	Latanoprost	1 vez por dia (a noite)	Tópico	

5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 6).

Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos com GPAA ¹ leve a moderado que necessitam de redução da PIO ou que se beneficiariam da diminuição no número de medicamentos utilizados para glaucoma e que falharam ao uso de pelo menos um medicamento tópico.
I - Intervenção	<i>iStent® inject Trabecular Micro-Bypass em uso standalone.</i>
C – Comparação	Medicamentos tópicos para o tratamento do glaucoma ou ausência de comparador.
O – Desfechos	Avaliação clínica: sem restrição. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com meta-análise, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais comparativos ou não e avaliações econômicas.

GPAA: glaucoma primário de ângulo aberto; PIO: pressão intraocular. ¹ Foram permitidos estudos com população de pacientes com GAA.

Pergunta: O uso *standalone* do implante de drenagem *iStent® inject Trabecular Micro-Bypass* no tratamento de pacientes adultos com GPAA leve a moderado que necessitam de redução da PIO ou que se beneficiariam da diminuição no número de medicamentos utilizados para glaucoma e que falharam ao uso de pelo menos um medicamento tópico é eficaz, seguro e custo-efetivo quando comparado a medicamentos tópicos?

5.1.1 Intervenção

iStent® inject Trabecular Micro-Bypass em uso standalone.

5.1.2 População

Pacientes adultos com GPAA leve a moderado que necessitam de redução da PIO ou que se beneficiariam da diminuição no número de medicamentos utilizados para glaucoma e que falharam ao uso de pelo menos um medicamento tópico.

Dentre os diferentes subtipos de GAA, o mais frequente é sem dúvida o GPAA, no qual aumento da PIO é causado por uma obstrução trabecular geneticamente determinada. (21,22,79) Os subtipos de GAA compartilham um mecanismo fisiopatológico de elevação da PIO similares. (80) Isto se aplica inclusive aos GAA de menor frequência, os glaucomas secundários de ângulo aberto com obstrução trabecular (glaucoma pigmentar, glaucoma pseudoexfoliativo, etc), o que não se apresenta como uma interferência em potenciais desfechos de eficácia.

Por isso, optou-se por uma abordagem envolvendo uma população mais ampla de GAA e não exclusiva de GPAA, captando, desta maneira, a realidade de utilização deste procedimento no mundo real.

5.1.3 Comparação

O uso de medicamentos tópicos para o glaucoma, uma vez que este é o tratamento principal recomendado pelo PCDT. (26) Ainda, considerou-se ausência de comparador.

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com meta-análises, ensaios clínicos randomizados (ECRs), estudos observacionais comparativos ou não e avaliações econômicas que avaliaram o uso *standalone* do implante de drenagem *iStent[®] inject Trabecular Micro-Bypass* no tratamento de pacientes adultos com GPAA leve a moderado que necessitam de redução da PIO ou que se beneficiariam da diminuição no número de medicamentos utilizados para glaucoma e que falharam ao uso de pelo menos um medicamento tópico. As buscas eletrônicas foram realizadas até outubro de 2020 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura

Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 3).

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

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 7). Não foram inseridos comparadores na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com os comparadores selecionados seria feita após leitura das publicações. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 8.

Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca.

	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro econômico
BIBLIOTECA COCHRANE	(Glaucoma, Open-Angle)	(iStent OR trabecular micro-bypass stent system)	-
PUBMED	("Glaucoma, Open-Angle"[Mesh] OR "Open-Angle Glaucoma" OR "Glaucoma, Compensated" OR "Compensated Glaucoma" OR "Open-Angle Glaucoma" OR "Glaucoma, Open Angle" OR "Open Angle Glaucoma" OR "Open Angle Glaucomas" OR "Glaucoma, Pigmentary" OR "Pigmentary Glaucoma" OR "Glaucoma, Simple" OR "Simple Glaucoma" OR "Glaucoma Simplex" OR "Simplex, Glaucoma" OR "Simplices, Glaucoma" OR "Glaucoma, Compensative" OR "Compensative Glaucoma" OR "Glaucoma, Primary Open Angle" OR "Primary Open Angle Glaucoma" OR "Chronic Primary Open Angle Glaucoma" OR "Secondary Open Angle Glaucoma" OR "Glaucoma, Secondary Open Angle")	("iStent Inject" OR "trabecular micro-bypass stent system")	((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((HealthCare adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.))
LILACS	("Glaucoma, Open-Angle" OR "Glaucoma de Ângulo Aberto" OR "Glaucoma de Ângulo Aberto")	("iStent" OR "trabecular micro-bypass stent system")	(((mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR

"Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control"
OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR
"Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR
"Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings"
OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de
Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR
"Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease
Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga
das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à
Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o
Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado
de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro
de Costos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis
e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles
and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro
OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR
"Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR
mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención
en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR
"Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR
"Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR
"Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços"
OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR
mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR
"Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de
Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el
Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos
Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR
"Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos
en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos
de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital"
OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life"
OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR
"Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de

la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

CRD	(Glaucoma, Open-Angle)	(iStent OR trabecular micro-bypass stent system)	-
-----	------------------------	--	---

CRD: Centre for Reviews and Dissemination; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 8. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Glaucoma, Open-Angle"[Mesh] OR "Open-Angle Glaucomas" OR "Glaucoma, Compensated" OR "Compensated Glaucoma" OR "Open-Angle Glaucoma" OR "Glaucoma, Open Angle" OR "Open Angle Glaucoma" OR "Open Angle Glaucomas" OR "Glaucoma, Pigmentary" OR "Pigmentary Glaucoma" OR "Glaucoma, Simple" OR "Simple Glaucoma" OR "Glaucoma Simplex" OR "Simplex, Glaucoma" OR "Simplices, Glaucoma" OR "Glaucoma, Compensative" OR "Compensative Glaucoma" OR "Glaucoma, Primary Open Angle" OR "Primary Open Angle Glaucoma" OR "Chronic Primary Open Angle Glaucoma" OR "Secondary Open Angle Glaucoma" OR "Glaucoma, Secondary Open Angle")) AND ("iStent" OR "trabecular micro-bypass stent system"))

Resultados: 114 títulos.

▪ **BUSCA ECONÔMICA**

((("Glaucoma, Open-Angle"[Mesh] OR "Open-Angle Glaucomas" OR "Glaucoma, Compensated" OR "Compensated Glaucoma" OR "Open-Angle Glaucoma" OR "Glaucoma, Open Angle" OR "Open Angle Glaucoma" OR "Open Angle Glaucomas" OR "Glaucoma, Pigmentary" OR "Pigmentary Glaucoma" OR "Glaucoma, Simple" OR "Simple Glaucoma" OR "Glaucoma Simplex" OR "Simplex, Glaucoma" OR "Simplices, Glaucoma" OR "Glaucoma, Compensative" OR "Compensative Glaucoma" OR "Glaucoma, Primary Open Angle" OR "Primary Open Angle Glaucoma" OR "Chronic Primary Open Angle Glaucoma" OR "Secondary Open Angle Glaucoma" OR "Glaucoma, Secondary Open Angle")) AND ("iStent" OR "trabecular micro-bypass stent system")) AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((HealthCare adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.))

Resultados: 10 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

("Glaucoma, Open-Angle" OR "Glaucoma de Ângulo Aberto" OR "Glaucoma de Ângulo Aberto") AND ("iStent" OR "trabecular micro-bypass stent system")

Resultado: 0 títulos.

▪ **BUSCA ECONÔMICA**

((("Glaucoma, Open-Angle" OR "Glaucoma de Ângulo Aberto" OR "Glaucoma de Ângulo Aberto") AND ("iStent" OR "trabecular micro-bypass stent system"))) AND (((mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Custo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deductibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario"))))

Resultado: 0 títulos.

CRD

▪ **BUSCA SIMPLES**

(Glaucoma, Open-Angle) AND (iStent OR trabecular micro-bypass stent system)

Resultados: 0 títulos.

COCHRANE

▪ **BUSCA SIMPLES (REVISÕES COMPLETAS)**

(Glaucoma, Open-Angle) AND (iStent OR trabecular micro-bypass stent system)

Resultados: 7 títulos.

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com meta-análise, ECRs, estudos observacionais, e avaliações econômicas;
- Envolvendo pacientes adultos com GPAA⁵ leve a moderado que necessitam de redução da PIO ou que se beneficiariam da diminuição no número de medicamentos utilizados para glaucoma e que falharam ao uso de pelo menos um medicamento tópico, em uso do implante de drenagem *iStent[®] inject Trabecular Micro-Bypass (standalone)*;
- Comparação direta ou indireta com medicamentos tópicos ou ausência de comparador.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: revisões narrativas, estudos que incluíssem outras populações, intervenções ou comparadores, séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais) e estudos de fase I e II.

5.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

⁵ Conforme justificado acima, foi permitida a inclusão de estudos contemplando populações com GAA.

5.4.1 Avaliação de risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (81), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado por tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. Para avaliação do risco de viés de estudos observacionais sem comparador utilizou-se a ferramenta *The Newcastle-Ottawa Scale*, enquanto para ECRs foi utilizada a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0). (82,83)

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

5.4.2 Qualidade da evidência

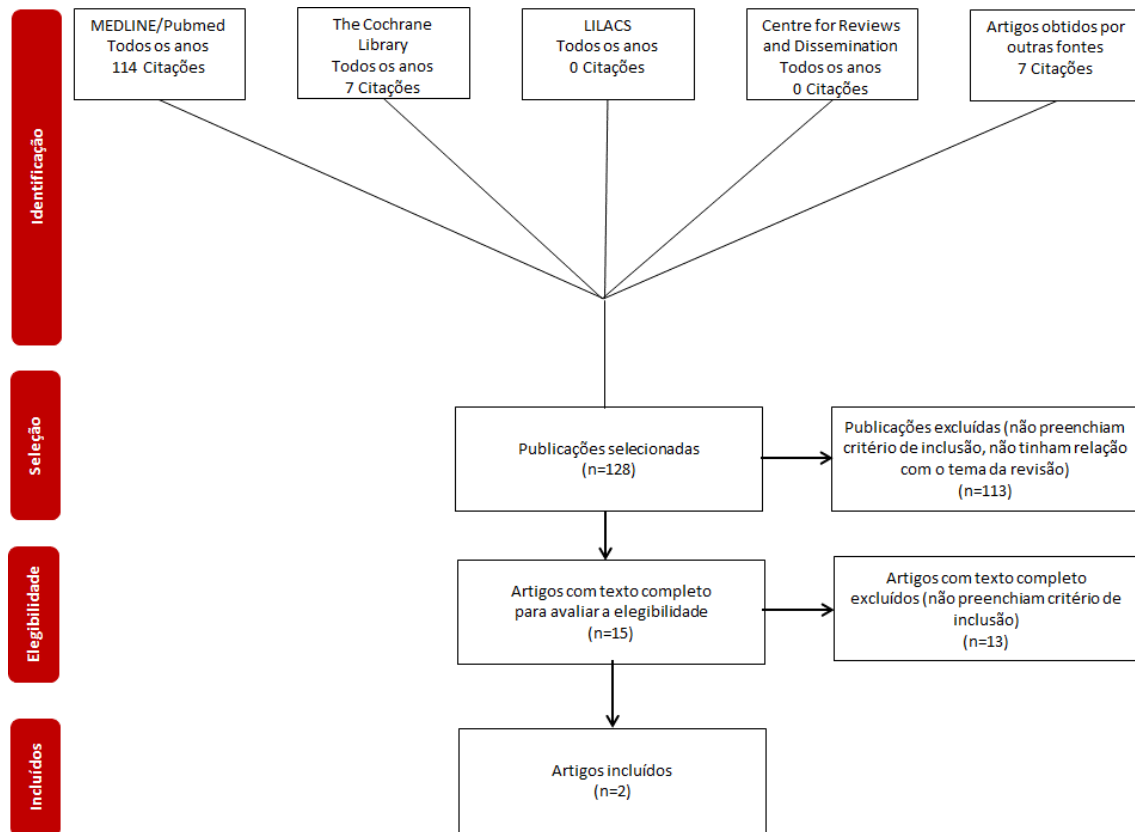
Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (81), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização da estratégia de busca sem comparador nas bases de dados, 128 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 15 citações para leitura na íntegra. Destas, duas citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 5; Tabela 9).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. O resumo dos estudos está apresentado na Tabela 13, com suas respectivas classificações para o nível de evidência e grau de recomendação segundo a *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* (Anexo 5).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 6.



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

Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

Tabela 9. Estudos incluídos para análise.

Autor	Publicação	Ano	Referência
Fea <i>et al.</i>	<i>Clinical Ophthalmology</i>	2014	(1)
Klamann <i>et al.</i>	<i>Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology</i>	2015	(2)

5.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Fea 2014 (1)

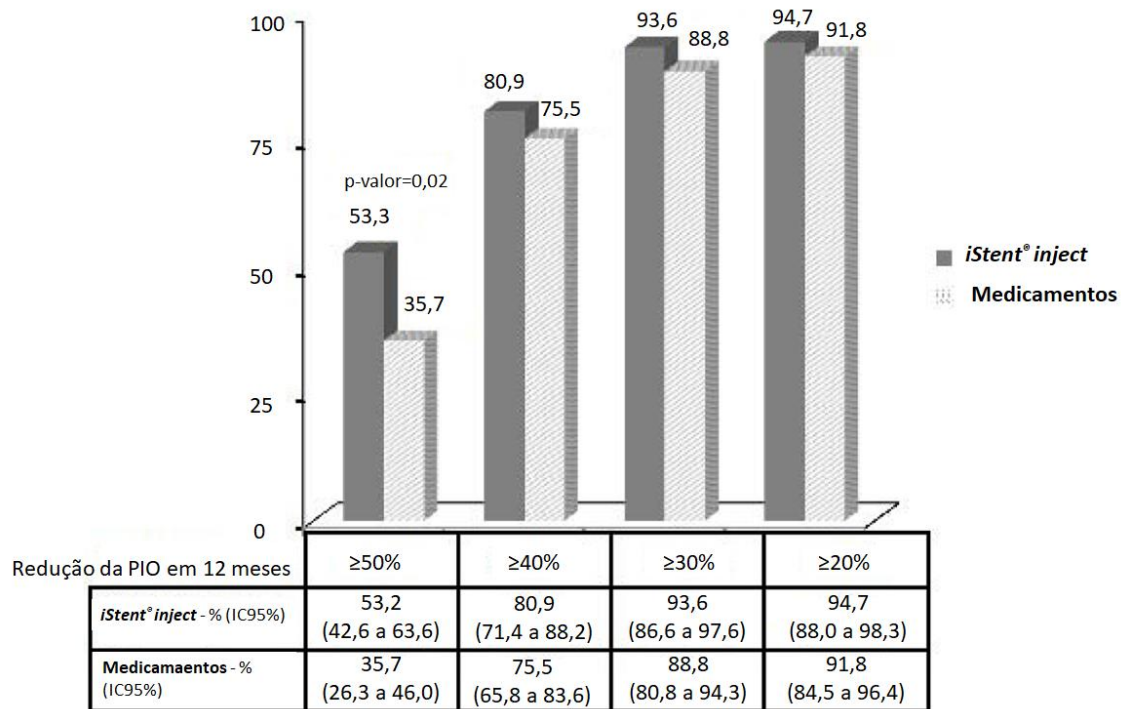
Fea *et al.*, 2014 (1), conduziram um ECR aberto com o objetivo de comparar os desfechos de pacientes com GAA não controlado com um medicamento que foram submetidos ao implante de *iStent® inject trabecular micro-bypass* ou que receberam com a combinação de dose fixa de latonoprosta/timolol.

Pacientes em uso de um medicamento hipotensivo e que os investigadores julgaram necessitar de um controle adicional da PIO foram inicialmente selecionados e passaram por *washout* do tratamento que estavam utilizando. Após isso, estes pacientes deveriam apresentar PIO entre ≥ 22 mmHg e < 38 mmHg para serem finalmente selecionados e incluídos no estudo. Adicionalmente, estes pacientes deveriam ter BCVA de 20/200 ou melhor e esporão escleral visível na gonioscopia. Foram excluídos pacientes não respondedores a latanoprost, com glaucoma secundário (exceto pseudoesfoliativo e pigmentar), submetidos a cirurgia incisional de glaucoma ou outro procedimento invasivo para glaucoma, entre outros.

Os desfechos avaliados no estudo foram: proporção de olhos que alcançou redução da PIO de $\geq 20\%$ *versus baseline*, proporção de olhos que alcançou PIO ≤ 18 mmHg, média da PIO a cada visita do estudo, redução média da PIO e segurança.

Foram randomizados 192 pacientes: 94 no grupo *iStent® inject trabecular micro-bypass* (grupo implantação) e 98 no grupo medicamentos. As características de *baseline* foram similares entre os grupos.

Em 12 meses, a proporção de olhos com que alcançou redução da PIO de $\geq 20\%$ *versus baseline* foi de 94,7% no grupo implantação e de 91,8% no grupo medicamentos. Dentre os olhos que alcançaram redução a PIO $\geq 50\%$ em comparação com o *baseline*, observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos do estudo (p-valor=0,02) (Figura 6).



PIO: pressão intraocular; IC: intervalo de confiança.

Figura 6. Proporção de olhos com redução da PIO em 12 meses. Fea, 2014. (1)

A proporção de olhos que alcançou PIO ≤ 18 mmHg foi de 92,6% no grupo implantação e de 89,8% no grupo medicamentos. Em 12 meses, a PIO média do grupo implantação foi de 13,0 mmHg (DP: 2,3) *versus* 21,1 mmHg (DP: 1,7) no rastreamento e 25,2 mmHg (DP: 1,4) no *baseline*, representando reduções de -8,1 mmHg (DP: 2,6) e -12,2 mmHg (DP: 2,5), respectivamente. Já no grupo medicamentos, a PIO média em 12 meses foi de 13,2 mmHg (DP: 1,7) *versus* 20,7 mmHg (DP: 1,7) no rastreamento e 24,8 mmHg (DP: 2,2) no *baseline*, representando reduções de -7,3 mmHg (DP: 2,2) e -11,6 mmHg (DP: 2,2), respectivamente.

Não foram observadas diferenças entre as razões *cup to disc* (C:D) em 12 meses entre os grupos e intra grupos. As proporções de pacientes com BVCA 20/40 ou melhor foram de 84% no período pré-operatório e 79% em 12 meses no grupo implantação, e de 87% e 84% no grupo medicamentos, respectivamente. Cinco pacientes do grupo implantação e nove do grupo medicamentos apresentaram uma pequena redução do BVCA. Entretanto, esta redução já havia sido antecipada para esta população, que inclui olhos que apresentam progressão de catarata pré-existente e outros problemas oculares.

Os EAs oculares foram pouco frequentes em ambos os grupos e estão descritos na Tabela 10.

Tabela 10. EAs oculares. Fea, 2014. (1)

EAs – n (%)	<i>iStent</i> [®] <i>inject</i> (n=94)	Medicamentos (n=98)
Queimação no olho	0 (0%)	1 (1%)
Descompensação da PIO	1 (1%)	0 (0%)
Alergia medicamentosa	0 (0%)	1 (1%)
Um <i>stent</i> não está visível (tratado com laser)	1 (1%)	0 (0%)
Dor/desconforto	1 (1%)	0 (0%)

PIO: pressão intraocular; EA: evento adverso.

Os autores concluíram que o implante de *iStent*[®] *inject trabecular micro-bypass* tem potencial de ser uma alternativa válida ao tratamento medicamentoso em primeira linha de pacientes com GAA leve a moderado, apresentando segurança e eficácia. O uso de implantes apresentou levou a resultados significativamente melhores que o uso de medicamentos para o desfecho redução da PIO $\geq 50\%$ frente ao *baseline*.

Klamann 2015 (2)

Klamann *et al.*, 2015 (2), conduziram um estudo observacional retrospectivo com o objetivo de avaliar a efetividade e perfil de segurança de *iStent*[®] *inject trabecular micro-bypass* em pacientes com GAA de um único centro.

Foram coletados, de forma retrospectiva, dados durante seis meses de pacientes com GAA. Estes dados foram obtidos entre maio de 2014 e dezembro de 2014.

Foram incluídos no estudo, 35 olhos de 35 pacientes com GAA moderado e não controlado com medicamentos. Tal inclusão ocorreu de forma consecutiva e apenas pacientes com GPAA, glaucoma pseudoesfoliativo e glaucoma pigmentar poderiam ser incluídos no estudo. Todos os pacientes era fáticos e não foi necessária a realização de cirurgia de catarata adicional.

Os resultados deste estudo foram apresentados de acordo com o tipo de glaucoma. *iStent[®] inject trabecular micro-bypass* foi implantado em 17 pacientes com GPAA, em 15 pacientes com glaucoma pseudoesfoliativo e em três pacientes com glaucoma pigmentar. Os desfechos avaliados foram PIO média, número médio de medicamentos utilizados e segurança.

A Tabela 11 apresenta as medidas de PIO média e a média do número de medicamentos utilizado em cada intervalo pré e pós operatório avaliado.

Observou-se uma redução média da PIO de 33% e 35% entre o pré-operatório e o mês seis para os grupos GPAA e glaucoma pseudoesfoliativo, respectivamente (p-valor<0,001, para ambos). O número médio de medicamentos utilizados também caiu significativamente em ambos os grupos entre o período pré-operatório e o mês 6 após a cirurgia (p-valor<0,001) (Tabela 11).

Dentre os pacientes com glaucoma pigmentar, a PIO antes da cirurgia foi em média de 28,31 (desvio padrão [DP]: 3,21) e o número médio de medicamentos foi de 3,66 (DP: 0,57). Um dia após a cirurgia, a PIO apresentou redução para 12,33 (DP: 4,93) e enquanto o número médio de medicamentos se manteve (3,66 [DP: 0,57]). Entre duas e quatro semanas após a cirurgia, os três pacientes com este tipo de glaucoma retornaram ao centro, com PIO maior que 30 mmHg. Os autores sugerem que nesses casos, pode-se considerar a ocorrência de obstrução do *stent* por células pigmentadas ou resposta a esteroides.

A intercorrência intra-operatória mais frequente foi o refluxo sanguíneo (32 olhos; 91%), o que na verdade é um indicador positivo prático de que o implante do dispositivo foi realizado no local ideal. Não foram observadas hipotonias pós-operatória precoces ou picos de PIO em pacientes dos grupos GPAA e glaucoma pseudoesfoliativo. Também não foram reportados eventos de hipotonia sustentada, efusão coroidal ou hemorragia, redução da acuidade visual, infecção, orientação anormal aquosa ou vazamento do curativo.

Tabela 11. Média da PIO e do número de medicamentos utilizados. Klamann, 2015. (2)

Média (DP)		N	PIO	Nº de medicamentos
Pré-operatório	GPAA	17	21,19 (2,56)	2,19 (0,91)
	Glaucoma pseudoesfoliativo	15	23,75 (3,28)	2,33 (1,23)

1 dia pós cirurgia	GPAA	17	12,13 (2,83)	1,44 (0,96)
	Glaucoma pseudoesfoliativo	15	14,42 (2,58)	1,38 (0,39)
6 semanas pós cirurgia	GPAA	17	13,44 (1,59)	1,25 (0,77)
	Glaucoma pseudoesfoliativo	15	15,33 (1,37)	1,25 (1,42)
3 meses pós cirurgia	GPAA	17	13,94 (1,44)	1,06 (0,77)
	Glaucoma pseudoesfoliativo	15	15,42 (1,08)	1,07 (1,16)
6 meses pós cirurgia	GPAA	17	14,19 (1,38)	0,88 (0,62)
	Glaucoma pseudoesfoliativo	15	15,33 (1,07)	1,04 (0,30)

PIO: pressão intraocular; GPAA: glaucoma primário de ângulo aberto; DP: desvio padrão.

Assim, os autores concluíram que o *iStent[®] inject trabecular micro-bypass* é capaz de reduzir significativamente a PIO no período pós-operatório em pacientes com GAA moderado e não controlado com o uso de medicamentos, apresentando também um perfil de segurança favorável.

5.5.2 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho conforme apresentado na tabela abaixo. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 7.

Tabela 12. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Redução da PIO média	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Proporção de pacientes com redução da PIO	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Número de medicamentos hipotensores utilizados	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

PIO: pressão intraocular.

5.5.3 Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos

Tabela 13. Estudos completos incluídos para análise.

Autor, data	Fea, 2014 (1)	Klamann, 2015 (2)
País onde estudo foi realizado	Itália, Espanha, Polônia, Alemanha, Reino Unido e Armênia	Não informado
Desenho	ECR	Estudo observacional retrospectivo
População	Pacientes com GAA não controlado com um medicamento	Pacientes com GAA moderado e não controlado com medicamentos.
Intervenção e comparadores	<i>iStent</i> [®] inject trabecular micro-bypass versus combinação de dose fixa de latanoprost/timolol.	<i>iStent</i> [®] inject trabecular micro-bypass
Desfechos principais	Redução PIO da $\geq 20\%$ a partir do <i>baseline</i> ; proporção de olhos que alcançou PIO ≤ 18 mmHg, média da PIO, redução média da PIO e segurança.	PIO média, número médio de medicamentos utilizados e segurança.
	<p><u>Redução PIO da $\geq 20\%$ em 12 meses a partir do <i>baseline</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo implantação: 94,7% • Grupo medicamentos: 91,8% <p><u>Proporção de olhos que alcançou PIO ≤ 18 mmHg</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo implantação: 92,6% • Grupo medicamentos: 89,8% 	<p><u>PIO média em 6 meses</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GPAA: 14,19 mmHg (DP: 1,38) • Glaucoma pseudoesfoliativo: 15,33 mmHg (DP: 1,07) • Observou-se uma redução média da PIO de 33% e 35% entre o pré-operatório e o mês seis para os grupos GPAA e glaucoma pseudoesfoliativo, respectivamente (p-valor$<0,001$, para ambos)
Resultados	<p><u>PIO média em 12 meses</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo implantação: 13,0 mmHg (DP: 2,3); diferença frente ao <i>baseline</i> de -12,2 mmHg (DP: 2,5) • Grupo medicamentos: 13,2 mmHg (DP: 1,7); diferença frente ao <i>baseline</i> de -11,6 mmHg (DP: 2,2) <p><u>Segurança</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Os EAs oculares foram pouco frequentes em ambos os grupos. 	<p><u>Número médio de medicamentos em 6 meses</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GPAA: 0,88 (DP: 0,62) • Glaucoma pseudoesfoliativo: 1,04 (DP: 0,30) • Observou-se uma redução significativo no número médio de medicamentos utilizados em ambos os grupos entre o período pré-operatório e o mês 6 após a cirurgia (p-valor$<0,001$)

Segurança

- A complicação intraoperatória mais frequente foi o refluxo sanguíneo (32 olhos; 91%)
- Não foram observadas hipotonias pós-operatória precoces ou picos de PIO em pacientes dos grupos GPAA e glaucoma pseudoesfoliativo

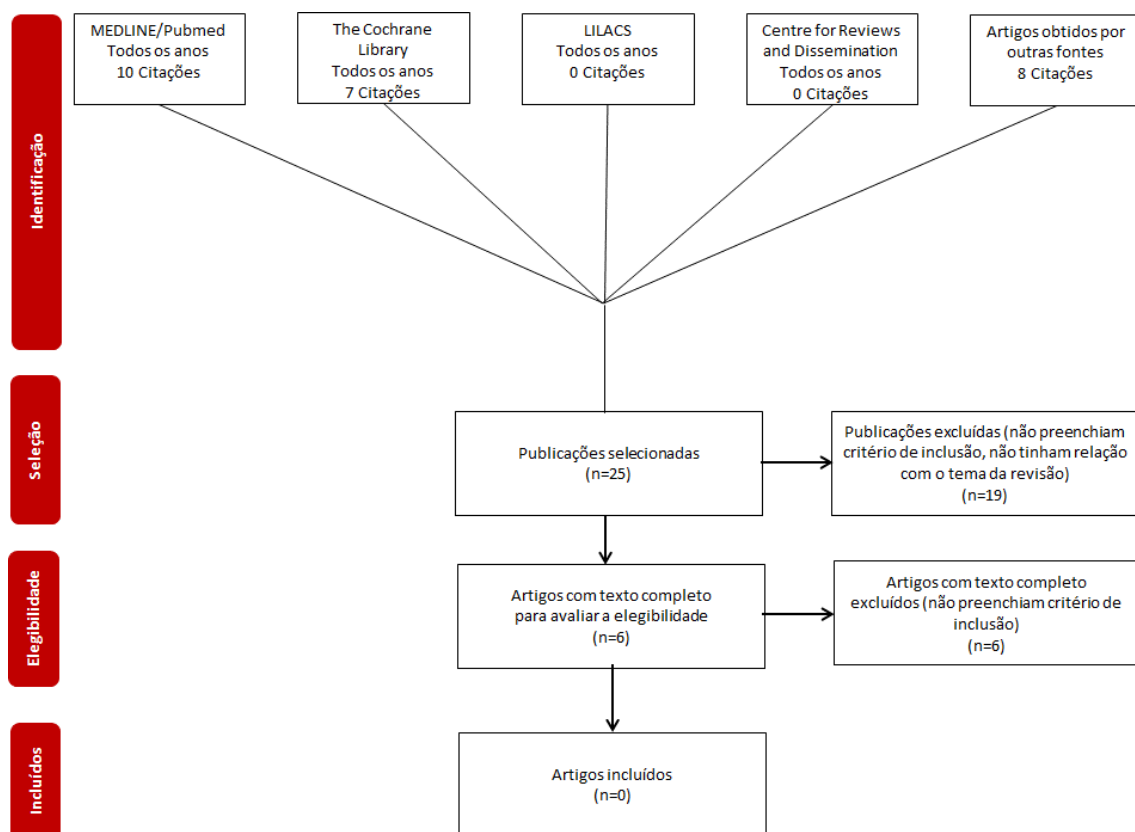
Limitações	O estudo não apresentou cegamento, dada as diferentes formas de administração das terapias.	Tamanho amostral limitado, principalmente quando se considera que todas as análises foram feitas em subgrupos de GAA. Ausência de comparador.
Nível de evidência/Grau de recomendação	1B/A	2B/B

PIO: pressão intraocular; EA: evento adverso; GAA: glaucoma primário de ângulo aberto; GPAA: glaucoma primário de ângulo aberto; DP: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado.

5.6 Resultados da busca realizada (estudos econômicos)

Após a realização da estratégia de busca sem comparador nas bases de dados, 25 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram seis citações para leitura na íntegra. Entretanto, nenhuma destas citações atendeu aos critérios de elegibilidade desta revisão (Figura 7).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 6.



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

Figura 7. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.

5.7 Outras evidências científicas

Foram descritas separadamente nessa seção evidências científicas que não estavam de acordo com a população determinada na pergunta PICO (exemplo: pacientes com formas secundárias de GAA) e outros desenhos de estudos (exemplo: estudos clínicos não randomizados e séries de casos). Tais estudos são considerados apenas como fonte de informação adicional.

Estudos não randomizados

Lindstrom 2016 (3)

Lindstrom *et al.*, 2016 (3), conduziram um ensaio clínico não randomizado, de braço único e aberto, com o objetivo de testar se a carga de medicamentos e PIO pode ser reduzida após implante *standalone* de dois *iStent® inject trabecular micro-bypass* em olhos com GAA não controlado com um medicamento.

Foram incluídos pacientes fácicos ou pseudofácicos com GAA, com PIO medicada na triagem de 18 a 30 mm Hg em uso de um medicamento ocular hipotensivo, e PIO não medicada (após *washout*) de 22 a 38 mmHg. Ainda, os pacientes deveriam ter razão C:D $\leq 0,9$, BVCA de 20/100 ou melhor e anatomia angular normal.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes com redução $\geq 20\%$ da PIO não medicada a partir do *baseline* até o mês 12. Os desfechos secundários foram: proporção de pacientes com PIO ≤ 18 ou ≤ 15 mmHg sem medicamentos em 12 meses, e proporção de pacientes com redução $\geq 20\%$ da PIO medicada a partir do *baseline* até o mês 12. A segurança também foi avaliada

Ao todo, 57 pacientes receberam implante *standalone* de dois *iStent® inject trabecular micro-bypass*. Todos os pacientes eram fácicos e foram acompanhados por 18 meses.

No mês 12, todos os pacientes redução $\geq 20\%$ da PIO não medicada quando comparado ao valor de *baseline* (100% apresentaram PIO ≤ 18 mmHg, 67% apresentaram PIO ≤ 15 mmHg). Ainda, 75% dos pacientes apresentaram com redução $\geq 20\%$ da PIO medicada a partir do *baseline* até o mês 12.

No mês 18, a PIO média não medicada apresentou redução de 41% quando comparado ao período pré-operatório não medicado (pré-operatório não medicado – média: 24,4 mmHg [DP: 1,3]; mês 18 não medicado – média: 14,4 mmHg [DP: 1,1]), e uma redução de 27% quando comparado ao período pré-operatório medicado (média: 19,5 [DP: 1,5]). Um paciente foi tratado com medicamentos no mês 18 por conta de achados no nervo óptico (PIO: 17,7 mmHg). Todos os demais pacientes permaneceram sem tratamento medicamentoso para glaucoma até o mês 18.

Não foram reportados EAs intra-operatórios. No período pós cirurgia, um paciente apresentou progressão de catarata pré-existente com perda de BCVA ≥ 1 linha. Para os demais pacientes, a BCVA permaneceu estável ao longo do tempo, com 93% dos pacientes apresentando BCVA 20/40 ou melhor e 98% apresentando BVCA 20/100 ou melhor em 18 meses. Os valores médios da razão C:D, desvio médio do campo visual e padrão de desvio, e espessura central da córnea também se mantiveram estáveis em 18 meses.

Os autores concluíram que o implante *standalone* de dois *iStent® inject trabecular micro-bypass* em olhos com GAA não controlado com um medicamento é capaz de reduzir a PIO, sem a necessidade de uso de uso de medicamentos e com um perfil de segurança favorável.

Lindstrom 2020 (5)

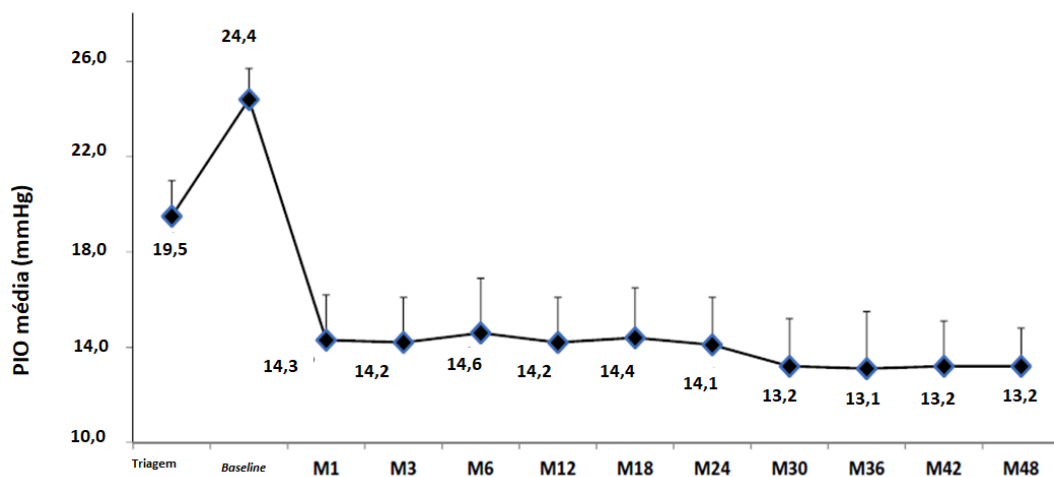
Lindstrom *et al.*, 2020 (5), reportaram os dados em quatro anos de ensaio clínico não randomizado previamente descrito por Lindstrom *et al.*, 2016 (3).

Nesta análise os desfechos proporção de pacientes com redução $\geq 20\%$ da PIO não medicada, proporção de pacientes com PIO ≤ 18 ou ≤ 15 mmHg sem medicamentos, e proporção de pacientes com redução $\geq 20\%$ da PIO medicada foram avaliados em 48 meses. A segurança também foi avaliada.

A proporção de pacientes com glaucoma grave neste estudo foi de 64,3% (n=36/57).

Em 48 meses, a PIO não medicada média apresentou redução significativa de 46% (pré-operatório não medicado – média: 24,4 mmHg [DP: 1,3]; mês 48 não medicado – média: 13,2

mmHg [DP: 1,6]; p-valor<0,0001). Neste período, 95% dos olhos alcançaram redução da PIO $\geq 20\%$ quando comparado a PIOR pré-operatória (*washout*) (Figura 8).



	Triagem	Baseline ¹	Mês 1 (M1)	Mês 3 (M3)	Mês 6 (M6)	Mês 12 (M12)	Mês 18 (M18)	Mês 24 (M24)	Mês 30 (M30)	Mês 36 (M36)	Mês 42 (M42)	Mês 48 (M48)
n	57	57	57	57	57	57	56	56	56	54	54	54

PIO: pressão intraocular. ¹ Não medicada/pós-*washout*. As barras verticais representam o desvio padrão. Olhos que passaram por cirurgia secundária ou adição de uso de medicamentos foram contabilizados como não-respondedores e seus dados de PIO foram excluídos da PIO média.

Figura 8. PIO média até a semana 48. Lindstrom, 2020. (5)

Em 48 meses, 95% dos olhos apresentavam PIO ≤ 18 mmHg e 82% PIO ≤ 15 mmHg sem uso de medicamentos. Três pacientes passaram e receber tratamento medicamentoso nos meses 18, 30 e 32. Entretanto, os demais mantiveram-se sem tratamento em 48 meses.

Os EAs pós-operatórios ocorreram em três olhos no período de quatro anos. Dois pacientes apresentaram progressão de catarata pré-existente com perda de BCVA >1 linha. Um paciente apresentou PIO elevada e perda de BVCA em 32 meses. Este paciente passou a ser tratado com medicamento hipotensivo e retornou com PIO elevada uma semana depois, sendo indicado para trabeculotomia. Todos os EAs foram classificados como não relacionados ao tratamento do estudo.

A acuidade visual se manteve estável ao longo de 48 meses, assim como a razão C:D, desvio médio do campo visual e padrão de desvio, e espessura central da córnea.

Os autores concluíram que o implante *standalone* de dois *iStent® inject trabecular micro-bypass* em olhos com GAA não controlado com um medicamento é capaz de reduzir a PIO em um período de seguimento de 48 meses, sem a necessidade de uso de uso de medicamentos e com um perfil de segurança favorável.

Voskanyan 2014 (84)

Voskanyan *et al.*, 2014 (84), conduziram um ensaio clínico não randomizado e aberto, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do implante de *iStent® inject trabecular micro-bypass* em pacientes com GAA.

Para isso, foram incluídos pacientes fáticos ou pseudofáticos com GAA (inclusive GPAA, glaucoma pigmentar e pseudoesfoliativo) em tratamento com pelo menos dois medicamentos tópicos hipotensivos por pelo menos três meses e que, segundo o investigador, necessitavam de controle adicional da PIO. Ainda, os pacientes deveriam possuir idade ≥ 18 anos, BVCA 20/200 ou melhor e PIOR média não medicada ≥ 22 mmHg e < 38 mmHg na visita de *baseline* após *washout*. Foram excluídos pacientes com outros tipos de glaucoma que não o GAA, pacientes não respondedores a latanoprostá, olhos com implantações prévias de *stents* ou trabeculoplastia a laser nos últimos 90 dias, entre outros.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes com PIO ≤ 18 mmHg sem o uso de medicamentos hipotensivos em 12 meses. Os desfechos secundários foram: proporção de pacientes com PIO ≤ 18 mmHg independente do uso de medicamentos hipotensores em 12 meses e segurança.

Foram incluídos 99 pacientes, sendo 97% com GPAA. Destes, 66% (IC 95%: 55 a 76) alcançaram PIO não medicada ≥ 18 mmHg em 12 meses. No mesmo período, a proporção de pacientes com PIO ≤ 18 mmHg independente do uso de medicamentos hipotensores foi de 81% (IC 95%: 71 a 88). Adicionalmente, 72% (IC 95%: 61 a 81) dos pacientes apresentaram redução da PIO (sem medicamentos) $\geq 20\%$ em 12 meses, e 93% (IC 95%: 86 a 97) a redução da PIO (independente do

uso de medicamentos hipotensores) $\geq 20\%$ no mesmo período. Reduções $\geq 30\%$ da PIO não medicada e sem medicamentos ocorreram em 61% (IC 95%: 50 a 72) e em 77% (IC 95%: 67 a 86) dos pacientes, respectivamente.

Em 12 meses, a PIO média foi de 15,7 mmHg (DP: 3,7; IC95%: 14,9 a 16,5) em 88 pacientes. Isto representa uma redução a partir do *baseline* de 39,7%.

Em 12 meses após a cirurgia de implante, 86,9% dos pacientes apresentaram redução no número de medicamentos, com 15,2% apresentando a redução de um medicamento e 71,1% a redução de dois ou mais.

A proporção de pacientes com BVCA 20/40 ou melhor na triagem foi de 84%. Já em 12 meses, esta proporção foi de 86%. A razão C:D, desvio médio do campo visual e padrão de desvio, e espessura central da córnea se mantiveram estáveis durante o estudo.

Foram reportados 18 EAs oculares (Tabela 14), todos resolvidos sem sequelas aos pacientes.

Tabela 14. EAs no período pós-operatório. Voskanyan, 2014. (84)

	N (N=99)	%
EAs		
PIO Elevada	10	10,1
Tratado com medicamento	4	4,1
Tratado com cirurgia¹	3	3,0
Com obstrução do <i>stent</i> e tratado com cirurgia com laser²	3	3,0
Obstrução do <i>stent</i>	3	3,0
Progressão de catarata pré-existente tratada com cirurgia de catarata	1	1,0
Reação alérgica a medicamento tópico hipotensivo	1	1,0
Posição inadequada do <i>stent</i>	1	1,0

Inflamação intraocular	1	1,0
Hemorragia subconjuntival	1	1,0
<i>Outras observações pós operatórias</i>		
Stent não visível por gonioscopia	13	13,1
Opacificação capsular posterior tratada com granada de alumínio ítrio dopada com neodímio	2	2,0
Goniossinéquias (resolvidas sem tratamento)	1	1,0
Sinéquias lente-íris (resolvidas com laser)	1	1,0

PIO: pressão intraocular; EA: evento adverso. ¹ Um paciente foi submetido a trabeculectomia, um paciente foi submetido a trabeculectomia e cirurgia de catarata e um paciente foi submetido a goniotrepanação. ² Dois pacientes foram submetidos a cirurgia a laser com granada de alumínio ítrio dopada com neodímio e um a cirurgia laser com argônio. Após resolução da obstrução, um evento subsequente de elevação da PIO foi reportado em um paciente, que foi tratado com esclerectomia profunda.

Os autores concluíram que o implante *standalone* de dois *iStent® inject trabecular micro-bypass* em olhos com GAA é capaz de reduzir a PIO e o número médio de medicamentos tópicos para glaucoma, com um perfil de segurança favorável.

Série de casos

Hengerer 2019 (4)

Hengerer *et al.*, 2019 (4), conduziram uma série de casos com o objetivo de avaliar os desfechos após implantação *standalone* de *iStent® inject trabecular micro-bypass* em 36 meses em uma amostra predominantemente de pacientes com GPAA.

Foram incluídos pacientes adultos (≥ 18 anos) com GPAA, glaucoma aposicional de ângulo estreito, glaucoma pseudoesfoliativo, ou secundário, e elegíveis para cirurgia de implantação de *iStent® inject trabecular micro-bypass*. Ainda, estes pacientes deveriam apresentar progressão da doença apesar do uso de medicamentos hipotensores anti-glaucoma e/ou procedimentos

cirúrgicos para tratamento de glaucoma. Foram excluídos pacientes com inflamações intraoculares ativas, com opacidade da córnea, com ângulo fechado.

Os desfechos avaliados em 36 meses foram: proporção de pacientes com redução da PIO $\geq 20\%$, proporção e pacientes com PIO ≤ 18 mmHg e ≤ 15 mmHg, proporção de olhos em uso de zero, um, dois, ou \geq três medicamentos, proporção de olhos que alcançaram redução do número de medicamentos em 36 meses quando comparado ao pré-operatório. A segurança também foi avaliada.

Dos 44 olhos incluídos (31 pacientes), 86,4% possuíam GPAA. Durante o período de seguimento de 36 meses, a média da PIO medicada apresentou redução significativa de 25,3 mmHg (DP: 6,0) no pré-operatório para 14,6 mmHg (DP: 2,0) no mês 36 (p -valor $<0,0001$), representando uma redução de 42%. No mesmo período, o número de medicamentos utilizados foi reduzido em 82%, passando de 2,98 (DP: 0,88) para 0,55 (DP: 0,79) (p -valor $<0,0001$).

A proporção de olhos com redução da PIO $\geq 20\%$ foi de 87,9%. A proporção de olhos que alcançaram PIO ≤ 18 mmHg foi de 97,0%, enquanto 70,0% alcançaram PIO ≤ 15 mmHg em 36 meses. Neste intervalo, a proporção de pacientes sem tratamento medicamentoso foi de 61% comparado a 0% no período pré-operatório. Por outro lado, em 36 meses, 3,0% dos olhos estavam em uso de ≥ 3 medicamentos, frente a 75% em uso de 3 a 5 medicamentos no pré-operatório.

Uma complicação perioperatória foi reportada: um caso de hifema leve na câmara anterior, que foi resolvido sem sequela ou intervenção em uma semana. Os EAs oculares em 36 meses ocorreram em dois olhos do mesmo paciente, que apresentou progressão da catarata no mês três, e em um olho com uveíte no mês 24 (resolvido sem sequelas e com tratamento tópico). Dois olhos foram submetidos a procedimentos adicionais para tratamento de glaucoma um mês após operação, por necessidade de redução adicional da PIO além da alcançada.

Assim, os autores concluíram que o implante *standalone* de *iStent® inject trabecular micro-bypass* é capaz de levar a redução substancial da PIO e do número de medicamentos utilizados em 36 meses, com um perfil de segurança favorável.

6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

6.1 Objetivo

O objetivo desta análise foi avaliar a relação de custo-efetividade do uso do implante *iStent® inject Trabecular Micro-Bypass* isolado (*standalone*) em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) leve a moderado que necessitam de redução da pressão intraocular (PIO) ou que se beneficiariam da diminuição no número de medicamentos utilizados para glaucoma e que falharam ao uso de pelo menos um medicamento tópico.

6.2 População-alvo

A população alvo considerada para a análise foi de pacientes com GPAA leve a moderado que necessitam de redução da PIO ou que se beneficiariam da diminuição no número de medicamentos utilizados para glaucoma e que falharam ao uso de pelo menos um medicamento tópico.

6.3 Horizonte de tempo

Adotou-se um horizonte temporal *lifetime*, uma idade inicial média de 63 anos, consultada na base de dados de medicamentos do DATASUS considerando a primeira entrada dos pacientes com o CID de Glaucoma Primário de Ângulo Aberto (CID-10 H40.1), entre o período de agosto de 2013 até março de 2020.

6.4 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS), na qual foram considerados os custos médicos diretos, incluindo o custo do dispositivo, dos medicamentos, de acompanhamento (consulta médica, tonometria e outros exames complementares) e procedimentos (trabeculectomia).

6.5 Comparadores

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Glaucoma segmenta os medicamentos por linha, sendo o timolol o medicamento de primeira linha, seguido de dorzolamida, brinzolamida ou brimonidina como opções de segunda linha e latanoprost, bimatoprost ou travoprost como opções para a terceira linha. O tratamento pode ser realizado em monoterapia ou uma combinação de medicamentos de primeira, segunda e terceira linha. (26)

Ainda segundo o PCDT de glaucoma, a primeira linha de tratamento preconizada é realizada com timolol e após a falha ao mesmo, indica-se a troca para medicamentos de segunda linha em monoterapia ou a associação de timolol com medicamentos de segunda linha. (26)

Em uma consulta com um especialista em glaucoma, constatou-se que após a falha ao timolol o tratamento usual é a associação do timolol com medicamentos de segunda linha, sendo a troca para a monoterapia de medicamentos de segunda linha adotada apenas em caso de intolerabilidade ao timolol.

Uma vez que a população elegível contempla pacientes que falharam ao uso de pelo menos um medicamento tópico, ao considerar a preconização do PCDT, o comparador selecionado foi o tratamento combinado de timolol e medicamentos de segunda linha.

O mesmo especialista consultado também comentou que apesar do PCDT indicar o timolol como medicamento de primeira linha, na prática clínica este medicamento é o menos utilizado como primeira opção terapêutica, sendo os medicamentos de terceira linha os mais utilizados no início do tratamento.

Corroborando com o discurso do especialista consultado, segundo dados do DATASUS, dos pacientes que iniciaram o tratamento no SUS, apenas 16,24% dos pacientes utilizaram o timolol como primeira opção terapêutica. Aqueles que iniciaram o tratamento com medicamentos de segunda e terceira linha representam 34,81% e 48,54%, respectivamente. (Tabela 15)

A consulta para definição da distribuição dos medicamentos utilizados como primeira opção terapêutica foram realizadas na base dados de medicamentos do DATASUS. Assim como para a

definição da idade média, considerou-se o CID H40.1 Glaucoma Primário de Ângulo Aberto, entre o período de agosto de 2013 até março de 2020.

Tabela 15. Primeira opção terapêutica.

Linha de tratamento	% pacientes
Primeira linha	16,24%
Segunda linha	34,81%
Terceira linha	48,54%
Outros*	0,41%

* Outros: Pilocarpina ou tratamento combinado.

Como foi constatada uma divergência entre a preconização como PCDT e a prática clínica, em um segundo cenário, denominado “Mundo real”, considera a segmentação dos pacientes de acordo com a primeira opção terapêutica utilizada.

Após redistribuir os percentuais de pacientes em medicamentos de primeira, segunda e terceira linha, excluindo-se os “Outros” tratamentos utilizados como primeira opção terapêutica, obteve-se os percentuais apresentados na Tabela 16.

Tabela 16. Dados de Mundo Real: Distribuição de tratamento.

Primeira opção terapêutica	Segunda opção terapêutica	% pacientes
Primeira linha	Primeira + Segunda linha	13,37%
Segunda linha	Segunda + Terceira linha	32,27%
Terceira linha	Segunda + Terceira linha	54,36%

No cenário de “Mundo Real”, o comparador é a composição das segundas opções terapêuticas da Tabela 16, sendo as mesmas definidas após uma consulta com especialista.

6.6 Desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (85)

6.7 Desfecho

A análise contou com o desfecho de saúde de anos de vida ajustados a qualidade (AVAQ, sigla em inglês QALY). Foram considerados como desfechos econômicos os custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento e acompanhamento do paciente, como os custos de dispositivo, exames, medicamentos e procedimentos.

Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (85)

As estratégias de tratamento foram comparadas através da razão de custo-efetividade incremental (RCEI), definida como a relação entre a diferença de custos dividida pela diferença de efetividade entre as diferentes estratégias de tratamento (Equação 1).

Equação 1. Razão de custo-efetividade incremental.

$$RCEI = \frac{CUSTO_{Istent®\ Inject} - CUSTO_{comparador}}{Efetividade_{Istent®\ Inject} - Efetividade_{comparador}}$$

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; Custo: Custos (em Reais); Efetividade (em anos de ajustados a qualidade)

6.8 Modelo econômico

O tipo de análise selecionada foi a análise de custo-efetividade, uma vez que o modelo tem o objetivo de comparar os custos médicos diretos e os desfechos de saúde envolvidos no tratamento de pacientes adultos com GPAA leve a moderado que necessitam de redução da PIO ou que se beneficiariam da diminuição no número de medicamentos utilizados para glaucoma e que falharam ao uso de pelo menos um medicamento tópico.

Um modelo analítico de decisão (modelo de Markov), com ciclos mensais, foi desenvolvido com o objetivo de reproduzir o ciclo de vida de pacientes adultos com GPAA, leve ou moderada, até a sua morte, incorporando a progressão do glaucoma em pacientes com a doença em um olho.

Os pacientes iniciam no modelo após a falha ao primeiro tratamento, sendo submetidos a segunda opção terapêutica escolhida de acordo com o cenário estudado. Comparando o *iStent® inject* com a combinação de timolol com medicamentos de segunda linha, ao considerar o cenário base com a recomendação do PCDT, ou a distribuição dos pacientes de acordo com a primeira linha adotada considerando o cenário de mundo real.

A estrutura do modelo e as premissas de probabilidades de transição foram baseadas em um modelo canadense desenvolvido por Patel et al., 2019, que utiliza uma adaptação da escala de Hodapp-Parrish para rastrear a progressão da severidade do glaucoma entre os estados de saúde: (86)

- a. Leve (dano no campo visual de 0 até -6 dB);
- b. Moderada (dano no campo visual de -6,01 até -12 dB);
- c. Avançado (dano no campo visual de -12,01 até -20 dB);
- d. Severo/Cegueira (dano no campo visual menor que -20 dB).

O modelo é composto de quatro estados de saúde mutuamente excludentes de acordo com a gravidade do glaucoma, leve, moderado, avançado ou severo/cegueira. Podendo migrar entre os estados de saúde de forma unidirecional, isto é, o campo visual pode piorar ou manter-se constante, não sendo permitida a melhora no campo visual. A morte é um estado absoritivo e o paciente pode migrar para este a partir de qualquer estado de saúde. (Figura 9)

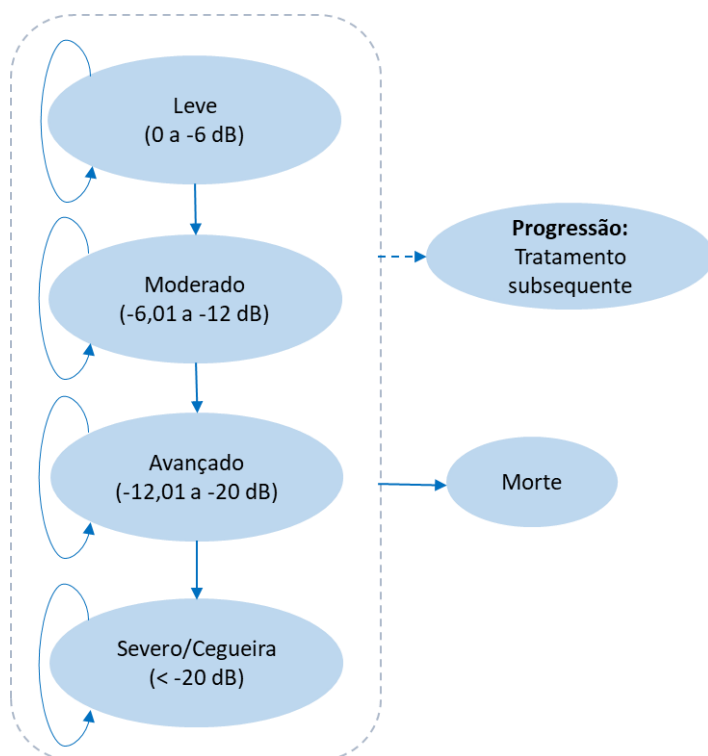


Figura 9. Estrutura do modelo de avaliação econômica.

A transição entre a severidade de GPAA foram baseadas na taxa natural de mudança do campo visual de pacientes não tratados com glaucoma, proveniente do estudo *Early Manifest Glaucoma Trial* (EMGT) e da redução da PIO proporcionada pelo tratamento, do ECR conduzido por Fea et al., 2014. (87)

Uma vez que o ECR elaborado por Fea et al., 2014 não apresentou a severidade de glaucoma dos pacientes que participaram do estudo, assumiu-se que estes pacientes iniciam no estado de GPAA leve. Em uma análise de sensibilidade adotou-se os dados utilizados na avaliação econômica elaborada por Patel et al., 2019, considerando que 46,6% dos pacientes iniciam no com glaucoma leve e 53,4% com glaucoma moderado. (1,86)

Para o tempo até o tratamento sequente, considerou-se a definição de progressão do estudo EMGT, sendo a progressão um estado intermediário. (87) No modelo, foram consideradas até 5 linhas de tratamento, sendo a sequência de tratamento adotada em cada cenário descrita na Tabela 17 e Tabela 18. Ressalta-se que as tabelas também apresentam o primeiro tratamento, porém o modelo inicia-se no segundo tratamento, após a falha ao primeiro tratamento.

Tabela 17. Sequência de tratamento: Cenário base (PCDT).

Comparação	1º Tratamento	2º Tratamento	3º Tratamento	4º Tratamento	5º Tratamento	6º Tratamento
Estratégia 1	1ª linha	1ª + 2ª linha	1ª + 2ª + 3ª linha	Trabeculectomia	1ª linha	1ª + 2ª linha
Estratégia 2	1ª linha	Istent® Inject	1ª linha	1ª + 2ª linha	1ª + 2ª + 3ª Linha	Trabeculectomia

Tabela 18. Sequência de tratamento: Cenário de mundo real.

Comparação	1º Tratamento	2º Tratamento	3º Tratamento	4º Tratamento	5º Tratamento	6º Tratamento
Estratégia 1	1ª linha	1ª + 2ª linha	1ª + 2ª + 3ª linha	Trabeculectomia	1ª linha	1ª + 2ª linha
	2ª linha	2ª + 3ª linha	2ª + 2ª + 3ª linha		2ª linha	2ª + 3ª linha
	3ª linha	2ª + 3ª linha	1ª + 2ª + 3ª linha		3ª linha	2ª + 3ª linha
Estratégia 2	1ª linha	Istent® Inject	1ª linha	1ª + 2ª linha	1ª + 2ª + 3ª linha	Trabeculectomia
	2ª linha		2ª linha	2ª + 3ª linha		
	3ª linha		3ª linha	2ª + 3ª linha		

Para a mortalidade foram considerados os dados da tábua de mortalidade do ano de 2018 publicado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), apresentando dados de mortalidade da população geral para ambos os sexos ou segmentado por sexo. (88)

Os dados dos estudos de Fea *et al.*, 2014 mostram que 44,27% dos pacientes são mulheres, ou seja, 55,73% são homens. Esta proporção de pacientes por sexo foi utilizada para ponderar a mortalidade do sexo e obter uma mortalidade para a população geral para ser aplicada no modelo. (1)

Vale ressaltar que ao considerar a mortalidade geral da população, parte-se da premissa que a presença do glaucoma não altera o risco de morte.

6.9 Dados de eficácia

6.9.1 Pressão intraocular

A redução da PIO foi consultada no ECR conduzido por Fea *et al.*, 2014, onde os pacientes randomizados para o tratamento apresentaram uma PIO basal de 25,2 mmHg (DP: 1,4 mmHg) e 24,8 mmHg (DP: 1,7 mmHg) para o braço *iStent® Inject* e medicamentos, respectivamente. (1) A Tabela 19 apresenta a redução de PIO em função do valor basal nos períodos avaliados pelo estudo.

Tabela 19. Redução na Pressão intraocular. (1)

Redução na pressão intraocular	<i>iStent® Inject Trabecular Micro-Bypass</i> (mmHg)		Medicamentos (mmHg)	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
1 mês	-11,8	4,2	-12,0	2,9
3 meses	-12,4	3,4	-12,3	2,8
6 meses	-12,5	3,2	-12,6	2,4
9 meses	-12,3	3,0	-11,9	2,8

Redução na pressão intraocular	<i>iStent® Inject Trabecular Micro-Bypass</i> (mmHg)		Medicamentos (mmHg)	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
1 ano	-12,2	2,5	-11,6	2,2

O estudo EMGT apresentou uma PIO basal de 20,60 mmHg (IC 95%: 4,10 mmHg) enquanto no estudo de Fea et al., 2014 a PIO basal foi de aproximadamente 25 mmHg nos dois braços. Estudos demonstram que quanto maior a PIO basal, uma maior redução na PIO é esperada. (89) Desta forma, como os ajustes de mudança de campo visual utilizam dados do EMGT como base, a redução da PIO registrada no estudo de Fea et al., 2014 foi ajustada de acordo com a PIO basal do EMGT. (1,87)

Primeiro, calculou-se a redução relativa da PIO dividindo-se a PIO reduzida pela PIO basal. Em seguida, multiplicou-se a redução relativa da PIO pela PIO basal do braço tratado do estudo EMGT. (Equação 2)

Equação 2. Redução da PIO ajustada em função da PIO basal do EMGT.

$$\text{Redução relativa da PIO} = \frac{\text{Redução da PIO}}{\text{PIO basal}} * 20,60 \text{ mmHg}$$

Para pacientes em tratamento com *iStent® Inject* considerou-se que a redução da PIO permanece constante após um ano de tratamento. Tal premissa baseia-se nos achados do estudo Lindstrom et al., 2020, que demonstrou que o uso do *iStent® Inject* apresentou uma redução da PIO estável ao longo dos quatro anos de acompanhamento. (5) Para pacientes tratados com medicamentos, também foi considerado que a redução da PIO após um ano de tratamento permanece constante.

Para o braço tratado com medicamento tópicos, a redução da PIO apresentada no ECR pode não refletir a realidade, uma vez que este tipo de estudo adota protocolos rigorosos de tratamento. Conforme mencionado anteriormente, devido à natureza assintomática do glaucoma, a adesão

ao tratamento com medicamentos tópicos é considerada insatisfatória. (14) Corroborando com esta menção, Ribeiro et al., 2016 realizou um estudo transversal para avaliar a adesão ao tratamento medicamentoso em 237 pacientes brasileiros diagnosticados com glaucoma, a adesão documentada foi de 54%. (90)

A fim de refletir a realidade, assumiu-se a premissa que a redução da PIO é proporcional a adesão ao tratamento. Por exemplo, considerando uma redução da PIO hipotética de 10 mmHg e uma adesão ao tratamento de 54%, espera-se uma redução real da PIO de 5,4 mmHg. Dada a fragilidade desta premissa, em uma análise de sensibilidade considerou-se a adesão ao tratamento igual a 100%.

Ressalta-se que as premissas de redução da PIO para o *iStent® Inject* para períodos superiores a um ano e ajuste da redução da PIO de acordo com a adesão ao tratamento medicamentoso são aplicadas considerando a redução da PIO ajustada ao valor basal do estudo EMGT pela Equação 2 e não aos dados brutos do estudo Fea et al., 2014 apresentado na Tabela 19.

A Tabela 20 apresenta a redução da PIO por braço comparador considerando as premissas descritas acima.

Tabela 20. Redução da pressão intraocular ajustada.

Redução na pressão intraocular	<i>iStent® Inject Trabecular Micro-Bypass</i> (mmHg)	Medicamentos (mmHg)
1 mês	-9,65	-5,38
3 meses	-10,14	-5,52
6 meses	-10,22	-5,65
9 meses	-10,05	-5,34
1 ano	-9,97	-5,20
> 1 ano	-9,97	-5,20

Como o modelo apresenta ciclos mensais, para os meses sem dados de redução da PIO foi adotada a redução do último mês disponível. Por exemplo, no mês 2 adotou-se os dados do mês 1, para os meses 4 e 5 foram utilizadas as reduções do mês 3, e assim sucessivamente até o fim do primeiro ano.

A fim de simplificar o modelo, adotou-se os dados a redução da PIO de medicamentos apresentado na Tabela 20 para todos os tratamentos medicamentosos subsequentes.

Para a trabeculectomia, Lichter et al., 2001 (91) avaliou a eficácia da cirurgia ao longo de 5 anos. Pacientes submetidos a cirurgia apresentaram uma PIO basal de 27,4 mmHg, e após 5 anos de acompanhamento a PIO documentada foi de 15 mmHg, o que representa uma redução da PIO de 12,4 mmHg. Ao aplicar a Equação 2, chega-se a uma redução da PIO ajustada de 9,32 mmHg, tal redução foi considerada constante ao longo do tempo.

6.9.2 Mudança no campo visual

O glaucoma é uma doença irreversível, e a severidade é determinada pela progressão do dano no campo visual. A velocidade da progressão da doença é parcialmente determinada pela PIO, sendo a redução da PIO a única forma conhecida de desacelerar o dano no campo visual.

A transição entre a severidade de GPAA medida pela mudança no campo visual foram baseadas na taxa natural de mudança do campo visual de pacientes não tratados com glaucoma, proveniente do estudo EMGT. (87)

Segundo o EMGT, a mudança do campo visual mensal foi de -0,05 dB (DP: 0,07 dB) e -0,03 dB (DP: 0,05 dB) para pacientes sem tratamento e tratados (p-valor = 0,008), respectivamente, o que representa uma redução de 40% no dano do campo visual ao tratar-se o glaucoma. Além disso, pacientes em tratamento tiveram uma redução de PIO de 5,1 mmHg (DP: 3,40 mmHg) em 3 meses, enquanto pacientes sem tratamentos não apresentaram redução de PIO neste mesmo período. (87)

Utilizando estas informações, estimou-se uma relação entre o dano no campo visual e a redução da PIO pela Equação 3. Para cada 1 mmHg de pressão reduzido, reduz-se o dano do campo visual em 9,53%.

Equação 3. Redução do dano no campo visual por mmHg de PIO reduzida.

$$\begin{aligned} & \text{Redução do declínio do campo visual por mmHG de PIO reduzida} \\ & = 1 - (1 - 40\%)^{1/5,1} = 9,53\% \end{aligned}$$

Desta forma, considerando uma redução da PIO de 9,65 mmHg, referente ao primeiro mês do braço tratado com *iStent® Inject*, o dano no campo visual mensal calculado foi de -0,0040 dB.

Consistente com a metodologia do National Institute of Health and Care Excellence (NICE), as probabilidades de transição foram estimadas como o inverso do número de meses necessários para o paciente transitar de um estado de saúde para outro, que por sua vez foi baseado na eficácia ajustada de declínio do campo visual mensal.(92)

6.9.3 Tempo até o tratamento sequente

A curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para tempo de progressão no grupo de controle foi digitalizada para gerar dados simulados em nível de paciente usando o algoritmo R de Guyott et al., 2012. (93) Em seguida, a curva paramétrica de melhor ajuste foi identificada como a distribuição com o menor critério de informação akaike (AIC). Com base nesses critérios, a distribuição lognormal foi identificada como a curva de melhor ajuste.

Tabela 21. Critério de informação de Akaike.

Distribuição	AIC
Exponencial	1.313
Weibull	1.308
Gompertz	1.313
Log-logística	1.303

Distribuição	AIC
Lognormal*	1.300
Gama	1.306
Gama generalizada	1.301

*Parâmetros para construção da curva lognormal: Média = 7,3343; Desvio padrão = 0,9969
AIC = Akaike information criterion

O EMGT estimou a razão de risco (HR) para o tempo de progressão por unidade de aumento na PIO como 1,13 (IC de 95% 1,07-1,19). (94) O inverso de 1,13 foi usado como a razão de risco por unidade de redução na PIO (ou seja, $1 / 1,13 = 0,88$).

6.20 Padrão de uso de recursos e custos

6.20.1 Tratamentos

Para o custo de tratamento medicamentoso, considerou-se os custos das APACs referentes ao tratamento de glaucoma. (Tabela 22)

Tabela 22. Custo de tratamento medicamentoso

Tratamento medicamentoso	Custo mensal	Procedimento SIGTAP
1ª linha	R\$12,44	03.03.05.006-3
2ª linha	R\$52,92	03.03.05.007-1
3ª linha	R\$85,33	03.03.05.008-0
1ª + 2ª linha	R\$65,36	03.03.05.015-2
1ª + 3ª linha	R\$97,77	03.03.05.017-9
2ª + 3ª linha	R\$138,25	03.03.05.019-5
1ª + 2ª + 3ª Linha	R\$150,69	03.03.05.021-7

Para o *Istent® Inject* considerou-se o preço SIMPRO (R\$ 15.329,55) com 35% de desconto, resultando em um custo unitário de R\$9.964,21. Já para o custo de implante do dispositivo, foi considerado o valor da APAC 04.05.05.013-5 Implante de prótese anti-glaucomatosa de R\$1.502,28. Desta forma, o custo total de utilização do *Istent® Inject*, incluindo o dispositivo e o procedimento de inserção, foi de R\$ 11.466,49.

Para a trabeculectomia, consultou-se o custo do procedimento no DATASUS no período de abril de 2019 a março de 2020. Segundo a consulta o custo do procedimento foi de R\$2.018,74, segmentado entre custos hospitalares e ambulatoriais de R\$1.014,83 e R\$1.003,91, respectivamente.

6.20.2 Custo de acompanhamento

Em uma consulta com um especialista foi comentado que na prática clínica o paciente realiza uma consulta a cada 6 meses independente da severidade do GPAA, apesar do PCDT indicar intervalos diferentes de acordo com a severidade.

Para o presente modelo foi considerado uma consulta a cada 6 meses, o custo de acompanhamento foi composto pela soma dos dois procedimentos apresentados na Tabela 23. Importante ressaltar que exames complementares são realizados durante a consulta e estão incluídos no custo da consulta médica.

Tabela 23. Custo acompanhamento.

Procedimento	Custo unitário
03.03.05.001-2 - ACOMPANHAMENTO E AVALIACAO DE GLAUCOMA POR FUNDOSCOPIA E TONOMETRIA	R\$17,74
03.01.01.010-2 - CONSULTA PARA DIAGNÓSTICO/REAVLIAÇÃO DE GLAUCOMA (TONOMETRIA, FUNDOSCOPIA E CAMPIMETRIA)	R\$57,74

6.20.3 Custo de complicações

O custo de complicações foi definido por um microcusteio e está apresentado na tabela a seguir.

Tabela 24. Custo de complicações.

Procedimento	Custo de manejo
Blebite	R\$36,74
Derrame ocular	R\$324,52
Endoftalmite	R\$2.039,88
Hifema	R\$37,57
Hipotonia	R\$857,89
Obstrução do stent	R\$707,70
Vazamento da bolha filtrante	R\$210,01
Visão embaçada ou distúrbio visual	R\$26,74
Desconforto	R\$26,74
Inflamação intraocular	R\$13,37
Descolamento vítreo	R\$92,64

6.21 Resultados

Os resultados comparativos das estratégias de tratamento foram medidos pela RCEI. Os resultados de custo e efetividade do modelo foram avaliados ao longo de um horizonte de tempo *lifetime*, seguido de análises de sensibilidade e de cenários.

Resultados - CENÁRIO BASE: PCDT

Os resultados das análises para o cenário base (PCDT) estão apresentados a seguir (Tabela 25).

Tabela 25. Resultados de custo-utilidade: cenário base - PCDT

Desfecho	Istent Inject®	Medicamentos	Incremental
Custo total	R\$14.491,64	R\$8.564,02	R\$5.927,62
Istent Inject®	R\$11.466,49	R\$0,00	R\$11.466,49
Trabeculectomia	R\$84,46	R\$606,51	-R\$522,05
Medicamentos	R\$1.096,59	R\$6.032,15	-R\$4.935,56
Acompanhamento	R\$1.819,19	R\$1.807,29	R\$11,91
Complicações	R\$24,91	R\$118,07	-R\$93,17
QALY	10,09	9,62	0,47
RCEI (por QALY ganho)			R\$12.595,26

A incorporação ao SUS da cirurgia antiglaucomatosa via angular com implante *standalone* de *iStent® inject Trabecular Micro-Bypass* proporcionou ganhos de QALYs salvos de 0,47 anos, aproximadamente 6 meses, em relação ao comparador. Estes resultados proporcionaram, em comparação ao tratamento com colírios, uma RCEI de R\$ 12.595,26 por QALY salvo.

Resultados - CENÁRIO ALTERNATIVO: DATASUS

Como alternativa ao cenário base, apresentou-se o cenário de mundo real com base em dados do DATASUS, resultando em um menor ônus de tratamento e redução significativa no custo de tratamento. Os resultados do cenário de mundo real estão apresentados na Tabela 26.

Tabela 26. Resultados de custo-utilidade: (cenário mundo real - DATASUS).

Desfecho	Istent Inject®	Medicamentos	Incremental
----------	----------------	--------------	-------------

Custo total	R\$15.770,49	R\$11.520,39	R\$4.250,09
Istent Inject®	R\$11.466,49	R\$0,00	R\$11.466,49
Trabeculectomia	R\$84,46	R\$606,51	-R\$522,05
Medicamentos	R\$2.375,37	R\$8.991,27	-R\$6.615,90
Acompanhamento	R\$1.819,19	R\$1.807,29	R\$11,91
Complicações	R\$24,98	R\$115,32	-R\$90,34
QALY	10,09	9,63	0,47
RCEI (por QALY ganho)			R\$9.139,78

A incorporação ao SUS da cirurgia antiglaucomatosa via angular com implante *standalone* de *iStent® inject Trabecular Micro-Bypass* proporcionou ganhos de QALYs salvos de 0,47 anos, aproximadamente 6 meses, em relação ao comparador. Estes resultados proporcionaram, em comparação ao tratamento com colírios, uma RCEI de R\$ 9.139,78 por QALY salvo.

6.22 Análise de sensibilidade

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam esta incerteza.

Na análise de sensibilidade univariada, cada parâmetro é avaliado separadamente na sua faixa de variação, enquanto os outros permanecem constantes. O seu objetivo é verificar a influência do parâmetro analisado no resultado final a fim de determinar se é ou não sensível a suas mudanças. Quanto maior o impacto nos resultados da variação de um parâmetro, maior deve

ser a precaução a ser tomada na interpretação dos resultados e na avaliação sobre a precisão de estimativa deste parâmetro específico no modelo.

A análise de sensibilidade probabilística representa um elemento importante na avaliação de um modelo econômico. É usada como forma de se representar as variações entre pacientes encontradas na prática clínica. Neste tipo de análise, os diversos parâmetros do modelo são variados simultaneamente. A cada nova iteração, uma coorte simulada de pacientes é criada, cada qual com suas características próprias, de forma a refletir a variação entre pacientes vista na prática clínica. Cada um destes pacientes que integram a coorte simulada tem sua própria variação de custo e utilidade, gerando, assim, uma RCEI própria.

A partir destes dados é possível avaliar, através da análise de quadrantes, qual a probabilidade média do procedimento ser custo-efetivo e estar dentro de um limite de disposição a pagar, podendo, assim, ser chamado de custo-efetivo.

Todos os parâmetros da análise foram variados de acordo com a distribuição apropriada para cada item. A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 1.000 iterações.

Os resultados foram avaliados e classificados em: Quadrante 1 (efetividade incremental > 0 e custo incremental > 0); Quadrante 2 (efetividade incremental < 0 e custo incremental > 0); Quadrante 3 (efetividade incremental < 0 e custo incremental < 0) e Quadrante 4 (efetividade incremental > 0 e custo incremental < 0).

Análise de sensibilidade univariada

Os resultados da análise de sensibilidade univariada podem ser observados nas Figura 10 e Figura 11.

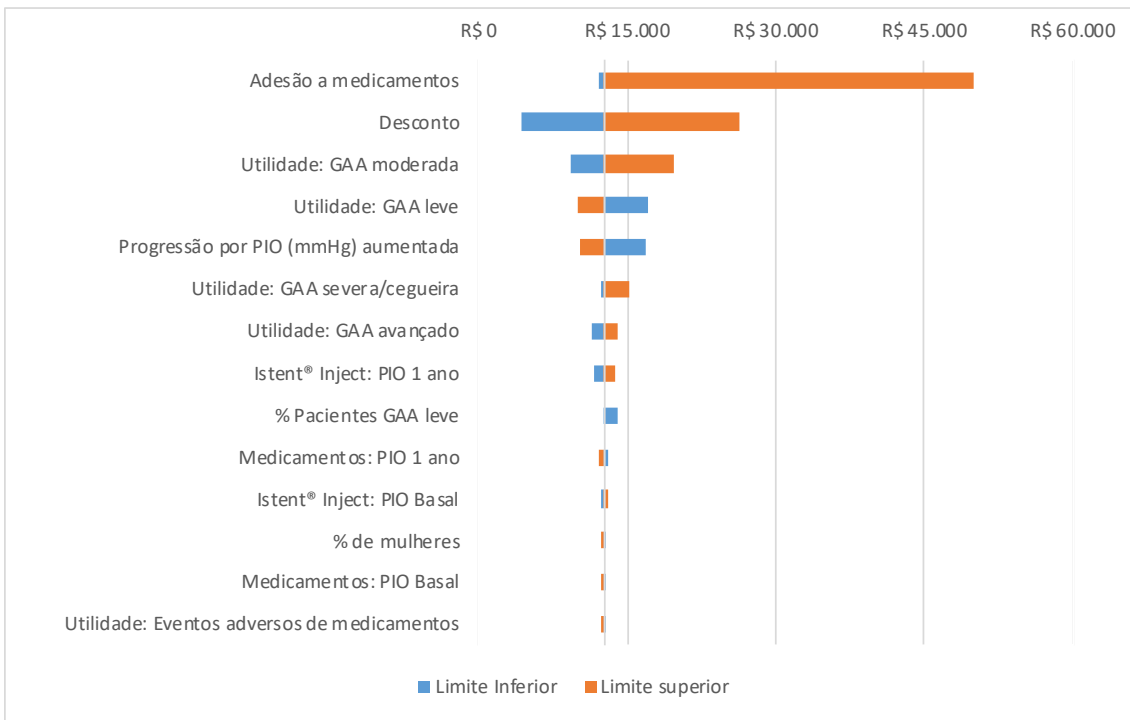


Figura 10. Análise de sensibilidade univariada - Cenário Base - PCDT.

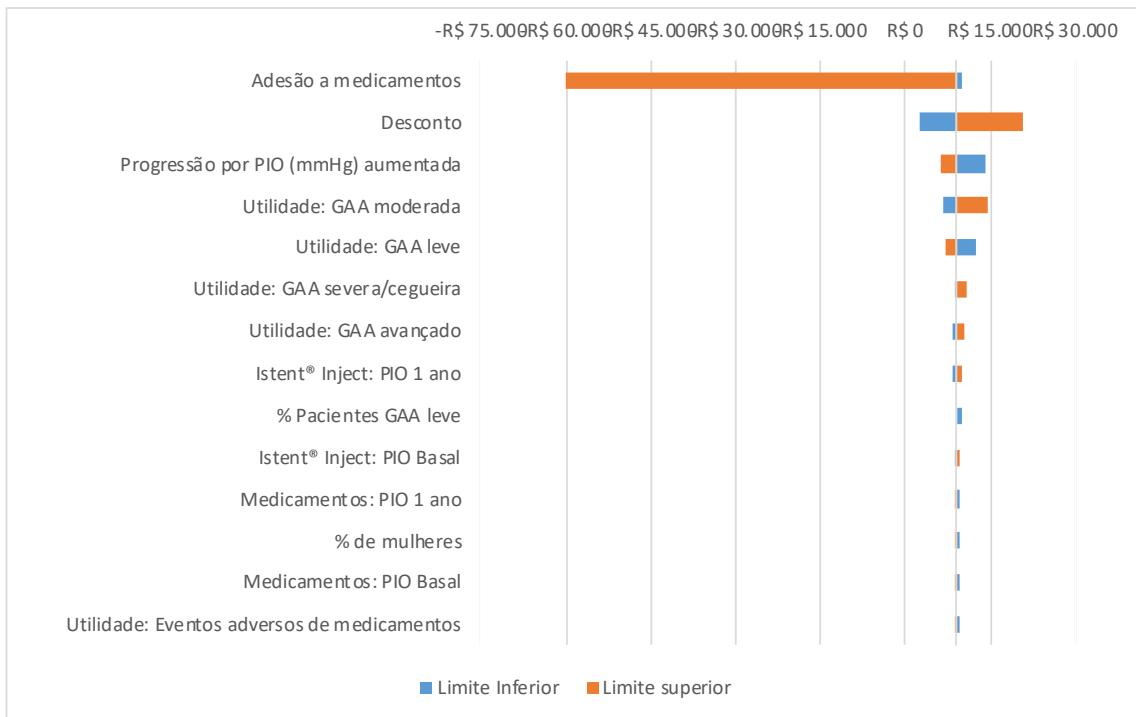


Figura 11. Análise de sensibilidade univariada - Cenário Mundo Real - DATASUS.

Em ambos os cenários, o fator que mais impacto nos resultados foi a adesão ao tratamento com colírios, seguido pela taxa de desconto e dados relacionados a qualidade de vida.

Análise de sensibilidade probabilística

A Figura 12 a seguir apresenta os resultados da análise de sensibilidade probabilística para o cenário base e a Figura 13 apresenta os resultados da análise de sensibilidade probabilística para o cenário alternativo.

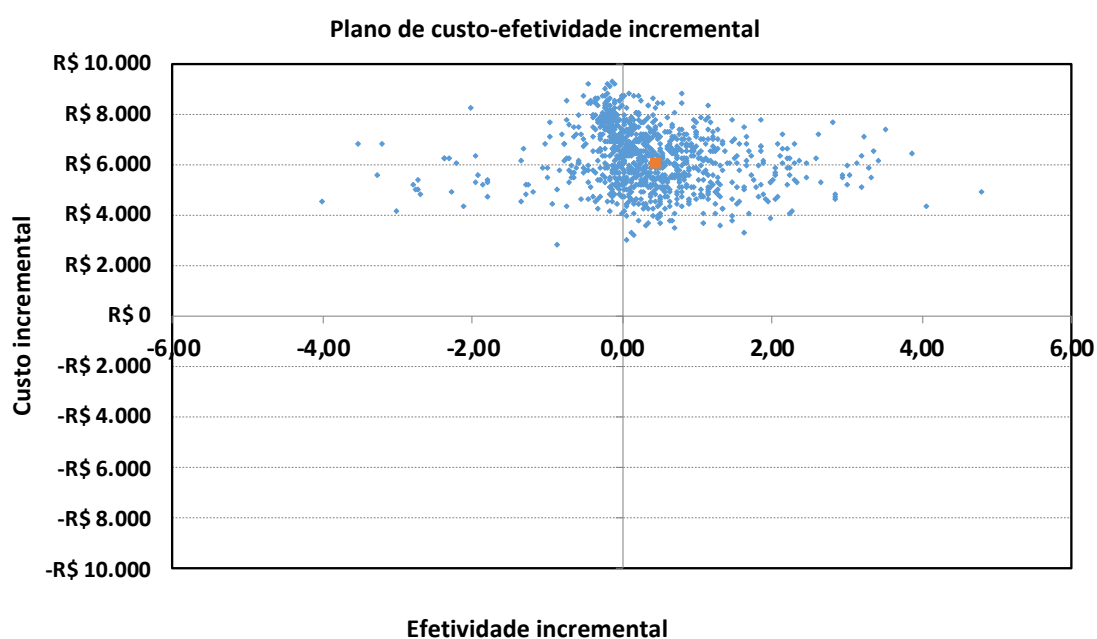


Figura 12. Análise de sensibilidade probabilística - Cenário Base - PCDT.

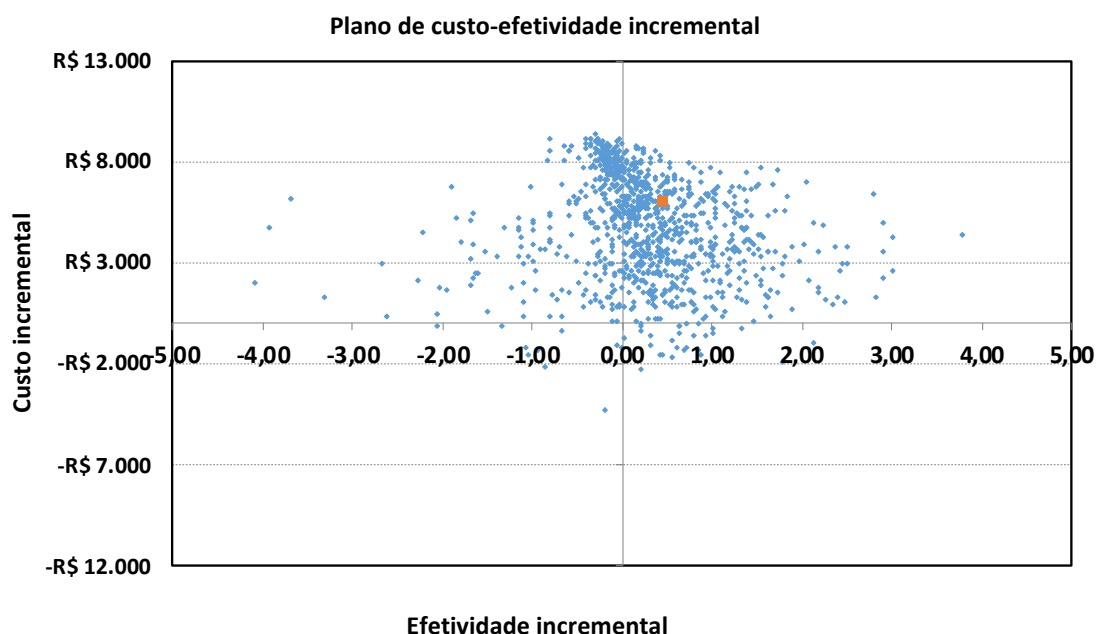


Figura 13. Análise de sensibilidade probabilística - Cenário Mundo Real - DATASUS.

As análises de sensibilidade probabilística para ambos os cenários apresentaram 68% dos resultados no quadrante I, o que significa maior custo, porém com maior efetividade; e 32% dos resultados no quadrante II, o que significa maior custo, porém com menor efetividade para os pacientes. Destes 23%, a maior concentração está muito próxima da efetividade incremental 0, o que reflete que é pouco provável que o uso do dispositivo seja pior clinicamente para o paciente. No entanto, os 72% do quadrante I estão distribuídos aleatoriamente entre efetividades incrementais diferentes chegando a resultados de até 5,5 anos de vidas ajustados pela qualidade incrementais.

Vale ressaltar que a distribuição dos resultados no cenário proposto se mantém em uma faixa de custo incremental mais baixo que o observado no cenário base, porém na mesma região de efetividade incremental, reforçando os benefícios da incorporação ao SUS da cirurgia antiglaucomatosa via angular com implante *standalone* de *iStent® inject Trabecular Micro-Bypass*.

7 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o intuito de simular o impacto financeiro da incorporação da cirurgia antiglaucomatosa via angular com implante *standalone* de *iStent® inject Trabecular Micro-Bypass* como uma nova opção para a GPAA, leve ou moderada, em pacientes que necessitam de redução da PIO, ou que se beneficiariam da diminuição do número de medicamentos, sob perspectiva do Sistema Único de Saúde.

7.1 População Elegível

Para cálculo da população elegível, partiu-se da quantidade de pacientes iniciando o segundo tratamento de glaucoma nos últimos 12 meses, segundo dados do DATASUS, sendo este dado de 20.727 pacientes no período de abril de 2019 a março de 2020. Finalmente, segundo Paletta *et al.*, 2014 71,80% dos pacientes apresenta a GPAA leve ou moderada, chegando-se a 14.882 pacientes elegíveis ao uso *Standalone* de *iStent® trabecular micro-bypass*.

Tabela 27. População elegível.

População	2018	Referência
2º tratamento nos últimos 12 meses	20.727	DATASUS (Abril/19 a Março/20)
% com GPAA leve ou moderada	71,80%	Paletta <i>et al.</i> , 2014
	14.882	Calculado
Pacientes elegíveis aos <i>iStent® trabecular micro-bypass</i>	14.882	

7.2 Custo de tratamento

Para o cálculo do impacto orçamentário foram considerados apenas o custo adicional da utilização de *iStent® trabecular micro-bypass* em comparação ao uso de colírios, considerando o custo do modelo de custo-efetividade, no qual considera o custo do tratamento inicial, acompanhamento, eventos adversos e procedimentos realizados após a progressão (Tabela 28).

Os custos são provenientes da análise econômica de custo-efetividade desenvolvida.

Tabela 28. Custo de tratamento por ano e por cenário.

Cenário PCDT					
Custo anual	1° ano	2° ano	3° ano	4° ano	5° ano
Colírios	R\$658,42	R\$565,80	R\$573,63	R\$585,26	R\$586,33
Istent Inject®	R\$11.636,73	R\$143,88	R\$135,94	R\$130,52	R\$127,55
Cenário Mundo Real					
Custo anual	1° ano	2° ano	3° ano	4° ano	5° ano
Colírios	R\$1.124,50	R\$944,52	R\$901,44	R\$859,16	R\$811,30
Istent Inject®	R\$11.636,74	R\$144,53	R\$141,19	R\$146,30	R\$157,71

7.3 Participação de mercado

Para o cálculo do impacto orçamentário, partiu-se de um cenário referência, no qual não foi considerado a utilização de *iStent® trabecular micro-bypass*. Para o cenário projetado considerou-se uma projeção de mercado, assumindo que 5%, 8%, 10%, 12% e 15% da população elegível utilizariam *iStent® trabecular micro-bypass* do primeiro ao quinto ano.

Tabela 29. Participação de mercado.

Cenários	2019	2020	2021	2022	2023
Cenário referência					
Colírios	100%	100%	100%	100%	100%
<i>iStent® trabecular micro-bypass</i>	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário projetado					
Colírios	95%	92%	90%	88%	85%
<i>iStent® trabecular micro-bypass</i>	5%	8%	10%	12%	15%

7.4 Análise de impacto orçamentário

A partir da população elegível, dos custos de tratamento e da participação de mercado, apresentados nas tabelas anteriores, foi possível calcular o impacto orçamentário da incorporação do uso *Standalone* de *iStent® trabecular micro-bypass* para o tratamento de pacientes com GPAA, leve ou moderada.

A Tabela 30 apresenta os resultados da análise de impacto orçamentário ao considerar os custos apresentados no cenário PCDT, contemplando o custo adicional do tratamento inicial de *iStent® trabecular micro-bypass* em comparação aos colírios.

Tabela 30. Resultados da análise de impacto orçamentário no cenário base

Ano	Cenário atual	Cenário projetado	Incremental
2021	R\$ 9.861.635	R\$ 18.083.099	R\$ 8.221.464
2022	R\$ 18.396.346	R\$ 31.315.277	R\$ 12.918.931
2023	R\$ 27.097.659	R\$ 42.901.251	R\$ 15.803.592
2024	R\$ 36.020.957	R\$ 54.591.671	R\$ 18.570.714
2025	R\$ 45.006.807	R\$ 67.909.367	R\$ 22.902.560
Total	R\$ 136.383.405	R\$ 214.800.666	R\$ 78.417.260

A análise de impacto orçamentário apresentou um impacto incremental de R\$ 8,2 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a um total acumulado de aproximadamente R\$ 78,4 milhões em 5 anos.

A Tabela 31 apresenta os resultados da análise de impacto orçamentário ao considerar os custos apresentados no cenário Mundo Real (Datusus), contemplando o custo adicional do tratamento inicial de *iStent® trabecular micro-bypass* em comparação aos colírios.

Tabela 31. Resultados da análise de impacto orçamentário no cenário alternativo.

Ano	Cenário atual	Cenário projetado	Incremental
-----	---------------	-------------------	-------------

2021	R\$ 16.842.439	R\$ 24.714.866	R\$ 7.872.427
2022	R\$ 31.092.235	R\$ 43.166.155	R\$ 12.073.920
2023	R\$ 44.779.113	R\$ 59.178.914	R\$ 14.399.801
2024	R\$ 57.907.114	R\$ 74.470.194	R\$ 16.563.079
2025	R\$ 70.385.345	R\$ 90.579.361	R\$ 20.194.016
Total	R\$ 221.006.246	R\$ 292.109.489	R\$ 71.103.243

A análise de impacto orçamentário apresentou um impacto incremental de R\$ 7,8 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a um total acumulado de aproximadamente R\$ 71,1 milhões em 5 anos.

8 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS

iStent® inject trabecular micro-bypass está registrado na ANVISA sob o número de registro 80117580488, com validade até 24 de outubro de 2026. (95) No FDA, seu registro é válido desde 2018, para o tratamento de pacientes com GPAA. (66) As agências de ATS internacionais de Austrália, Canadá, França e Reino Unido avaliaram o uso de *iStent® inject trabecular micro-bypass standalone*, seja como produto isolado ou como subtipo da MIGS (Tabela 32). (96–100)

Tabela 32. Posicionamento de agências de ATS internacionais. (96–100)

País	Status	Indicação
Austrália	Recomendado	Implantação <i>standalone</i> de dispositivo <i>micro-bypass</i> para tratamento de glaucoma por cirurgia em pacientes com GAA. Implantação de dispositivo <i>micro-bypass</i> para tratamento de glaucoma associado a cirurgia de catarata em pacientes com GAA.
Canadá	Não recomendado ¹	Cirurgia minimamente invasiva para tratamento de adultos com glaucoma.
Reino Unido	Recomendado	Implantação de <i>stent micro-bypass</i> para tratamento de glaucoma por cirurgia em pacientes com GAA, podendo ser realizado em conjunto com cirurgia de catarata.
França	Recomendado	Pacientes com catarata e elegíveis a facoemulsificação, e com GAA leve a moderado não controlado com medicamentos ou intolerante a medicamentos.

GAA: glaucoma de ângulo aberto; ATS: avaliação de tecnologia em saúde. ¹ Nesta avaliação, foram considerados 11 MIGS, o que levou a evidência a ser classificada como insuficiente por conta da heterogeneidade. (101)

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia e segurança do uso *standalone* de *iStent® inject Trabecular Micro-Bypass* no tratamento de pacientes adultos com GPAA leve a moderado que necessitam de redução da PIO ou que se beneficiariam da diminuição no número de medicamentos utilizados para glaucoma e que falharam ao uso de pelo menos um medicamento tópico, foram avaliadas por meio de uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídas duas evidências clínicas, sendo um ECR (1) e um estudo observacional (2). Destaca-se que o GPAA é a forma mais frequente de GAA (21,22,79), por isso, nesta revisão, também foram considerados estudos de GAA. Além disso, os dados disponíveis na literatura sobre uso de *iStent® inject Trabecular Micro-Bypass* em população mais ampla, com GAA, possuem maior tempo de seguimento, o que permite um acompanhamento em maiores prazos destes pacientes.

No ECR, a implantação *standalone* de *iStent® inject Trabecular Micro-Bypass* foi considerada eficaz ao proporcionar reduções estatisticamente significativas da PIO em comparação com uso de medicamentos tópicos. A proporção de pacientes em uso de *iStent® inject Trabecular Micro-Bypass* que alcançou uma redução da PIO $\geq 50\%$ quando comparado ao *baseline* foi significativamente maior no grupo medicamentos: 53,2% versus 35,7%; p-valor=0,02. (1) Ainda, o uso de medicamentos antes e depois da implantação também apresentou redução após implante de *iStent® inject Trabecular Micro-Bypass*. Este desfecho é de importância para pacientes com GAA já que a adesão ao tratamento com colírios é baixa. (1,102–107)

Em estudo observacional retrospectivo, o uso de *iStent® inject Trabecular Micro-Bypass standalone* também levou a redução significativa da PIO e do número de medicamentos utilizados em um período de seis meses após a cirurgia, quando comparado ao período pré-operatório em pacientes com GAA moderado e não controlado com o uso de medicamentos. (2)

Adicionalmente, observou-se que o uso de *iStent® inject Trabecular Micro-Bypass* apresentou perfil de segurança favorável, com baixa frequência de EAs intra-operatórios e pós-operatórios. (1,2)

Uma revisão da base de dados de queixas técnicas interna da Glaukos (dados de novembro de 2014 a dezembro de 2020), indicou um total de seis explantes de *iStent inject® Trabecular Micro-Bypass System* durante o período avaliado. Durante este período, a Glaukos distribuiu 266.218

unidades de *iStent inject® Trabecular Micro-Bypass System*. Tal dado representa uma incidência <0,01% de retiradas de implante.

É importante destacar que os estudos acima referidos possuem um tempo de seguimento limitado. Entretanto, evidências adicionais em maior período de seguimento oriundas de estudos não randomizados e série de casos, também sinalizam manutenção do benefício clínico (redução da PIO e do número de medicamentos), além de perfil de segurança favorável com *iStent® inject trabecular micro-bypass* em uso *standalone* em períodos de acompanhamento de até quatro anos. (3–5,84)

Em relação a qualidade da evidência, esta foi classificada como baixa, principalmente por conta da presença evidência indireta e do desenho aberto do ECR incluído. O uso de evidência indireta é justificado pela ausência de estudo exclusivo para GPAA, mesmo este sendo o tipo mais comum de GAA. (22) Uma limitação do corpo de evidências desta revisão sistemática é o tamanho amostral dos estudos, entretanto, sabe-se que em ensaios clínicos envolvendo cirurgias possuem, na maioria das vezes, um tamanho amostral menor que aqueles envolvendo tratamentos medicamentosos. (108) Ainda, no estudo conduzido por Fea *et al.*, 2014 (1), o tamanho amostral foi suficiente para detectar diferenças entre os grupos para o desfecho primário. Em relação à ausência de cegamento, é possível afirmar que dada às diferentes formas de terapia avaliadas (intervenções medicamentosas e cirúrgicas), a alocação e randomização não puderam ser feitas de forma cega. Entretanto, dada a natureza do desfecho principal, redução da PIO média, é pouco provável que haja inferência de viés em sua avaliação pela falta de cegamento. (1)

As evidências apresentadas neste dossiê sugerem que a incorporação ao SUS da cirurgia antiglaucomatosa via angular com implante *standalone* de *iStent® inject Trabecular Micro-Bypass* é capaz de proporcionar ganhos significativos, uma vez que tais procedimentos permitem o controle da PIO e possibilitam a redução do número de medicamentos anti-hipertensivos utilizados por pacientes com GPAA leve a moderado.

A análise econômica conduzida baseou-se em um modelo de custo-utilidade para projetar os ganhos em eficácia e os custos relacionados ao tratamento. Os resultados da análise mostram um ganho em QALYs. Esse ganho é acompanhado de um incremento nos custos, entretanto é possível notar que as razões de custo-efetividade incremental são inferiores a 13 mil reais.

Vale ressaltar que o cenário de mundo real apresentou benefícios semelhantes ao cenário base (0,47 QALYs incrementais) com menor custo incremental (RCEI de R\$ 9.139,78 por QALY salvo versus RCEI de R\$ 12.595,26 por QALY salvo, respectivamente), reforçando os benefícios do regime TES. Portanto, conclui-se que a incorporação ao SUS da cirurgia antiglaucomatosa via angular com implante *standalone* de *iStent® inject Trabecular Micro-Bypass* é custo-efetivo em comparação ao uso de colírios, proporcionando uma melhora na qualidade de vida dos pacientes com um custo adicional que justifica esse benefício proporcionado para os pacientes. Ainda, esta conclusão foi corroborada pelas análises de sensibilidade probabilísticas.

A análise de impacto orçamentário no cenário PCDT apresentou um impacto incremental de R\$ 8,2 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a um total acumulado de aproximadamente R\$ 78,4 milhões em 5 anos. Já no cenário mundo real (Datusus), a análise de impacto orçamentário da população apresentou um impacto incremental de R\$ 7,8 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a um total acumulado de cerca de R\$ 71,1 milhões em 5 anos.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fea AM, Belda JI, Rekas M, Jünemann A, Chang L, Pablo L, et al. Prospective unmasked randomized evaluation of the iStent inject® versus two ocular hypotensive agents in patients with primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:875–82.
2. Klamann MKJ, Gonnermann J, Pahlitzsch M, Maier AKB, Jousseaume AM, Torun N, et al. iStent inject in phakic open angle glaucoma. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Jun 26;253(6):941–7.
3. Lindstrom R, Lewis R, Hornbeak DM, Voskanyan L, Giamporcaro JE, Hovanesian J, et al. Outcomes Following Implantation of Two Second-Generation Trabecular Micro-Bypass Stents in Patients with Open-Angle Glaucoma on One Medication: 18-Month Follow-Up. *Adv Ther*. 2016 Nov 13;33(11):2082–90.
4. Hengerer FH, Auffarth GU, Riffel C, Conrad-Hengerer I. Second-Generation Trabecular Micro-Bypass Stents as Standalone Treatment for Glaucoma: A 36-Month Prospective Study. *Adv Ther*. 2019 Jul 22;36(7):1606–17.
5. Lindstrom R, Sarkisian SR, Lewis R, Hovanesian J, Voskanyan L. Four-year outcomes of two second-generation trabecular micro-bypass stents in patients with open-angle glaucoma on one medication. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:71–80.
6. Floriani I, Quaranta L, Rulli E, Katsanos A, Varano L, Frezzotti P, et al. Health-related quality of life in patients with primary open-angle glaucoma. An Italian multicentre observational study. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(5):e278–86.
7. Skalicky SE, Goldberg I, McCluskey P. Ocular Surface Disease and Quality of Life in Patients With Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2012 Jan;153(1):1–9.e2.
8. Samuelson TW. Long-Term Safety and Patient Reported Outcomes on 2nd Generation Trabecular Micro-Bypass Sten. *ASCRS Virtual Meeting*. 2020.
9. Schweitzer JA, Hauser WH, Ibach M, Baartman B, Gollamudi SR, Crothers AW, et al. Prospective Interventional Cohort Study of Ocular Surface Disease Changes in Eyes After Trabecular Micro-Bypass Stent(s) Implantation (iStent or iStent inject) with

- Phacoemulsification. *Ophthalmol Ther*. 2020 Dec 13;9(4):941–53.
10. Al Habash A, Nagshbandi AA. Quality of Life After Combined Cataract and Minimally Invasive Glaucoma Surgery in Glaucoma Patients. *Clin Ophthalmol*. 2020 Oct;Volume 14:3049–56.
 11. Rossi GCM, Tinelli C, Pasinetti GM, Milano G, Bianchi PE. Dry Eye Syndrome-Related Quality of Life in Glaucoma Patients. *Eur J Ophthalmol*. 2009 Jul 24;19(4):572–9.
 12. Robin AL, Muir KW. Medication adherence in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Expert Rev Ophthalmol*. 2019 Sep 3;14(4–5):199–210.
 13. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression. Vol. 4, *Evidence-Based Eye Care*. 2003. p. 137–9.
 14. Reardon G, Kotak S, Schwartz GF. Objective assessment of compliance and persistence among patients treated for glaucoma and ocular hypertension: a systematic review. *Patient Prefer Adherence*. 2011 Sep;5:441–63.
 15. American Academy of Ophthalmology. Coronavirus and Eye Care [Internet]. 2020. Available from: <https://www.aao.org/coronavirus>
 16. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081–90.
 17. Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, Alward WL. Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med*. 2009;360(11):1113–24.
 18. Junoy Montolio FG, Müskens RPHM, Jansonius NM. Influence of glaucoma surgery on visual function: a clinical cohort study and meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(2):193–9.
 19. Guedes RAP, Gravina DM, Lake JC, Guedes VMP, Chaoubah A. One-Year Comparative Evaluation of iStent or iStent inject Implantation Combined with Cataract Surgery in a Single Center. *Adv Ther*. 2019 Oct 22;36(10):2797–810.

20. Kapetanakis V V., Chan MPY, Foster PJ, Cook DG, Owen CG, Rudnicka AR. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): A systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):86–93.
21. Weinreb RN, Leung CKS, Crowston JG, Medeiros FA, Friedman DS, Wiggs JL, et al. Primary open-angle glaucoma. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2:16067.
22. Mahabadi N, Foris L, Tripathy K. Open Angle Glaucoma [Internet]. StatPearls [Internet]. 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441887/>
23. Varma R, Lee PP, Goldberg I, Kotak S. An assessment of the health and economic burdens of glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(4):515–22.
24. Dhawan M, Hans T, Sandhu PS, Midha N. Evaluation of vision-related quality of life in patients with glaucoma: A hospital-based study. *J Curr Glaucoma Pract*. 2019;13(1):9–15.
25. Vass C, Hirn C, Sycha T, Findl O, Sacu S, Bauer P, et al. Medical interventions for primary open angle glaucoma and ocular hypertension (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD003167.
26. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas glaucoma. Relatório de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. 50 p.
27. Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res*. 2010 Jul;29(4):312–34.
28. Baudouin C. Mechanisms of failure in glaucoma filtering surgery: a consequence of antiglaucomatous drugs? *Int J Clin Pharmacol Res*. 1996;16(1):29–41.
29. Sarenac-Vulovic T, Janicijevic K. Primary open-angle glaucoma and farmacoconomics: Review. *Sanamed*. 2016;11(3):243–8.
30. Stein J, Challa P. Diagnosis and Treatment of Normal-Tension Glaucoma [Internet]. EyeNet Magazine. 2007. Available from: <https://www.aao.org/eyenet/article/diagnosis-treatment-of-normal-tension-glaucoma>

31. Sociedade Brasileira de Glaucoma. 2° Consenso Brasileiro de Glaucoma de Ângulo Aberto. São Paulo: PlanMark; 2005. 44 p.
32. Quigley H, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3):262–7.
33. Vrabcic JP, Levin LA. The neurobiology of cell death in glaucoma. *Eye*. 2007 Dec 24;21(S1):S11–4.
34. Kim NR, Chin HS, Seong GJ, Kim CY, Epidemiologic Survey Committee of the Korean Ophthalmologic Society. Undiagnosed Primary Open-Angle Glaucoma in Korea: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2009. *Ophthalmic Epidemiol*. 2016 Jul 3;23(4):238–47.
35. Topouzis F, Anastasopoulos E. Glaucoma — The Importance of Early Detection and Early Treatment. *Eur Ophthalmic Rev*. 2007;13–4.
36. Tsai T, Reinehr S, Maliha AM, Joachim SC. Immune Mediated Degeneration and Possible Protection in Glaucoma. *Front Neurosci*. 2019;13(September):1–13.
37. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley H a, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(2):238–43.
38. Hodapp E, Parrish R, Anderson D. Clinical decisions in glaucoma. St Louis: The CV Mosby Co; 1993.
39. European Glaucoma Society Foundation (EUGS). European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Part 1. *Br J Ophthalmol*. 2017 Apr 1;101(4):1 LP-72.
40. Valente C, D'Alessandro E, Iester M. Classification and Statistical Trend Analysis in Detecting Glaucomatous Visual Field Progression. *J Ophthalmol*. Hindawi; 2019;2019.
41. Goel M, Picciani RG, Lee RK, Bhattacharya SK. Aqueous humor dynamics: a review. *Open Ophthalmol J*. 2010 Sep 3;4:52–9.
42. Gigon A, Shaarawy T. The Suprachoroidal Route in Glaucoma Surgery 1 Medical Student

- (Final Year). *J Curr Glaucoma Pr.* 2016;1010(11):13–20.
43. Distelhorst JS, Hughes GM. Open-angle glaucoma. *Am Fam Physician.* 2003 May 1;67(9):1937–44.
 44. Hollands H, Johnson D, Hollands S, Simel DL, Jinapriya D, Sharma S. Do findings on routine examination identify patients at risk for primary open-angle glaucoma? The rational clinical examination systematic review. *JAMA.* 2013;309(19):2035–42.
 45. Prum BE, Rosenberg LF, Gedde SJ, Mansberger SL, Stein JD, Moroi SE, et al. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern® Guidelines. *Ophthalmology.* 2016;123(1):P41–111.
 46. Harizman N, Oliveira C, Chiang A, Tello C, Marmor M, Ritch R, et al. The ISNT rule and differentiation of normal from glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(11):1579–83.
 47. Zhang Y, Jin G, Fan M, Lin Y, Wen X, Li Z, et al. Time trends and heterogeneity in the disease burden of glaucoma, 1990-2017: A global analysis. *J Glob Health.* 2019;9(2):1–11.
 48. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Glaucoma. Relatório de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
 49. Loureiro FLB, Félix KA da C. Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com glaucoma atendidos em um ambulatório no interior da Amazônia. 2020;79(1):53–5.
 50. Sakata K, Sakata LM, Sakata VM, Santini C, Hopker LM, Bernardes R, et al. Prevalence of glaucoma in a South Brazilian population: Projeto glaucoma. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(11):4974–9.
 51. Póvoa CA, Nicolela MT, Valle ALSL, De Siqueira Gomes LE, Neustein I. Prevalência de glaucoma identificada em campanha de detecção em São Paulo. *Arq Bras Oftalmol.* 2001;64(4):303–7.
 52. Quaranta L, Riva I, Gerardi C, Oddone F, Floriano I, Konstas AGP. Quality of Life in

- Glaucoma: A Review of the Literature. *Adv Ther. Springer Healthcare*; 2016;33(6):959–81.
53. Mabuchi F, Yoshimura K, Kashiwagi K, Shioe K, Yamagata Z, Kanba S, et al. High Prevalence of Anxiety and Depression in Patients With Primary Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma*. 2008;17(7):552–7.
 54. Rein DB, Zhang P, Wirth KE, Lee PP, Hoerger TJ, McCall N, et al. The economic burden of major adult visual disorders in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(12):1754–60.
 55. Lindblom B, Nordmann JP, Sellem E, Chen E, Gold R, Polland W, et al. A multicentre, retrospective study of resource utilization and costs associated with glaucoma management in France and Sweden. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006;84(1):74–83.
 56. Lee PP, Walt JG, Doyle JJ, Kotak S V, Evans SJ, Budenz DL, et al. A multicenter, retrospective pilot study of resource use and costs associated with severity of disease in glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(1):12–9.
 57. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 11, de 02 de abril de 2018: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Glaucoma. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. p. 48.
 58. Sociedade Brasileira de Glaucoma. 3º Consenso Brasileiro Glaucoma Primário de Ângulo Aberto. São Paulo: BestPoint; 2009. 100 p.
 59. Sociedade Brasileira de Glaucoma. 1º Consenso de Cirurgia de Glaucoma. São Paulo: Ipsis Gráfica e Editora; 2017. 123 p.
 60. Wong MOM, Lee JWY, Choy BNK, Chan JCH, Lai JSM. Systematic review and meta-analysis on the efficacy of selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2015;60(1):36–50.
 61. Woo DM, Healey PR, Graham SL, Goldberg I. Intraocular pressure-lowering medications and long-term outcomes of selective laser trabeculoplasty. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015;43(4):320–7.

62. Mosaed S. Minimally Invasive Glaucoma Surgery and CyPass[®] Micro-Stent—A New Era in Glaucoma Surgery. 2017;39–41.
63. Ahmed IIK, Podbielski DW, Patel V, Falvey H, Murray J, Botteman M, et al. A Canadian Cost-Utility Analysis of 2 Trabecular Microbypass Stents at Time of Cataract Surgery in Patients with Mild to Moderate Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmol Glaucoma*. American Academy of Ophthalmology; 2020;3(2):103–13.
64. Glaukos Corporation. iStent inject TRABECULAR MICRO-BYPASS SYSTEM INSTRUÇÕES PARA A UTILIZAÇÃO. p. 2.
65. US Food and Drug administration (FDA). DIRECTIONS FOR USE/PACKAGE INSERT Glaukos Corporation iStent inject Trabecular Micro-Bypass System DIRECTIONS.
66. U.S. Food and Drug Administration (FDA). iStent inject Trabecular Micro-Bypass System (Model G2-M-IS) – P170043 [Internet]. 2018. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/istent-inject-trabecular-micro-bypass-system-model-g2-m-p170043>
67. The Royal College of Ophthalmologists. Minimally Invasive Glaucoma Surgery: MIGS. Focus. p. 2.
68. American Academy of Ophthalmology (AAO). New Procedures [Internet]. 2018. Available from: <https://www.aao.org/focalpointssnipetdetail.aspx?id=e2d6ba2a-2056-4122-a657-815d58ef11d5>
69. Clement CI, Howes F, Ioannidis AS, Shiu M, Manning D. One-year outcomes following implantation of second-generation trabecular micro-bypass stents in conjunction with cataract surgery for various types of glaucoma or ocular hypertension: Multicenter, multi-surgeon study. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:491–9.
70. Canadian Ophthalmological Society, Canadian Glaucoma Society. Canadian Ophthalmological Society (COS) & Canadian Glaucoma Society (CGS) Micro-invasive or minimally invasive glaucoma surgery (MIGS) Position Statement. 2017. p. 2.
71. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Travoprostá [Bula]. 2020. p. 9.

72. EMS S.A. Maleato de timolol [Bula]. 2020. p. 8.
73. Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda. Pilocarpina [Bula]. 2019. p. 8.
74. Geolab Indústria Farmacêutica S.A. Latanoprostá [Bula]. 2018. p. 11.
75. Germed Farmacêutica Ltda. Cloridrato de dorzolamida [Bula]. 2019. p. 7.
76. Novartis Biociências S.A. Azopt® (brinzolamida) [Bula]. 2020. p. 7.
77. Novartis Biociências S.A. Tartarato de brimonidina [Bula]. 2019. p. 6.
78. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Bimatoprostá [bula]. 2019. p. 9.
79. Sheybani A, Scott R, Samuelson TW, Kahook MY, Bettis DI, Ahmed IIK, et al. Open-Angle Glaucoma: Burden of Illness, Current Therapies, and the Management of Nocturnal IOP Variation. *Ophthalmol Ther*. 2020 Mar 15;9(1):1–14.
80. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma. *Jama*. 2014;311(18):1901.
81. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
82. Wells G, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. 2013. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
83. Higgins JPT, Altman DG SJ (Editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. [Internet]. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. 2011. Available from: https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm
84. Voskanyan L, García-Feijó J, Belda JI, Fea A, Jünemann A, Baudouin C. Prospective, unmasked evaluation of the iStent® Inject system for open-angle glaucoma: Synergy trial. *Adv Ther*. 2014;31(2):189–201.

85. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Teccnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
86. Patel V, Ahmed I, Podbielski D, Falvey H, Murray J, Goeree R. Cost-effectiveness analysis of standalone trabecular micro-bypass stents in patients with mild-to-moderate open-angle glaucoma in Canada. *J Med Econ.* 2019;22(4):390–401.
87. Heijl A, Leske M, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M, et al. Reduction of Intraocular Pressure and Glaucoma Progression. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(10):1268–79.
88. Fraser IS, Mansour D, Breymann C, Hoffman C, Mezzacasa A, Petraglia F. Prevalence of heavy menstrual bleeding and experiences of affected women in a European patient survey. *Int J Gynecol Obstet.* Elsevier B.V.; 2015;128(3):196–200.
89. Lindén C, Heijl A, Jóhannesson G, Aspberg J, Andersson Geimer S, Bengtsson B. Initial intraocular pressure reduction by mono- versus multi-therapy in patients with open-angle glaucoma: results from the Glaucoma Intensive Treatment Study. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(6):567–72.
90. Ribeiro M, Ribeiro L, Ribeiro E, Ferreira C, Barbosa F. Adherence assessment of eye drops in patients with glaucoma using 8 item Morisky Score: a cross sectional study. *Rev Bras Oftalmol.* 2016;75(6):432–7.
91. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, et al. Interim clinical outcomes in the collaborative initial glaucoma treatment study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology.* 2001;108(11):1943–53.
92. National Institute of Health and Care Excellence (NICE), National Collaborating Centre for Acute Care (UK). Glaucoma. Diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension. Methods, evidence & guidance. NICE Clinical Guidelines, No. 85. London: NICE; 2009.
93. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival

- data: Reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12(1):9.
94. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: The early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(1):48–56.
 95. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta - Detalhes do produto: iStent Inject Trabecular Micro-Bypass System [Internet]. 2020. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351091586201660/?nomeProduto=istent>
 96. Haute Autorité de Santé (HAS). iSTENT Inject - Micro-stent de pontage trabéculaire [Internet]. 2018. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2862291/en/istent-inject
 97. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Optimal Use of Minimally Invasive Glaucoma Surgery: A Health Technology Assessment. 2019. p. 399.
 98. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Interventional Procedure Programme - Interventional procedure overview of trabecular stent bypass microsurgery for open-angle glaucoma. 2017.
 99. Australian Government. Medical Services Advisory Committee (MSAC). Public Summary Document Application No. 1541 – Micro-bypass glaucoma surgery device implantation as a standalone procedure in patients with open angle glaucoma. 2019. p. 24.
 100. Australian Government. Medical Services Advisory Committee (MSAC). Public Summary Document: Application No. 1483 - Micro-bypass stenting for open-angle glaucoma (in trabecular meshwork). 2017. p. 19.
 101. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Minimally Invasive Glaucoma Surgery [Internet]. 2017. Available from: <https://www.cadth.ca/minimally-invasive-glaucoma-surgery>
 102. Baudouin C. Side effects of antiglaucomatous drugs on the ocular surface. *Curr Opin*

- Ophthalmol. 1996;7(2):80–6.
103. Dirani M, Crowston JG, Taylor PS, Moore PT, Rogers S, Pezzullo ML, et al. Economic impact of primary open-angle glaucoma in Australia. *Clin Exp Ophthalmol*. 2011;39(7):623–32.
 104. Minckler D. Microinvasive glaucoma surgery: a new era in therapy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016;44(7):543–4.
 105. Saheb H, Ahmed II. Micro-invasive glaucoma surgery: current perspectives and future directions. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(2):96–104.
 106. van Gestel A, Webers CA, Severens JL, Beckers HJ, Jansonius NM, Hendrikse F, et al. The long-term outcomes of four alternative treatment strategies for primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(1):20–31.
 107. Vold SD, Voskanyan L, Tetz M, Auffarth G, Masood I, Au L, et al. Newly Diagnosed Primary Open-Angle Glaucoma Randomized to 2 Trabecular Bypass Stents or Prostaglandin: Outcomes Through 36 Months. *Ophthalmol Ther*. Springer Healthcare; 2016;5(2):161–72.
 108. Demange MK, Fregni F. Limits to clinical trials in surgical areas. *Clinics*. 2011;66(1):159–61.
 109. Gillmann K, Bravetti GE, Mermoud A, Mansouri K. A Prospective Analysis of iStent Inject Microstent Positioning. *J Glaucoma*. 2019 Jul;28(7):613–21.
 110. Hengerer FH, Auffarth GU, Riffel C, Conrad-Hengerer I. Prospective, Non-randomized, 36-Month Study of Second-Generation Trabecular Micro-Bypass Stents with Phacoemulsification in Eyes with Various Types of Glaucoma. *Ophthalmol Ther*. Springer Healthcare; 2018;7(2):405–15.
 111. Manning D. Real-world Case Series of iStent or iStent inject Trabecular Micro-Bypass Stents Combined with Cataract Surgery. *Ophthalmol Ther*. Springer Healthcare; 2019;8(4):549–61.
 112. Salby AM, Skalicky SE. Combined iStent® Inject Trabecular Micro-Bypass and

- Phacoemulsification in Australian Patients with Open-Angle Glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2020 Mar;Volume 14:985–93.
113. Samuelson TW, Sarkisian SR, Lubeck DM, Stiles MC, Duh YJ, Romo EA, et al. Prospective, Randomized, Controlled Pivotal Trial of an Ab Interno Implanted Trabecular Micro-Bypass in Primary Open-Angle Glaucoma and Cataract: Two-Year Results. *Ophthalmology.* 2019;126(6):811–21.
 114. Samuelson T, Singh I, Katz L, Falvey H, Odom D, McSorley D. PSS21 Effect of istent inject trabecular micro-bypass on patient-reported outcomes for those with open-angle glaucoma and coexisting cataracts. *Value Heal.* 2019;22(Suppl. 3):S890.
 115. Neuhann R, Neuhann T. Second-generation trabecular micro-bypass stent implantation: Retrospective analysis after 12- and 24-month follow-up. *Eye Vis. Eye and Vision;* 2020;7(1):1–10.
 116. Arriola-Villalobos P, Martínez-de-la-Casa JM, Díaz-Valle D, García-Vidal SE, Fernández-Pérez C, García-Sánchez J, et al. Mid-term evaluation of the new Glaukos iStent with phacoemulsification in coexistent open-angle glaucoma or ocular hypertension and cataract. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(10):1250–5.
 117. Arriola-Villalobos P, Martinez-De-La-Casa JM, Diaz-Valle D, Morales-Fernandez L, Fernandez-Perez C, Garcia-Feijoo J. Glaukos iStent inject® Trabecular Micro-Bypass Implantation Associated with Cataract Surgery in Patients with Coexisting Cataract and Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: A Long-Term Study. *J Ophthalmol.* 2016;2016.
 118. Igarashi A, Falvey H, Chu A, Ueyama M, Zhou J, Onishi Y. PMD13 Cost-utility analysis of istent inject in mild to moderate primary open-angle glaucoma in Japan. *Value Heal.* 2019;22(Suppl. 3):S671.
 119. Mudd A, Nieland K, Kleintjens J, Gicquel G, Falvey H. A french cost-utility analysis of the istent inject ® trabecular micro-bypass system at time of cataract surgery in patients with mild-to-moderate open-angle glaucoma. In 2018.
 120. Gay J, Valls M, Osorio M, Torres J. Cost-effectiveness analysis of the use of microinvasive

surgery with istent® in combination with phacoemulsification for glaucoma and cataract patients in the mexican public health system. Value Heal. 2019;22(Suppl. 3):S671.

121. Ordoñez Molina J, Ordóñez A. PMD73 Economic impact of the treatment of primary open-angle glaucoma on hip fracture: a cost-effectiveness analysis. Value Heal. 2018;21(Suppl. 3):S255.

**ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO E BULA -
*ISTENT® INJECT TRABECULAR MICRO-BYPASS***



Adobe Acrobat
Document



Adobe Acrobat
Document

ANEXO 2. PREÇO - *ISTENT® INJECT TRABECULAR MICRO-BYPASS*



Adobe Acrobat
Document

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito abaixo.

Para ECRs foi utilizada a ferramenta RoB 2.0 (83), a Figura 14 apresenta a análise conforme os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou incerto, não havendo um escore numérico derivado.

Assim, considerou-se que ECR conduzido por Fea *et al.*, 2014 (1) apresentou risco de viés entre baixo e incerto, sendo definido como incerto pela avaliação global. Isso se deu principalmente por se tratar de um estudo aberto, em que pacientes, investigadores e avaliadores dos desfechos tinham conhecimento das intervenções utilizadas.

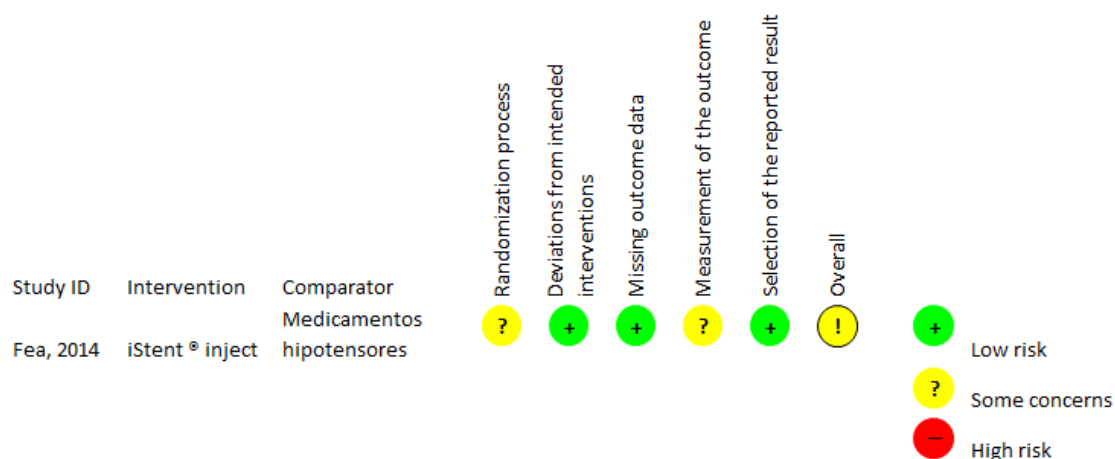


Figura 14. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*. RoB2 Development Group, 2019. (83)

Para a avaliação da coorte observacional publicada por Klamann *et al.*, 2015 (2), utilizou-se a ferramenta *The Newcastle-Ottawa Scale* (82). Segundo este instrumento, um estudo pode receber até uma estrela para cada item numerado dos domínios seleção e desfecho, e no máximo duas estrelas para comparabilidade. Assim, os estudos são classificados em:

- boa qualidade - com três ou quatro estrelas no domínio seleção, uma ou duas estrelas no domínio comparabilidade e duas ou três estrelas no domínio desfecho;
- qualidade razoável - com duas estrelas no domínio seleção, uma ou duas estrelas no domínio comparabilidade e duas ou três estrelas no domínio desfecho;
- baixa qualidade - com zero ou uma estrela no domínio seleção, zero estrelas no domínio comparabilidade e zero ou uma estrela no domínio desfecho.

Assim, o estudo observacional retrospectivo conduzido por Klamann *et al.*, 2015 (2), foi classificado com duas estrelas no domínio seleção, e três estrelas no domínio desfecho. Por se tratar de um estudo de braço único, o domínio de comparabilidade não foi avaliado, levando a classificação de qualidade razoável. Tal classificação é justificada pelo modo de seleção dos pacientes que foi consecutiva, podendo introduzir potencial viés de seleção.

Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte segundo ferramenta *The Newcastle-Ottawa Scale*. (82)

Klamann ,2015 (2)

Seleção	
1) Representatividade da coorte exposta	a) <input type="checkbox"/> Verdadeiramente representativa da média _____ (descrever) na comunidade ✱ b) <input type="checkbox"/> Um pouco representativa da média _____ na comunidade ✱ c) <input type="checkbox"/> Grupo selecionado de usuários, por exemplo, enfermeiros, voluntários d) <input checked="" type="checkbox"/> Nenhuma descrição da derivação da coorte
2) Seleção da coorte não exposta	a) <input type="checkbox"/> Provenientes da mesma comunidade que a coorte exposta ✱ b) <input type="checkbox"/> Proveniente de fonte diferente ✱ c) <input checked="" type="checkbox"/> Nenhuma descrição da derivação da coorte

3) Determinação da exposição	a) <input checked="" type="checkbox"/> Registro seguro (por, exemplo, registros cirúrgicos) ✱ b) <input type="checkbox"/> Entrevista estruturada ✱ c) <input type="checkbox"/> Auto-relato escrito d) <input type="checkbox"/> Nenhuma descrição
4) Demonstração de que o resultado de interesse não estava presente no início do estudo	a) <input checked="" type="checkbox"/> Sim ✱ b) <input type="checkbox"/> Não

Comparabilidade

1) Comparabilidade das coortes com base no desenho ou análise	a) <input type="checkbox"/> O estudo controla para ____ (selecione o fator mais importante) ✱ b) <input type="checkbox"/> O estudo controla para qualquer fator adicional ✱ (este critério pode ser modificado para indicar controle específico para um Segundo fator importante)
--	--

Desfecho	
1) Avaliação do desfecho	a) <input type="checkbox"/> Avaliação cega independente ✱ b) <input checked="" type="checkbox"/> Registro linkado ✱ c) <input type="checkbox"/> Auto-relato d) <input type="checkbox"/> Sem descrição
2) O acompanhamento foi longo o suficiente para que os desfechos ocorressem	a) <input checked="" type="checkbox"/> Sim (selecione um período de acompanhamento adequado para o desfecho de interesse) ✱ b) <input type="checkbox"/> Não
3) Adequação do acompanhamento das coortes	a) <input checked="" type="checkbox"/> Seguimento completo – todos os sujeitos foram responsáveis por ✱ b) <input type="checkbox"/> Sujeitos perdidos no seguimento com pouca probabilidade de introduzir viés – pequeno número de perdas -> ____% (selecione uma % adequada) seguimento ou descrição das perdas ✱ c) <input type="checkbox"/> Tava de seguimento < ____% (selecione uma % adequada) e nenhuma descrição das perdas d) <input type="checkbox"/> Nenhuma declaração

ANEXO 5. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

ANEXO 6. ESTUDOS EXCLUÍDOS

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

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

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
Busca de eficácia e segurança			
1. Lindstrom <i>et al.</i>	2020	(5)	Desenho de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (ensaio clínico não randomizado).
2. Lindstrom <i>et al.</i>	2016	(3)	Desenho de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (ensaio clínico não randomizado).
3. Gillmann <i>et al.</i>	2019	(109)	Desenho de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (ensaio clínico não randomizado). Intervenção não está de acordo com os critérios de elegibilidade (uso combinado com cirurgia de catarata).
4. Hengerer <i>et al.</i>	2018	(110)	Desenho de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (série de casos). Intervenção não está de acordo com os critérios de elegibilidade (uso combinado com cirurgia de catarata).
5. Hengerer <i>et al.</i>	2019	(4)	Desenho de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (série de casos).
6. Manning <i>et al.</i>	2019	(111)	População (pacientes com outras formas de glaucoma que não GAA) não está de acordo com a pergunta PICO.
7. Salby <i>et al.</i>	2020	(112)	População (pacientes sem uso de medicamento no <i>baseline</i>) não está de acordo com a pergunta PICO.
8. Voskanyan <i>et al.</i>	2014	(84)	Desenho de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (ensaio clínico não randomizado).
9. Samuelson <i>et al.</i>	2019	(113)	Intervenção não está de acordo com os critérios de elegibilidade (uso combinado com cirurgia de catarata).
10. Samuelson <i>et al.</i>	2019	(114)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (81)

			Intervenção não está de acordo com os critérios de elegibilidade (uso combinado com cirurgia de catarata).
11. Neuhann <i>et al.</i>	2020	(115)	Desenho de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (série de casos). Intervenção não está de acordo com os critérios de elegibilidade (uso combinado com cirurgia de catarata).
12. Arriola-Villalobos <i>et al.</i>	2013	(116)	Desenho de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (série de casos). Intervenção não está de acordo com os critérios de elegibilidade (uso combinado com cirurgia de catarata).
13. Arriola-Villalobos <i>et al.</i>	2016	(117)	Desenho de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (série de casos). Intervenção não está de acordo com os critérios de elegibilidade (uso combinado com cirurgia de catarata).
Busca econômica			
1. Ahmed <i>et al.</i>	2020	(63)	Intervenção não está de acordo com os critérios de elegibilidade (uso combinado com cirurgia de catarata).
2. Igarashi <i>et al.</i>	2019	(118)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (81)
3. Patel <i>et al.</i>	2019	(86)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO (resultados combinados para dois tipos de iStent®).
4. Mudd <i>et al.</i>	2018	(119)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (81)
5. Gay <i>et al.</i>	2019	(120)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (81) Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO (resultados apenas para iStent® primeira geração).
6. Ordoñez <i>et al.</i>	2018	(121)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (81) Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO (resultados apenas para iStent® primeira geração).

ANEXO 7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Redução da PIO							
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
Proporção de pacientes com redução da PIO							
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
Número de medicamentos hipotensores utilizados							
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
Segurança							
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA

PIO: pressão intraocular. ^a Desenho de estudo aberto. ^b Comparação indireta, pois foram incluídos pacientes para GAA e a indicação do produto é direcionada para GPAA.

ANEXO 8. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Descrição ou título do projeto/estudo/parecer/atividade a ser considerado (a):

Posição:

- Autor (a) principal
- Coautor (a)
- Orientador (a)/Supervisor (a)
- Parecerista *Ad hoc*
- Outros: _____

Considerando o assunto em epígrafe, sua posição e os seus últimos cinco anos, responda as questões:

Sim **Não**

1. Você já aceitou de uma instituição, que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente, algum dos benefícios abaixo?

a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de sua pesquisa

b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividade de ensino

c) Financiamento para redução de artigos ou editoriais

d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área

e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe

f) Algum outro benefício financeiro

2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada?

3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, *royalties*)?

4. Você já atuou como perito judicial?

5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade?

- a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos
- b) Organização governamental ou não-governamental
- c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro
- d) Partido político
- e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho
- f) Outro grupo de interesse

6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?

7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados?

8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?

9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou parcialidade?

10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima?