

Parecer técnico-científico: Cirurgia antiglaucomatosa via angular com implante de drenagem no tratamento do glaucoma primário de ângulo aberto

Cliente: Sociedade Brasileira de Glaucoma

Versão: 23 de abril de 2019

Cirurgia antiglaucomatosa via angular com implante de drenagem no tratamento do glaucoma primário de ângulo aberto

Parecer técnico-científico: eficácia e segurança

Abril de 2019

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	5
LISTA DE TABELAS.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	7
1 CONTEXTO	8
2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	9
2.1. Visão geral da doença	9
2.2. Classificação	10
2.3. Fisiopatologia	11
2.4. Epidemiologia.....	12
2.5. Diagnóstico.....	13
2.6. Impacto da doença.....	15
2.7. Abordagem terapêutica	16
2.7.1 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais.....	16
2.7.2 Limitações com o tratamento atual	26
3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	28
3.1 MIGS e cirurgia antiglaucomatosa via angular com implante de drenagem	28
<i>iStent® Trabecular Micro-bypass</i>	28
4 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	31
4.1 Questão do estudo	31
4.1.1 Intervenção	31
4.1.2 População	32
4.1.3 Comparação	32
4.2 Estratégia de busca	32
4.2.1 Fontes de dados	32
4.2.2 Vocabulário controlado.....	33
4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	38
4.4 Critérios de qualidade	38
4.4.1 Avaliação crítica.....	39
4.4.2 Qualidade da evidência	39
4.5 Resultados da busca realizada	41
4.5.1 Seleção dos artigos.....	41
4.5.2 Descrição dos estudos selecionados	42
	3

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Sociedade Brasileira de Glaucoma.

4.5.3	Análise da qualidade da evidência	48
4.6	Outras evidências científicas	51
	ESTUDOS CLÍNICOS.....	51
	ESTUDOS ECONÔMICOS.....	67
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	70
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	80
	ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i>	81
	ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	82
	ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	85

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BCVA	Melhor acuidade visual corrigida
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
dB	Decibél
EAs	Eventos adversos
E/D	Escavação/disco
ECR	Ensaio clínico randomizado
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GAA	Glaucoma de ângulo aberto
GPAA	Glaucoma primário de ângulo aberto
IC	Intervalo de confiança
ITT	Intenção de tratar
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LIOs	Lentes intraoculares
MD	<i>Mean deviation</i>
MIGS	<i>Minimally Invasive Glaucoma Surgery</i>
mmHg	Milímetro de mercúrio
PCDT	Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica
PIO	Pressão intraocular
PP	Pelo protocolo
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
SBG	Sociedade Brasileira de Glaucoma

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. A classificação de Hodapp-Parrish. <i>European Glaucoma Society</i> , 2014. (15)	10
Tabela 2. Características dos medicamentos tópicos recomendados para o tratamento de glaucoma primário de ângulo aberto. Sociedade Brasileira de Glaucoma, 2009. (27).....	17
Tabela 3. Esquema de tratamento medicamentoso proposto pelo PCDT. Ministério da Saúde, 2018. (1)	21
Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.	31
Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.	34
Tabela 6. Estratégias de busca.	36
Tabela 7. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.	42
Tabela 8. Valores médios de pressão intraocular (PIO) em mmHg, por visita. Fea, 2015. (60)..	45
Tabela 9. Classificação da qualidade da evidência.....	48
Tabela 10. Estudos incluídos para análise.....	49
Tabela 11. Complicações oculares pós-operatórias frequentemente reportadas ($\geq 3\%$) na população de segurança ao longo de 24 meses. Craven, 2012. (62).....	54
Tabela 12. Valores médios de pressão intraocular (mmHg) e do número de medicamentos para glaucoma em todos os olhos tratados. Neuhann, 2015. (65)	59

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Produção e drenagem de humor aquoso em olho saudável e em olho com glaucoma primário de ângulo aberto. Hollands, 2013. (19)	12
Figura 2. Diagnóstico de glaucoma. Sociedade Brasileira de Glaucoma, 2005. (4)	14
Figura 3. Diagnóstico de glaucoma de ângulo aberto por gonioscopia. (31).....	15
Figura 4. Sequência de tratamento de GPAA recomendado no 3º Consenso Brasileiro para Glaucoma Primário de Ângulo Aberto. Sociedade Brasileira de Glaucoma, 2009. (27)	17
Figura 5. Fluxo de tratamento preconizado pela <i>American Academy of Ophthalmology</i> voltado para pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto. Adaptado de <i>American Academy of Ophthalmology</i> , 2015. (20)	24
Figura 6. Visão frontal e de corpo aberto do <i>iStent® Trabecular Micro-bypass</i> , modelo GTS100R. Adaptado da bula do <i>Food and Drug Administration</i> (FDA), 2012. (56)	29
Figura 7. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (58)	40
Figura 8. Fluxograma de seleção de estudos.	41
Figura 9. Valor médio da PIO \pm desvio padrão. O valor da PIO em 16 meses é o correspondente ao de um mês após a descontinuação com medicamentos hipotensores oculares. Fea, 2010. (59)	43
Figura 10. Número médio de medicamentos \pm desvio padrão. Fea, 2010. (59)	44
Figura 11. Média da pressão intraocular no seguimento em longo prazo, antes e depois do <i>washout</i> de medicamentos hipotensores oculares. Fea, 2015. (60)	46
Figura 12. Média (desvio-padrão) da PIO em cada momento de avaliação. Ferguson, 2016. (63)	56
Figura 13. Média do número de medicamentos de glaucoma em cada momento de avaliação, do <i>baseline</i> até 24 meses de pós-operatório. Ferguson, 2016. (63).....	56
Figura 14. Valor médio de PIO (\pm desvio padrão) ao longo de três anos de seguimento, com a porcentagem de pacientes que não necessitavam do uso de medicamentos anti-hipertensivos oculares. Tan, 2016. (64)	58
Figura 15. Número médio de medicações hipotensoras ao longo de três anos de seguimento. Tan, 2016. (64)	58
Figura 16. Percentual de olhos com (A) CDVA e (B) relação E/D no pré-operatório e nos meses subsequentes do pós-operatório. Adaptado de Neuhann, 2015. (65)	61

1 CONTEXTO

O implante de drenagem *iStent® Trabecular Micro-bypass* (modelo GTS100R/L) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Glaucoma primário de ângulo aberto:

Pacientes adultos que necessitam de redução da pressão intraocular ou que se beneficiariam da diminuição no número de medicamentos utilizados para glaucoma.

Uso associado à cirurgia de catarata (facoemulsificação).

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade do uso de cirurgia antiglaucomatosa via angular com implante de drenagem *iStent® Trabecular Micro-Bypass* no tratamento do glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) para pacientes que necessitam de redução da pressão intraocular (PIO) ou que se beneficiariam da diminuição no número de medicamentos utilizados para glaucoma.

2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1. Visão geral da doença

O glaucoma é uma neuropatia óptica com repercussão característica no campo visual, cujo principal fator de risco é o aumento da PIO. (1) 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). (2–4) 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. (2,5–7)

O glaucoma é a principal causa de cegueira irreversível no cenário mundial. Estima-se que, em 2020, um total de 11 milhões de indivíduos apresentarão cegueira bilateral decorrente do glaucoma. (8) Devido à natureza assintomática da doença em seus estágios iniciais e intermediário, estima-se que a proporção de casos não diagnosticados de glaucoma varie entre 50% e 90%. (9,10)

O GPAA é o tipo mais comum (74% dos casos reportados), e pode iniciar na fase adulta (≥ 40 anos de idade) ou juvenil (entre 3 e 40 anos de idade), ocorrendo com ou sem elevação da PIO, nesse último caso sendo denominado glaucoma de pressão normal. (5,11)

Os demais tipos de glaucoma incluem glaucoma secundário de ângulo aberto (glaucoma esfoliativo ou síndrome de dispersão pigmentar), glaucoma primário de ângulo fechado (por bloqueio pupilares), glaucoma secundário de ângulo fechado (glaucoma neovascular ou inflamatório), glaucoma congênito primário e glaucoma associado a síndromes (aniridia ou síndrome de Axenfeld-Rieger). (5)

O GPAA é considerado uma doença de progressão lenta, sendo que estágios mais avançados da doença podem surgir em até 15 anos. Estima-se que o comprometimento do campo visual em pacientes com glaucoma em estágios iniciais ocasionaria, pelo menos, cegueira unilateral, sem o tratamento adequado, dentro de 23 anos. (2) Em indivíduos com acometimento bilateral, a progressão da doença ocorre mais rapidamente, variando de acordo com o valor médio da PIO: em aproximadamente 14 anos para valores da PIO entre 21 e 25 mmHg; em aproximadamente

7 anos para valores de PIO entre 25 e 30 mmHg; e em aproximadamente 3 anos para valores de PIO superiores a 30 mmHg. (12)

2.2. Classificação

Os tipos de glaucoma são classificados, de acordo com a aparência do ângulo iridocorneano, em glaucoma de ângulo aberto, de ângulo fechado, congênito ou associado a síndromes, sendo subclassificados em primários ou secundários. (5,11) Nas formas secundárias, há aumento da PIO e presença de danos no nervo óptico ou no campo visual secundários à doenças predisponentes, traumas ou uso de medicamentos. (13)

Segundo o consenso de 2014 da *European Glaucoma Society*, o *status* do campo visual é a principal referência de determinação da intensidade do glaucoma, sendo a classificação de Hodapp-Parrish (1993) (14) modificada a ferramenta mais utilizada (Tabela 1). (15)

Tabela 1. A classificação de Hodapp-Parrish. *European Glaucoma Society*, 2014. (15)

Intensidade do glaucoma (dano no campo visual)	Características
Perda glaucomatosa leve	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	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 hemis campo com sensibilidade < 15 dB nos 5° centrais
Perda glaucomatosa avançada	a) MD > -12 dB
	b) Mais que 37 pontos com probabilidade < 5% ou mais de 20 pontos com probabilidade < 1%.
	c) Presença de pontos com sensibilidade de 0 dB nos 5° centrais

Intensidade do glaucoma (dano no campo visual)	Características
	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. (16)

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 (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*. (17) Já na via úveoescleral, o humor aquoso flui do músculo ciliar por meio do espaço supracoroidal e da esclera, em direção aos vasos linfáticos. (16)

No glaucoma, a dinâmica de drenagem do humor aquoso apresenta-se alterada. Acredita-se que, nos estágios iniciais da doença, ocorra redução das vias de drenagem de humor aquoso, levando ao acúmulo do mesmo e ao aumento dos valores da PIO (Figura 1). Adicionalmente, a porção justacanalicular da malha trabecular é fisiologicamente composta por fibras densas, o que pode contribuir para o aumento da resistência de drenagem do humor aquoso, e consequente aumento da PIO. Com a progressão da doença, ocorre um redirecionamento da drenagem proveniente da via da malha trabecular, em direção à via úveoescleral, possivelmente explicando a alta filtração úveoescleral observada em pacientes com glaucoma. (17,18)

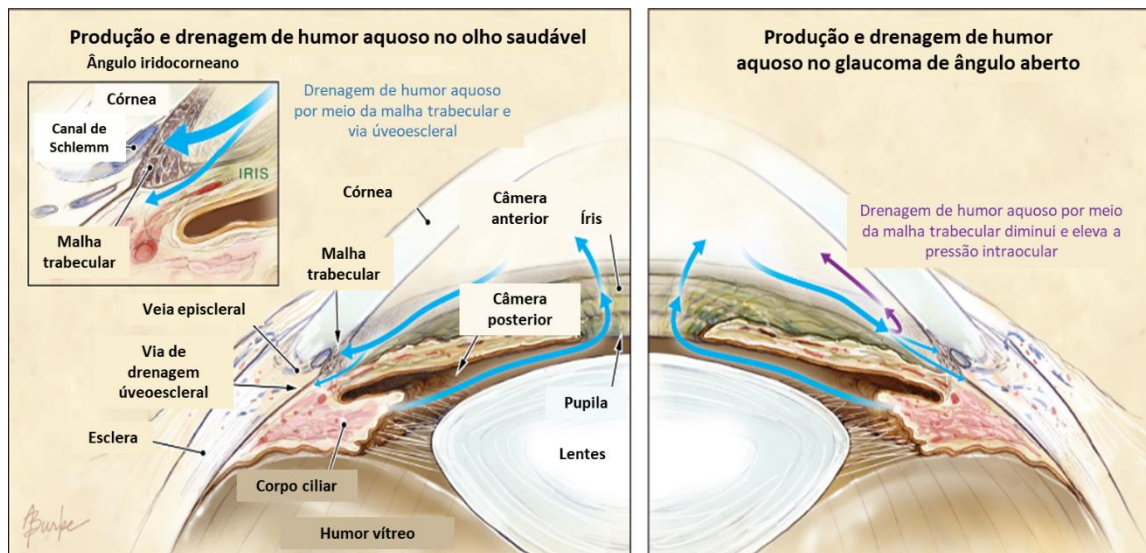


Figura 1. Produção e drenagem de humor aquoso em olho saudável e em olho com glaucoma primário de ângulo aberto. Hollands, 2013. (19)

No GPAA 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. (2) As lesões anatômicas características de GPAA 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. (20,21) 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. (20)

2.4. Epidemiologia

Em 2013, as prevalências globais de glaucoma e de GPAA em pacientes com idade entre 40 e 80 anos foram de 3,54% e 3,05%, totalizando 64,26 e 44,11 milhões de casos reportados,

respectivamente. A maior prevalência de GPAA foi estimada no continente africano (4,20%), seguido pelo continente latino-americano e o Caribe (3,65%), com menor prevalência sendo estimada no continente asiático (2,31%). (22) Em 2015, a prevalência global estimada para GPAA foi de 2,2%, com 57,54 milhões de casos reportados. (23)

Para 2020, estimam-se aproximadamente 76 milhões de casos de glaucoma, com 52,68 milhões referentes ao GPAA. Para 2040 estimam-se 111,8 milhões e 79,76 milhões de casos, respectivamente. (22)

No Brasil, há escassez de dados epidemiológicos referentes ao glaucoma. (24) Em um estudo conduzido por Sakata *et al.*, 2007 (25), 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. (25) Em outro estudo brasileiro, conduzido por Póvoa *et al.*, 2001 (26), 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%). (26)

2.5. Diagnóstico

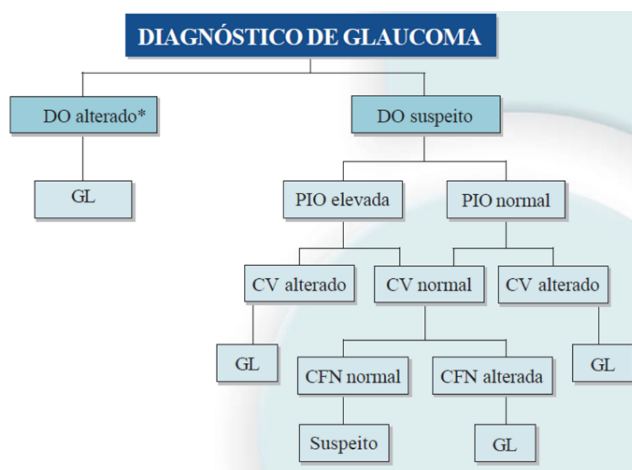
O diagnóstico costuma ser realizado por meio de três abordagens principais: aferição da PIO, avaliação da cabeça do nervo óptico e da camada de fibras nervosas da retina, e avaliação do campo visual, sozinhos ou combinados. (20) Tais dados devem ser associados aos obtidos por meio de anamnese, e aos fatores de risco relacionados ao indivíduo. (4)

Segundo o 3º Consenso Brasileiro de GPAA (2009), os pacientes suspeitos devem realizar avaliação das profundidades central e periférica da câmara anterior, do disco óptico e da região peripapilar em busca de lesões glaucomatosas por meio do exame biomicroscópico, assim como deve ser realizada a aferição da PIO por meio de tonometria. A avaliação do ângulo iridocorneano por meio de gonioscopia é recomendada, sendo obrigatória no exame inicial de indivíduos com suspeita de glaucoma. Neste exame avalia-se a amplitude do ângulo da câmara anterior, o grau de pigmentação, a altura da inserção iridiana e a configuração da íris, em busca de alterações indicativas de glaucoma. (27)

Ainda segundo o 3º Consenso Brasileiro de GPAA, a análise de aspectos morfológicos e de variações do disco óptico são importantes no diagnóstico de glaucoma, sendo que por meio do oftalmoscópio direto ou da lâmpada de fenda é possível avaliar o tamanho e formato do disco óptico. (27)

Visando a análise do comprometimento do campo visual, são calculadas estimativas de perda percentual de acuidade visual por campimetria, por meio da análise dos quatro quadrantes que subdividem o disco óptico (superior, inferior, nasal e temporal). (28) As estimativas de 20/15 ou 20/20 representam uma porcentagem de perda visual de 0%, enquanto as estimativas 20/30, 20/40, 20/80 e 20/200 correspondem a porcentagens de perda visual de 10%, 15%, 45% e 80%, respectivamente. (29) Adicionalmente, o comprometimento visual pode ser mensurado pelo índice MD, que corresponde à média da perda total do campo visual (valores normais não superiores a -2 dB). (30)

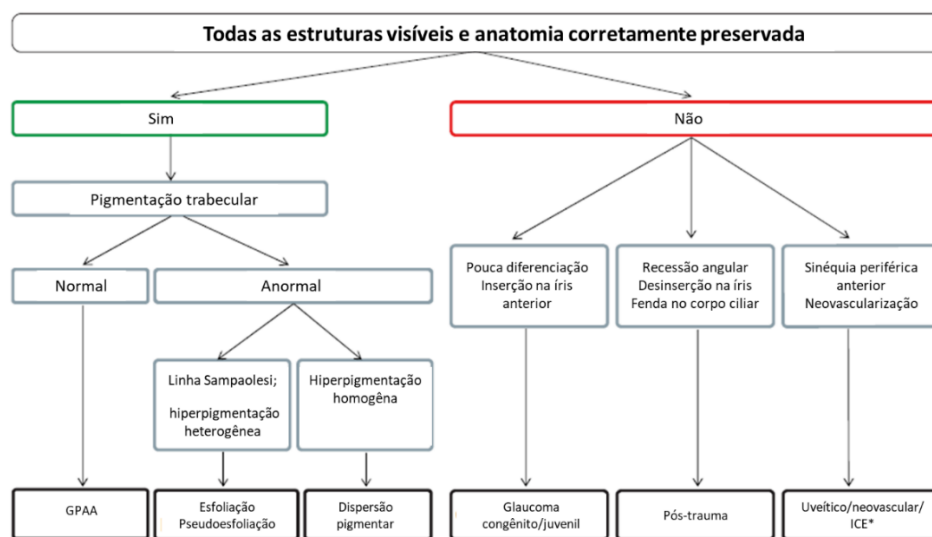
A Figura 2 representa o fluxograma a ser seguido em caso de presença de alterações no disco óptico.



DO: disco óptico; PIO: pressão intraocular; GL: glaucoma; CV: campo visual; CFN: camada de fibras nervosas; *Disco óptico com dano típico de glaucoma.

Figura 2. Diagnóstico de glaucoma. Sociedade Brasileira de Glaucoma, 2005. (4)

Para o diagnóstico diferencial de GPAA é necessária a realização de gonioscopia visando excluir o fechamento angular e outras causas de elevação da PIO, tais como recesso angular, dispersão pigmentar, sinéquias anteriores periféricas, neovascularização de ângulo e precipitados inflamatórios (Figura 3). (20,24)



*ICE: Síndrome Iridocorneana Endotelial.

Figura 3. Diagnóstico de glaucoma de ângulo aberto por gonioscopia. (31)

No Brasil, devido à natureza assintomática do GPAA, o diagnóstico é normalmente realizado de forma tardia, quando as lesões anatômicas e funcionais do nervo óptico e da camada de fibras nervosas se encontram em níveis avançados. Tal fato possivelmente está relacionado a ausência de informações acerca da doença e a dificuldade de acesso ao atendimento oftalmológico pelos pacientes. (4)

2.6. Impacto da doença

O glaucoma causa impactos significativos na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dos indivíduos acometidos, afetando atividades cotidianas relacionadas à produtividade e ao lazer, além de comprometer o estado psicossocial ao proporcionar um medo crescente do desenvolvimento de cegueira permanente. (32) Adicionalmente, evidências demonstraram que indivíduos com GPAA apresentam maiores comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, síndrome metabólica, hiperlipidemia e diabetes) quando comparados a indivíduos com outros tipos de glaucoma ou indivíduos saudáveis. (33)

Destaca-se, que 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. (32) Com a progressão da doença, o uso prolongado de medicamentos hipotensores tópicos possivelmente ocasiona eventos adversos (EAs), como síndrome do olho seco, vermelhidão, ardência, coceira e visão embaçada. (34)

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. (32)

Com relação ao impacto econômico, os custos do tratamento do glaucoma de ângulo aberto tendem a aumentar segundo a progressão da doença. (32) 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 \$623, \$1.915 e \$2.511 por paciente, respectivamente. (35,36) 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. (2)

2.7. Abordagem terapêutica

O objetivo do tratamento de GPAA consiste na manutenção da PIO em valores em que a perda do campo visual não comprometa, não piore de forma significativa, a qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Busca-se a estabilidade da doença. Os valores de PIO podem ser diminuídos por meio de tratamento com medicamentos hipotensores oculares, ou por meio de procedimentos cirúrgicos a *laser* ou incisionais. Vale ressaltar que pacientes submetidos a intervenções cirúrgicas poderão realizar tratamento de manutenção da PIO com medicamentos anti-hipertensivos, conforme necessário. (27,37,38)

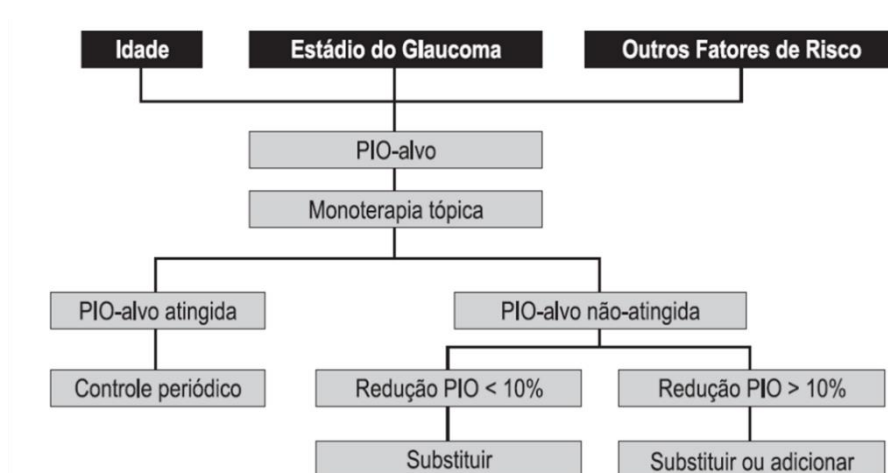
2.7.1 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais

Agências nacionais:

Sociedade Brasileira de Glaucoma

a) Tratamento clínico:

Segundo o 3º Consenso Brasileiro para GPAA, publicado em 2009 (27), a estratégia terapêutica inicial para o tratamento de GPAA consiste na utilização de medicamentos hipotensores oculares, sendo que 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. O tratamento deve ser iniciado 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 4). (27)



PIO: pressão intraocular.

Figura 4. Sequência de tratamento de GPAA recomendado no 3º Consenso Brasileiro para Glaucoma Primário de Ângulo Aberto. Sociedade Brasileira de Glaucoma, 2009. (27)

Os medicamentos tópicos recomendados para o tratamento de GPAA segundo o 3º Consenso Brasileiro para GPAA (27) estão representados na Tabela 2.

Tabela 2. Características dos medicamentos tópicos recomendados para o tratamento de glaucoma primário de ângulo aberto. Sociedade Brasileira de Glaucoma, 2009. (27)

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,

Tipo de medicamentos	Substância	Posologia	Eficácia anti-hipertensiva	EAs locais e sistêmicos frequentes
				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 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.

b) Tratamento cirúrgico:

Segundo o Consenso Brasileiro para GPAA, o tratamento com procedimentos cirúrgicos é recomendado visando conter a progressão glaucomatosa na vigência de medicação máxima tolerada. 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)

Em casos de catarata e glaucoma coexistentes, a facotrabeculectomia é indicada para indivíduos que apresentem pelo menos um dos critérios a seguir: glaucoma não controlado com medicação e/ou procedimentos cirúrgicos a *laser*; glaucoma em estágio avançado; pacientes com intolerância severa aos medicamentos tópicos; e pacientes impossibilitados de realizar muitas intervenções cirúrgicas por apresentarem risco de vida com a administração de anestesia. (27)

A Sociedade Brasileira de Glaucoma (SBG), na publicação do 1º Consenso de Cirurgia de Glaucoma, em 2017, recomenda a realização de trabeculoplastia a *laser* em pacientes com glaucoma de ângulo aberto, incluindo a forma primária, associada à esfoliação capsular, à dispersão pigmentária ou outras situações (glaucomas secundários) em que a visualização da porção funcionante do trabeculado seja possível. (37) Por sua vez, a TE é indicada para: pacientes que utilizaram a medicação máxima tolerada e que apresentaram progressão de dano glaucomatoso no disco óptico, campo visual ou camada de fibras nervosas; pacientes com presença de 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. (37)

Em caso de falha à TE, presença de fibrose conjuntival extensa, diagnóstico de glaucoma neovascular ou situações em que a TE 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. (37)

Adicionalmente, e como alternativa a estas técnicas cirúrgicas, recomenda-se a realização de procedimentos *minimally invasive glaucoma surgery* (MIGS) em pacientes com glaucoma de ângulo aberto leve a moderado onde o tratamento cirúrgico tradicional não está indicado. Devido à sua eficácia na redução da pressão intraocular (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. (37)

Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica do Ministério da Saúde

a) Tratamento Clínico

Segundo o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de glaucoma publicado em 2018 (39), o objetivo primário do tratamento de glaucoma é a estabilidade da doença por meio da diminuição da PIO.

É recomendada a realização de exame oftalmológico completo antes do início do tratamento, documentando-se o nervo óptico por meio de retinografia binocular colorida, paquimetria, campimetria visual, avaliação do fundo do olho e medição da PIO basal em dias diferentes, considerando os maiores valores obtidos. Os pacientes devem repetir a medição da PIO quatro semanas após o início ou a modificação do tratamento. Nesse mesmo período, deve-se escolher uma PIO alvo para cada paciente, valor na qual não há progressão documentada da doença, ou seja, não é observado aumento da escavação do nervo óptico ou do dano no campo visual. A PIO alvo normalmente corresponde a um valor inicial 25% a 30% inferior ao da PIO basal. (39)

Ainda segundo o PCDT, após a confirmação diagnóstica, deve-se considerar os critérios de gravidade do glaucoma para realizar a indicação terapêutica, representados no Quadro 1. (39)

Quadro 1. Critérios para determinação da gravidade do glaucoma. Adaptado do PCDT do Ministério da Saúde, 2018. (1)

Critérios de gravidade menores	Critérios de gravidade maiores
• PIO entre 21 e 26 mmHg na ausência de medicamento antiglaucomatoso;	• PIO >26 mmHg na ausência de medicamento antiglaucomatoso;

<ul style="list-style-type: none"> • Alargamento da escavação do disco óptico entre 0,5 a 0,8; <u>e</u> • Alteração do campo visual característico do glaucoma, sem comprometimento dos 10 graus centrais em nenhum dos olhos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cegueira unilateral devido ao glaucoma; • Alargamento da escavação do disco óptico >0,8; <u>e</u> • Comprometimento de pelo menos 3 quadrantes ou danos nos 10 graus centrais em um dos olhos.
--	---

PIO: pressão intraocular; mmHg: milímetros de mercúrio.

O tratamento clínico do glaucoma deve ser realizado por meio de medicamentos tópicos na forma de colírios, sendo considerado semelhante para as diferentes formas da doença, apesar de existirem peculiaridades que demandam o tratamento individualizado. (1)

O esquema de tratamento medicamentoso recomendado encontra-se descrito na Tabela 3.

Tabela 3. Esquema de tratamento medicamentoso proposto pelo PCDT. Ministério da Saúde, 2018. (1)

Monoterapia com timolol	<p>Pacientes com dois ou mais critérios de gravidade menores; <u>OU</u></p> <p>Pacientes com um critério de gravidade menor e um critério de gravidade maior.</p>
Monoterapia com dorzolamida ou brinzolamida ou brimonidina (medicamentos de segunda linha)	Falha primária ou contraindicação ou reação adversa ao timolol.
Monoterapia com prostaglandina (ou latanoprost ou bimatoprost ou travoprost)	<p>Dois ou mais critérios de gravidade maiores ou um maior e dois ou mais menores;</p> <p>Falha primária ou terapêutica da associação de timolol e um medicamento de segunda linha (ou dorzolamida ou brinzolamida ou brimonidina); <u>OU</u></p> <p>Falha primária ou terapêutica de medicamento de segunda linha (ou dorzolamida ou brinzolamida ou brimonidina).</p>
Para uso da associação de timolol e medicamento de segunda linha (dorzolamida ou brinzolamida ou brimonidina)	<p>Falha terapêutica do timolol;</p> <p>Falha primária com o uso de prostaglandina.</p>
Para uso da associação de timolol e prostaglandina (latanoprost ou bimatoprost ou travoprost)	Falha terapêutica da monoterapia com prostaglandina.

Para uso da associação de medicamentos de segunda linha e prostaglandina	Falha terapêutica com monoterapia medicamentosa de segunda linha.
---	---

Falha primária: diminuição da PIO <10% com o uso de hipotensor ocular, após quatro semanas do início do tratamento. Falha terapêutica: diminuição da PIO >10% com impossibilidade de alcançar a PIO alvo, mesmo com o uso de hipotensor após 4 semanas de tratamento, ou ainda progressão documentada da doença mesmo após alcançar a PIO alvo inicial.

Em pacientes que não alcançaram a PIO alvo com tratamento tópico, o PCDT recomenda considerar a possibilidade de intervenção cirúrgica. Em pacientes que aguardam a aplicação de *laser* ou de intervenção cirúrgica, e que apresentam PIO elevada, recomenda-se a utilização de medicamentos adjuvantes por via oral, como acetazolamida, associada aos esquemas previamente descritos. A administração de pilocarpina também é recomendada para esses pacientes. (39)

Agência Nacional de Saúde Suplementar

a) Tratamento clínico:

Atualmente, o tratamento clínico com medicamentos anti-hipertensivos tópicos ou sistêmicos não é contemplado na ANS. (40)

b) Tratamento cirúrgico:

Atualmente, no rol de procedimentos e eventos em saúde de 2018 (41), os procedimentos cirúrgicos com indicação para o tratamento de GPAA que apresentam cobertura obrigatória pela ANS são os seguintes: fototrabeculoplastia (*laser*), cicloterapia antiglaucomatosa e cirurgias fistulizantes antiglaucomatosas com ou sem implantes valvulares. (41)

Agências internacionais:

American Academy of Ophthalmology

Segundo o *guideline* de 2016, os objetivos do manejo de pacientes com GPAA consistem no controle da PIO alvo, além da estabilização do nervo óptico/*status* RNFL e do campo visual. De modo geral, deseja-se reduzir a PIO a valores em que o comprometimento do campo visual não resulte em redução da qualidade de vida do paciente de forma significativa. A redução da PIO pode ser realizada por meio de medicamentos, terapia a *laser* ou cirurgias incisionais de glaucoma. (20)

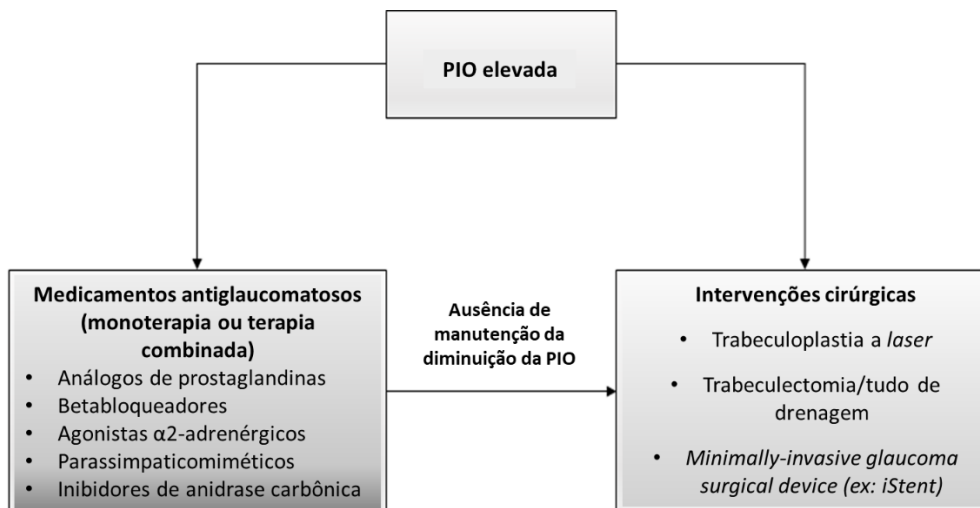
a) Tratamento clínico:

O tratamento com medicamentos é comumente utilizado como intervenção inicial para a redução da PIO. A escolha deve considerar potenciais custos, EAs, esquemas de dosagem e grau da redução da PIO necessária para cada paciente. Caso a PIO alvo não seja alcançada pelo uso de um medicamento, deve-se considerar a troca deste medicamento ou a adição de outros medicamentos, dependendo da resposta à primeira opção utilizada. (20)

Os análogos de prostaglandinas são as opções mais frequentemente utilizadas como primeira linha de tratamento, exceto em casos de contraindicação, custos, EAs, intolerância ou recusa do paciente. Outras opções incluem betabloqueadores, agonistas alfa-2 adrenérgicos, parassimpaticomiméticos e inibidores de anidrase carbônica (tópicos ou orais). (20)

b) Tratamento cirúrgico:

Recomenda o uso de dispositivos MIGS, incluindo o *iStent® Trabecular Micro Bypass*, como procedimentos cirúrgicos alternativos a TE e tubo de drenagem, sendo indicado no tratamento de pacientes com GPAA com valores de PIO não controlados pelo tratamento com medicamentos tópicos (Figura 5). (20)



PIO: pressão intraocular.

Figura 5. Fluxo de tratamento preconizado pela *American Academy of Ophthalmology* voltado para pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto. Adaptado de *American Academy of Ophthalmology*, 2015. (20)

Canadian Ophthalmological Society

Segundo o *guideline* de 2009, o tratamento de glaucoma de ângulo aberto pode ser realizado por medicamentos tópicos ou sistêmicos, trabeculoplastia a *laser*, procedimentos cirúrgicos para facilitar a drenagem do fluxo de humor aquoso e cirurgia ciclodestrutiva a *laser* para reduzir a produção de humor aquoso. (42)

a) Tratamento clínico:

As classes de medicamentos tópicos disponíveis diminuem a PIO por meio da redução da produção de humor aquoso (ex.: betabloqueadores, agonistas alfa-2 adrenérgicos e inibidores da anidrase carbônica tópicos); ou pelo aumento do fluxo do humor aquoso, seja pelas via de drenagem trabecular convencional ou pela via úveoescleral (ex.: mióticos, derivados da prostaglandina e agonistas alfa-2 adrenérgicos). (42)

As seguintes recomendações estão presentes no *guideline* (42):

- O início da terapia medicamentosa deve envolver a discussão com o paciente sobre a natureza da doença, riscos e benefícios e EAs comuns. O paciente e respectivos cuidadores devem estar envolvidos no processo de tomada de decisão terapêutica;
- A fim de maximizar a qualidade de vida do paciente e a adesão ao regime terapêutico, o clínico deve esforçar-se para utilizar o número mínimo de medicamentos com a frequência mínima de dosagem, visando atingir a PIO alvo.
- A monitorização dos pacientes deve incluir a documentação da PIO (método e tempo mensurados) e a confirmação do paciente sobre os medicamentos utilizados, frequência de uso, bem como o horário da última administração do medicamento.

b) Tratamento cirúrgico:

Recomenda-se no *guideline*:

- É necessária a realização de discussão pré-operatória com o paciente para o planejamento do procedimento cirúrgico de glaucoma. É importante informar ao paciente acerca da intenção do procedimento, principalmente no fato da cirurgia ser realizada na tentativa de preservar a função visual e não de melhorar a visão. O sucesso só pode ser alcançado quando o resultado cirúrgico desejado está alinhado com as expectativas realistas do paciente.
- Recomenda-se, ainda, trabeculoplastia a *laser*, trabeculectomia, cirurgias filtrantes não penetrantes, *tube shunts* e cirurgias ciclodestrutivas.

Canadian Ophthalmological Society e Canadian Glaucoma Society

As indicações para a realização de procedimentos MIGS *ab interno* incluem 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 médico 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. (43)

2.7.2 Limitações com o tratamento atual

Os tratamentos para glaucoma, considerados efetivos, consistem nos que diminuem os valores da PIO de maneira sustentável, segura e custo-efetiva. Uma vez que a doença é progressiva, abordagens terapêuticas alternativas são constantemente necessárias. (2)

O tratamento de primeira linha para pacientes com GPAA consistem no uso de medicamentos tópicos anti-hipertensivos, 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. (34) 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. (44,45)

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. (46) Tal fato corrobora para o controle inadequado da PIO e para o aumento das taxas de comprometimento e perda visual. (47)

Atualmente, observa-se a necessidade de melhora dos resultados de procedimentos cirúrgicos voltados para o tratamento de glaucoma, uma vez que as técnicas existentes possuem relação sucesso/perfil de segurança inadequada. (48,49) O padrão ouro da cirurgia antiglaucomatosa é a TE, contudo essa apresenta importantes complicações como por exemplo: hiperfiltração, atalamia, hipotonia, infecção tardia e excesso de cicatrização. (37) 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. (37,48,49)

Neste cenário, as cirurgias angulares via ab interno, como o *iStent® 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. (37,50)

3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

3.1 MIGS e cirurgia antiglaucomatosa via angular com implante de drenagem

Os MIGS têm por objetivo promover a diminuição da PIO em pacientes com glaucoma de intensidade leve a moderada, sendo considerados como opções terapêuticas com perfil de segurança mais favorável do que as cirurgias antiglaucomatosas convencionais. Frequentemente são associados com cirurgias de catarata. (50)

Tais procedimentos cirúrgicos podem ser realizados por meio das seguintes abordagens: 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® Trabecular Micro-bypass*, por exemplo, atua na via da malha trabecular. (50)

Geralmente, os MIGS utilizam a abordagem de procedimentos cirúrgicos *ab interno* (deixando a conjuntiva intacta). (51) 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. (52)

iStent® Trabecular Micro-bypass

iStent® Trabecular Micro-bypass, modelo GTS100R/L, consiste em um dispositivo intraocular, *ab interno*, de grau cirúrgico, revestido por heparina, e composto de titânio não ferromagnético, o que o torna seguro até 3 Tesla no exame de ressonância magnética. (53,54)

Segundo o registro de número 80117580493 na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 2016, o *iStent® Trabecular Micro-bypass* é indicado para o tratamento de pacientes adultos com diagnóstico de GPAA. Sua implantação pode ser realizada em associação à cirurgia de catarata em pacientes que necessitam de diminuição de PIO e/ou seriam beneficiados com a diminuição do número de medicamentos para glaucoma. Adicionalmente, o dispositivo pode ser implantado em pacientes com PIO elevada, mesmo após o tratamento com medicamentos hipotensores e cirurgias convencionais antiglaucomatosas. (55)

Existem dois modelos idênticos, GTS100L e GTS100R, representando *stents* com fluxo para esquerda e direita, respectivamente, o que facilita sua implantação e otimiza o fluxo distal do humor aquoso. O *stent* consiste em uma peça única, com 1,0 milímetro (mm) de comprimento, 0,33 mm de altura, com um tubo com 0,25 mm de comprimento e diâmetro de 120 µm (Figura 6). Adicionalmente existe um aplicador que transporta o implante e o libera no local desejado, o canal de Schlemm. (55)

Em 2012, o FDA aprovou o uso de *iStent® Trabecular Micro-bypass* (modelo GTS100R/L), em associação à cirurgia de catarata, visando a diminuição da PIO em pacientes adultos com GPAA leve a moderado, que realizam tratamento com medicamentos hipotensores oculares. (56)

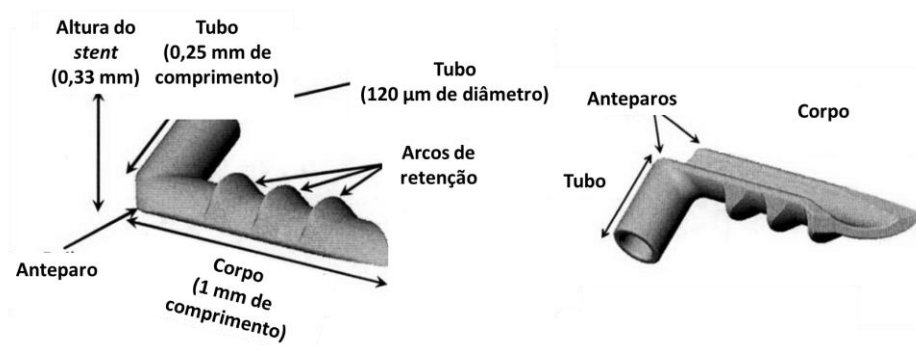


Figura 6. Visão frontal e de corpo aberto do *iStent® Trabecular Micro-bypass*, modelo GTS100R. Adaptado da bula do *Food and Drug Administration (FDA)*, 2012. (56)

Alguns exemplos de EAs que podem ocorrer durante o procedimento cirúrgico são hemorragia ou efusão coroidal, afecção da lente do cristalino pelo injetor e ruptura do saco capsular posterior (quando associado à cirurgia de catarata). Os EAs que podem ocorrer no período pós-operatório incluem hipotonia crônica, edema macular, endoftalmite, achatamento da câmara anterior e perda significativa da melhor acuidade visual corrigida (BCVA), inflamação intraocular, deslocação da lente intraocular (em olhos pseudofácicos), aumento da PIO, necessitando de medicamentos ou intervenção cirúrgica, bloqueio pupilar, complicação na retina. (55)

Apesar dos EAs citados, destaca-se que cirurgias angulares via ab interno, como o *iStent® Trabecular Micro-Bypass*, ocasionam mínimo dano estrutural e fisiológico além do baixo risco. (37)

A implantação de *iStent® Trabecular Micro-bypass* é contraindicada em casos de diagnóstico de glaucoma de ângulo fechado, glaucoma secundário de ângulo fechado, e glaucoma neovascular. Também é contraindicado em casos de tumor retrobulbar, orbitopatia tireoideia, Síndrome de Sturge-Weber ou outra indicação que acarrete em aumento de pressão venosa episcleral, ou seja, para glaucomas pré-trabeculares e trabeculares não inflamatórios. (55)

O *iStent® Trabecular Micro-bypass* é implantado por meio da mesma incisão temporal da córnea utilizada na facoemulsificação e na implantação de lentes intraoculares (LIOs), sendo inserido, pela malha trabecular, no interior do canal de *Schlemm*. (57) Possui mecanismo de ação voltado para a potencialização da via convencional de drenagem do humor aquoso. (37,50,57) A implantação permite acesso direto da câmara anterior e o canal de *Schlemm*. (57)

4 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

4.1 Questão do estudo

O objetivo do presente relatório é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de cirurgia antiglaucomatosa via angular com implante de drenagem *iStent® Trabecular Micro-Bypass* no tratamento GPAA.

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 4).

Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos com GPAA que necessitam de redução da PIO ou que se beneficiariam da diminuição no número de medicamentos utilizados para glaucoma.
I - Intervenção	Cirurgia antiglaucomatosa via angular com implante de drenagem <i>iStent® Trabecular Micro-Bypass</i> associado à cirurgia de catarata (facoemulsificação).
C – Comparação	Medicamentos tópicos para o tratamento do glaucoma associado à cirurgia de catarata (facoemulsificação).
O – Desfechos	Avaliação clínica: sem restrição. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
Desenho de Estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas.

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

Pergunta: O uso da cirurgia antiglaucomatosa via angular com implante de drenagem *iStent® Trabecular Micro-Bypass* associado à cirurgia de catarata (facoemulsificação), no tratamento de pacientes adultos com GPAA que necessitam de redução da PIO ou que se beneficiariam da diminuição no número de medicamentos utilizados para glaucoma é eficaz, seguro e custo-efetivo?

4.1.1 Intervenção

Cirurgia antiglaucomatosa via angular com implante de drenagem *iStent® Trabecular Micro-Bypass* associado à cirurgia de catarata (facoemulsificação).

4.1.2 População

Pacientes adultos com GPAA que necessitam de redução da PIO ou que se beneficiariam da diminuição no número de medicamentos utilizados para glaucoma.

4.1.3 Comparação

Medicamentos tópicos associado à cirurgia de catarata (facoemulsificação).

O uso de medicamentos tópicos foi considerado, uma vez que mesmo não reembolsados pela ANS os pacientes podem adquirir estes agentes e consequentemente apresentar o benefício clínico a partir de sua utilização.

4.2 Estratégia de busca

4.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECRs), estudos observacionais e avaliações econômicas que avaliaram o uso da cirurgia antiglaucomatosa via angular com implante de drenagem *iStent® Trabecular Micro-Bypass* associado à cirurgia de catarata (facoemulsificação) no tratamento de pacientes adultos com GPAA que necessitam de redução da PIO ou que se beneficiariam da diminuição no número de medicamentos utilizados para glaucoma. As buscas eletrônicas foram realizadas até fevereiro de 2019 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 1).

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

4.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 5). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais (Tabela 6).

Tabela 5. 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 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")	("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 ((health?care 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 pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))
LILACS	("Glaucoma, Open-Angle" OR "Glaucoma de Ángulo Abierto" OR "Glaucoma de Ângulo Aberto")	("iStent" OR "trabecular micro- bypass stent system")	(tw:((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 "Datos de Custo-

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Sociedade Brasileira de Glaucoma.

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 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")

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 6. 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: 65 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 ((health?care 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 pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))

Resultados: 7 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

(tw:(("Glaucoma, Open-Angle" OR "Glaucoma de Ângulo Aberto" OR "Glaucoma de Ângulo Aberto") AND ("iStent" OR "trabecular micro-bypass stent system"))) AND (tw:((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 Custos 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 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: 2 títulos.

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

4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ECRs, estudos observacionais, séries de casos e avaliações econômicas;
- Envolvendo pacientes que realizaram cirurgia antiglaucomatosa via angular com implante de drenagem *iStent® Trabecular Micro-Bypass*, associados à cirurgia de catarata (facoemulsificação) no tratamento de pacientes adultos com GPAA;
- Comparação direta ou indireta com medicamentos tópicos associados à cirurgia de catarata (facoemulsificação), sem restrição de desfechos, incluindo avaliações de eficácia, segurança e econômicas.

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

4.4 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.

4.4.1 Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (58), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

4.4.2 Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (58), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito abaixo:

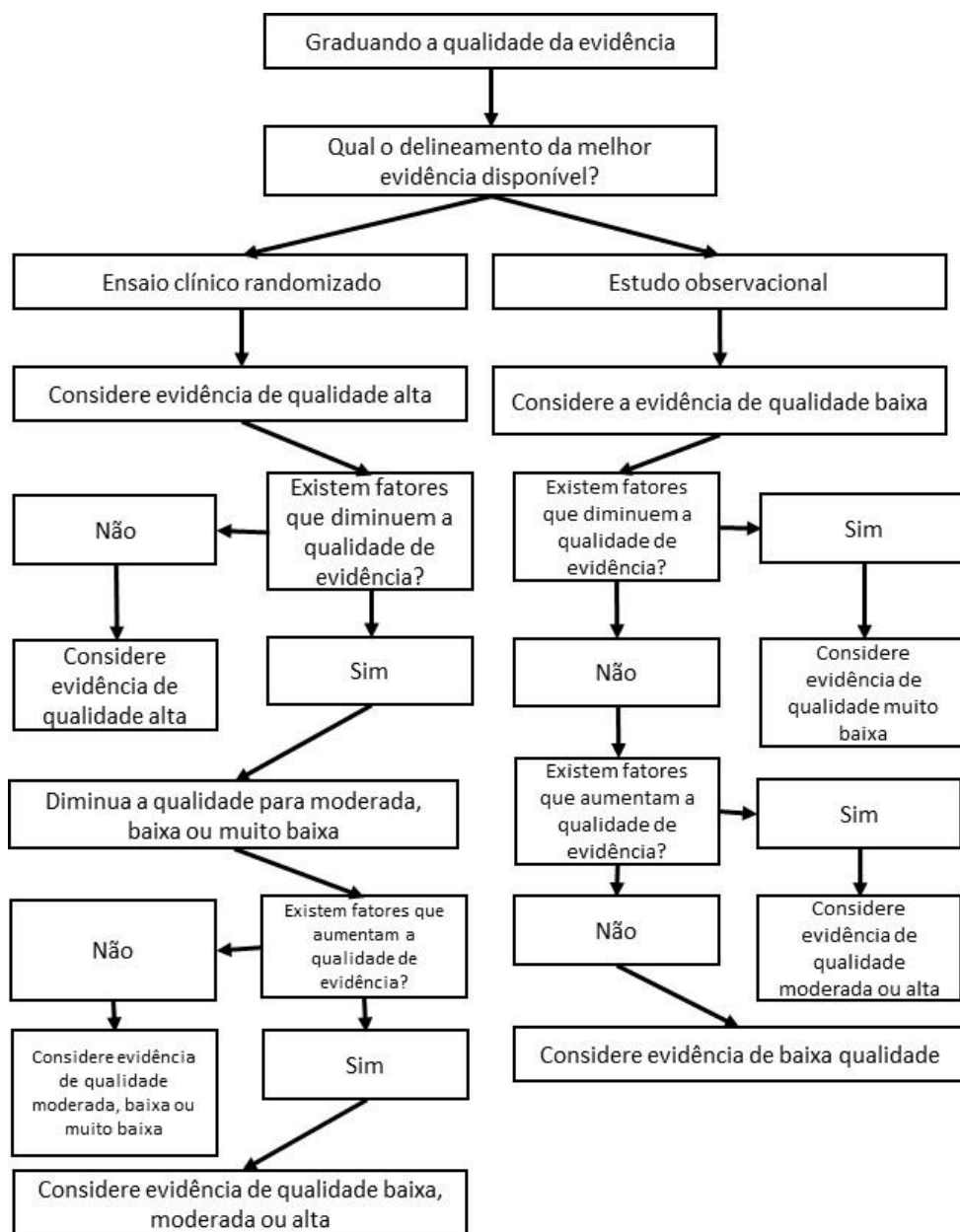


Figura 7. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014.

(58)

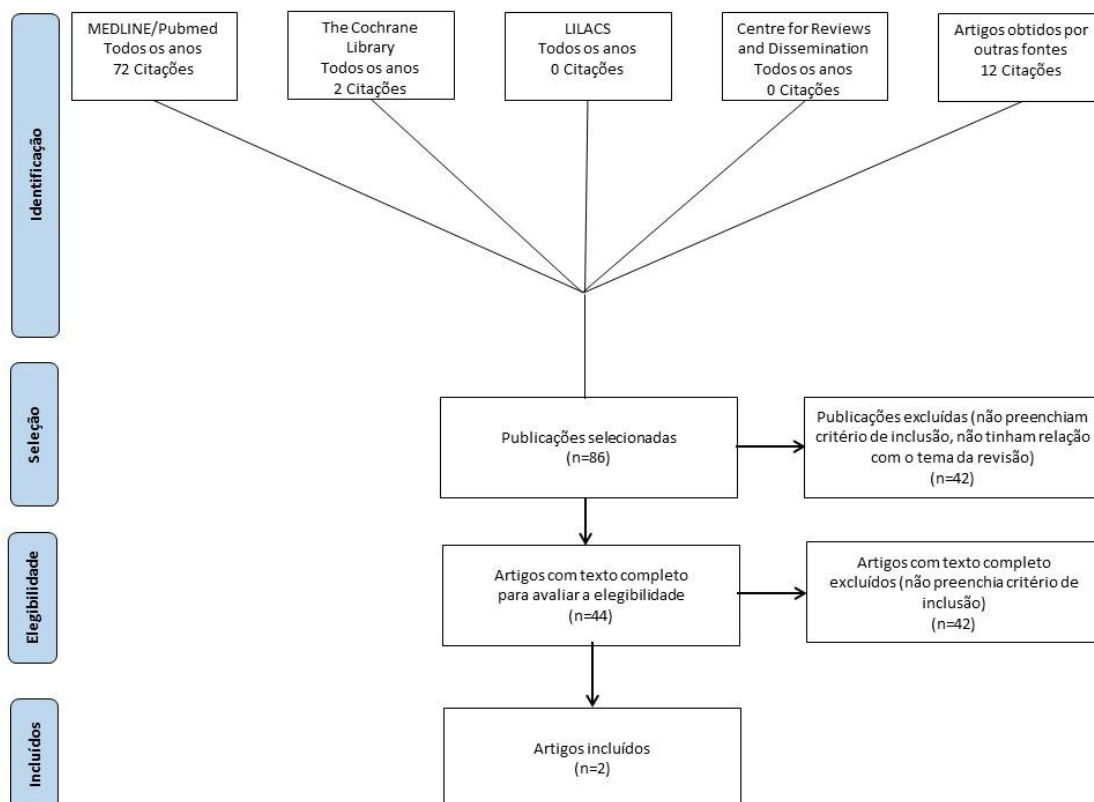
4.5 Resultados da busca realizada

4.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 86 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 44 estudos para leitura na íntegra. Desses, 2 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 8; Tabela 7).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. O resumo do estudo está apresentado na Tabela 10, com suas respectivas classificações para o nível de evidência e grau de recomendação (Anexo 2).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 3.



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

Figura 8. Fluxograma de seleção de estudos.

Tabela 7. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autores	Publicação	Ano	Referência
Fea et al.	<i>Journal of Cataract & Refractive Surgery</i>	2010	(59)
Fea et al.	<i>Journal of Ophthalmology</i>	2015	(60)

4.5.2 Descrição dos estudos selecionados

Fea 2010

Fea et al., 2010 (59), conduziram um ECR aberto, que teve por objetivo comparar a eficácia do *iStent® Trabecular Micro-Bypass* associado à facoemulsificação *versus* facoemulsificação em pacientes com GPAA.

Como critérios de inclusão foram considerados: diagnóstico prévio de GPAA com PIO > 18 mmHg em três visitas independentes, com uso de pelo menos um medicamento hipotensor ocular, e BCVA pré-operatória não superior a 0,6 (20/80). Os critérios de exclusão foram: diagnóstico de outros tipos de glaucoma (classificação Scheie <2), presença de características da córnea que impossibilitem a visualização do ângulo de drenagem por gonioscopia, realização prévia de cirurgias oculares (incluindo trabeculectomias), entre outros.

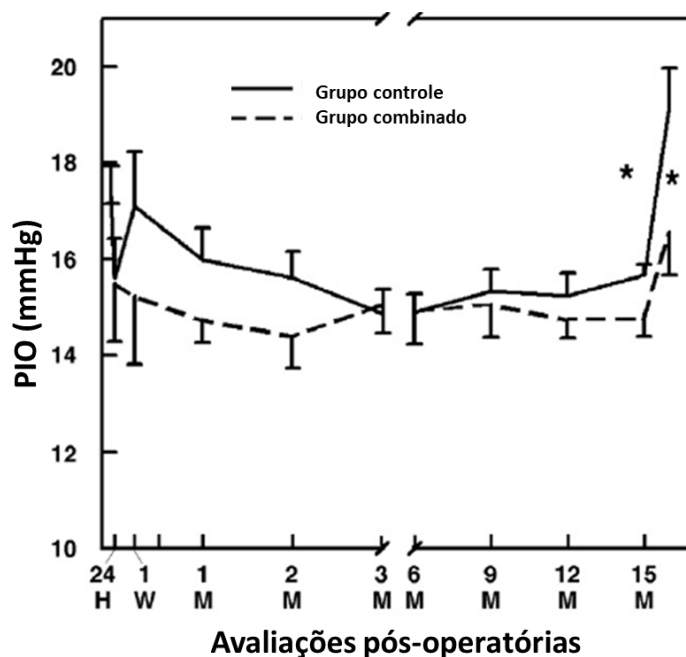
Os pacientes elegíveis foram randomizados na razão de 2:1 para a implantação de *iStent® Trabecular Micro-Bypass* associado à facoemulsificação com implantação LIOs (grupo combinado) *versus* facoemulsificação com implantação de LIOs (grupo controle). Os pacientes foram instruídos a descontinuar todos os medicamentos para glaucoma após a cirurgia¹.

As visitas de seguimento foram realizadas em 24 horas, 1 semana e após 1, 2, 3, 6, 9, 12 e 15 meses e, após esse período, os pacientes foram instruídos a descontinuarem com os medicamentos previamente utilizados para glaucoma, sendo a avaliação final “não medicada” após um mês (análise *washout*). O desfecho primário foi a PIO aferido pela tonometria de Goldmann. Os desfechos secundários foram o número e o tipo de medicamentos para glaucoma utilizados no pré e no pós-operatório.

¹ Em caso de necessidade de utilização de agentes hipotensores oculares após a cirurgia, os investigadores foram mascarados à alocação do tratamento ao medir a PIO, ou ao determinar quando ou se é necessário adicionar o tratamento medicamentoso.

Foram incluídos 36 pacientes no estudo (n=24 no grupo controle e n=12 no grupo combinado). Houve perda de seguimento de três pacientes do grupo controle, totalizando 33 pacientes ao final do estudo.

Em 15 meses de pós-operatório, a média da PIO no grupo combinado foi de $14,8 \pm 1,2$ mmHg, a qual foi significativamente menor do que a média observada para o grupo controle ($15,7 \pm 1,1$ mmHg; $p=0,031$) (Figura 9). A média da redução em relação ao *baseline* foi numericamente maior no grupo combinado na comparação *versus* o grupo controle ($3,2 \pm 3,0$ mmHg *versus* $1,6 \pm 3,2$ mmHg no grupo controle, respectivamente; $p=0,177$).



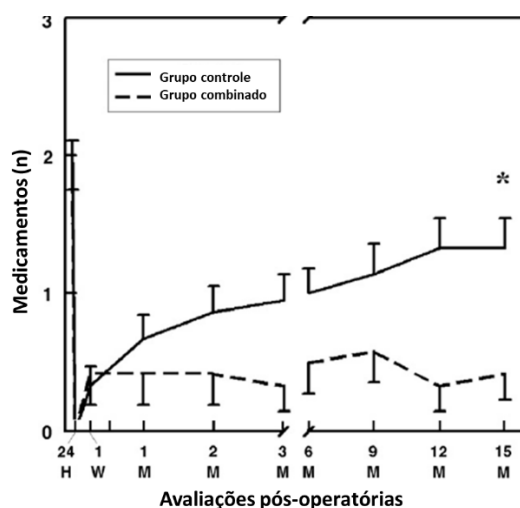
PIO: pressão intraocular; mmHg: milímetros de mercúrio; H: hora; M: mês; W: semana. Os asteriscos representam resultados estatisticamente significativos.

Figura 9. Valor médio da PIO \pm desvio padrão. O valor da PIO em 16 meses é o correspondente ao de um mês após a descontinuação com medicamentos hipotensores oculares. Fea, 2010. (59)

Após o período de *washout* dos medicamentos hipotensores para glaucoma, 16 meses após o procedimento cirúrgico, o valor médio da PIO no grupo combinado foi significativamente inferior ao observado no grupo controle ($16,6 \pm 3,1$ mmHg *versus* $19,2 \pm 3,5$ mmHg no grupo controle; $p=0,042$).

Em relação ao número de medicamentos hipotensores para glaucoma, os valores médios no

baseline foram de $1,9 \pm 0,7$ no grupo controle e de $2,0 \pm 0,9$ no grupo combinado. Em 15 meses, o número médio de medicamentos hipotensores oculares utilizados no grupo controle foi de $1,3 \pm 1,0$ versus $0,4 \pm 0,7$ no grupo combinado ($p=0,007$) (Figura 10). Adicionalmente, 24% versus 67% dos pacientes dos grupos controle e combinado, respectivamente, não necessitaram do uso de medicamentos hipotensores para o controle da PIO ($p=0,027$).



H: hora; M: mês; W: semana. Os asteriscos representam resultados estatisticamente significativos.

Figura 10. Número médio de medicamentos \pm desvio padrão. Fea, 2010. (59)

Em relação ao perfil de segurança, não foram reportados EAs relacionados à implantação de *iStent® Trabecular Micro-Bypass*. Dois pacientes tiveram seus *stents* mal posicionados, sendo que um deles necessitou de medicamentos hipotensores adicionais para controlar a PIO.

Os autores concluíram que a implantação de *iStent® Trabecular Micro-Bypass* associado à facoemulsificação foi considerado mais eficaz do que a facoemulsificação como um procedimento isolado no controle da PIO e na diminuição do número de medicamentos hipotensores utilizados por estes pacientes.

Fea 2015

Fea *et al.*, 2015 (60), conduziram um estudo com o objetivo de reportar os resultados em longo prazo (4 anos) do estudo conduzido por Fea *et al.*, 2010. (59)

Os pacientes foram contatados após aproximadamente quatro anos, e 24 pacientes (n=10 no grupo combinado e n=14 do grupo controle) dos 36 participantes iniciais consentiram em continuar o seguimento do estudo. Os pacientes foram submetidos a uma avaliação inicial, na qual eles foram instruídos a descontinuar o uso dos medicamentos hipotensores oculares e retornar após um mês para uma avaliação (análise *washout*).

A análise de eficácia consistiu em todos os dados em longo prazo disponíveis para PIO medicada, utilização de medicamentos hipotensores oculares e valores de PIO pós-*washout*.

Em relação às razões de descontinuação, houve perda de seguimento e uma recusa em realizar o *washout* no grupo combinado, além de cinco óbitos, quatro perdas de seguimento e uma impossibilidade de visitar o local do estudo no grupo controle.

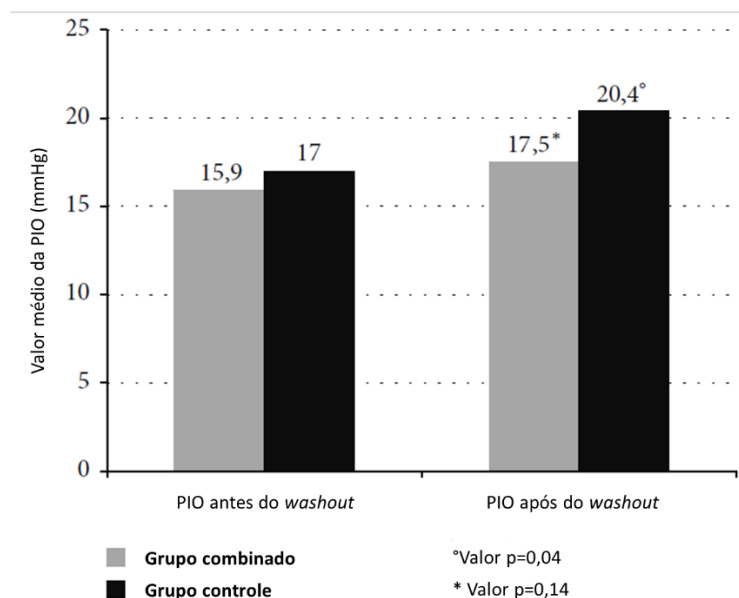
Em 12 meses de pós-operatório, o valor médio da PIO no grupo combinado foi de $14,7 \pm 1,3$ mmHg *versus* $15,6 \pm 1,1$ mmHg no grupo controle. Na visita de 12 meses após *washout*, o valor médio da PIO no grupo combinado foi de $16,1 \pm 2$ mmHg *versus* $18,4 \pm 3,1$ mmHg no grupo controle ($p=0,05$) (Tabela 8).

Em longo prazo (48 meses), antes da realização do *washout*, o valor médio da PIO no grupo combinado foi de $15,9 \pm 2,3$ mmHg *versus* $17 \pm 2,5$ mmHg no grupo controle, sendo a diferença entre os grupos não significativa. Após o *washout*, o valor médio da PIO no grupo combinado foi de $17,5 \pm 2,3$ mmHg *versus* $20,4 \pm 3,2$ mmHg no grupo controle (Tabela 8; Figura 11). Não foi observada diferença significativa entre os valores da PIO antes e depois do *washout* para o grupo combinado ($p=0,14$), entretanto foi observada diferença significativa para o grupo controle ($p=0,04$) (Figura 11). Na visita de longo prazo após o *washout* foi observada uma diferença significativa de 14,2% entre os grupos de tratamento para a diminuição dos valores médios da PIO ($p=0,02$).

Tabela 8. Valores médios de pressão intraocular (PIO) em mmHg, por visita. Fea, 2015. (60)

	<i>Baseline</i>	12 meses	12 meses wo	48 meses	48 meses wo
Grupo combinado (DP)	17,8 (2,7)	14,7 (1,3)	16,1 (2)	15,9 (2,3)	17,5 (2,3)
Grupo controle (DP)	16,7 (3)	15,6 (1,1)	18,4 (3,1)	17 (2,5)	20,4 (3,2)

DP: desvio padrão; wo: *washout*.



mmHg: milímetros de mercúrio; PIO: pressão intraocular.

Figura 11. Média da pressão intraocular no seguimento em longo prazo, antes e depois do washout de medicamentos hipotensores oculares. Fea, 2015. (60)

Em relação ao número médio de medicamentos hipotensores utilizados, os valores observados no *baseline* foram de $1,9 \pm 0,9$ no grupo combinado e de $1,8 \pm 0,7$ no grupo controle (diferença não significativa). Em 12 meses, tais valores foram de $0,4 \pm 0,7$ no grupo combinado e 1 ± 1 no grupo controle, representando diferenças significativas em relação aos valores do *baseline* (grupo combinado: $p=0,003$; grupo controle: $p=0,01$). Similarmente, em longo prazo, ambos os grupos de tratamento apresentaram diferenças significativas no número médio de medicamentos hipotensores utilizados, em relação ao *baseline*: $0,5 \pm 0,8$ no grupo combinado ($p=0,005$ em relação ao *baseline*) e $0,9 \pm 1$ no grupo controle ($p=0,01$ em relação ao *baseline*). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento em nenhuma visita realizada.

Em relação ao perfil de segurança, não foram reportados EAs relacionados à implantação do *stent* após 48 meses de seguimento. A PIO foi bem controlada em ambos os grupos durante todo o seguimento, não sendo necessárias intervenções cirúrgicas secundárias.

Os autores concluíram que a implantação de *iStent® Trabecular Micro-Bypass* em associação à facoemulsificação foi capaz de manter os níveis de PIO após 48 meses de seguimento, enquanto a facoemulsificação como procedimento isolado demonstrou perda de eficácia ao longo do tempo. Ambos os tratamentos reduziram o número de medicamentos hipotensores que foram prescritos aos pacientes.

4.5.3 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na tabela abaixo:

Tabela 9. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Valor médio da PIO	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Número de medicamentos hipotensores utilizados	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

PIO: pressão intraocular.

Tabela 10. Estudos incluídos para análise.

Autor, data	Fea, 2010 (59)	Fea, 2015 (60)
País onde estudo foi realizado	Itália.	Idem Fea, 2010. (59)
Desenho	Ensaio clínico randomizado e aberto.	Idem Fea, 2010. (59)
População	Pacientes com GPAA.	Idem Fea, 2010. (59)
Intervenção e comparadores	<i>iStent</i> ® associado à facoemulsificação com implantação de LIOs <i>versus</i> facoemulsificação com implantação de LIOs.	Idem Fea, 2010. (59)
Desfechos	<p>Primário: valor médio da PIO após 15 meses e 16 meses.</p> <p>Secundários: número de medicamentos utilizados no pré e pós-operatório.</p> <ul style="list-style-type: none"> 36 pacientes foram incluídos (n=24 no grupo controle e n=12 no grupo combinado) <ul style="list-style-type: none"> 33 finalizaram o estudo. <p>Eficácia</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Valor médio da PIO:</u> <p>Em 15 meses: 14,8 ± 1,2 mmHg no grupo combinado <i>versus</i> 15,7 ± 1,1 mmHg no grupo controle (p=0,031);</p> <p>Em 16 meses (pós-<i>washout</i>): 16,6 ± 3,1 mmHg no grupo combinado <i>versus</i> 19,2 ± 3,5 mmHg no grupo controle (p=0,042);</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Número de medicamentos para glaucoma utilizados:</u> <p>No <i>baseline</i>: 2,0 ± 0,9 no grupo combinado <i>versus</i> 1,9 ± 0,7 no grupo controle;</p> <p>Em 15 meses: 1,3 ± 1,0 no grupo controle <i>versus</i> 0,4 ± 0,7 no grupo combinado; p=0,007.</p>	<p>Primário: valor médio da PIO ao longo de 48 meses.</p> <p>Secundário: número de medicamentos utilizados ao longo de 48 meses.</p> <ul style="list-style-type: none"> 24 (n=10 no grupo combinado e n=14 do grupo controle) dos 36 participantes consentiram em continuar o seguimento do estudo. <p>Eficácia</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Valor médio da PIO:</u> <p><u>Em 12 meses:</u> 14,7 ± 1,3 mmHg no grupo combinado <i>versus</i> 15,6 ± 1,1 mmHg no grupo controle;</p> <p><u>Em 12 meses após o <i>washout</i>:</u> 16,1 ± 2 mmHg no grupo combinado <i>versus</i> 18,4 ± 3,1 mmHg no grupo controle (p=0,05);</p> <p><u>Em 48 meses:</u> 15,9 ± 2,3 mmHg no grupo combinado <i>versus</i> 17 ± 2,5 mmHg no grupo controle;</p> <p><u>Em 48 meses após o <i>washout</i>:</u> 17,5 ± 2,3 mmHg no grupo combinado <i>versus</i> 20,4 ± 3,2 mmHg no grupo controle;</p>
Resultados		

Autor, data	Fea, 2010 (59)	Fea, 2015 (60)
	<p>Em 15 meses: 67% do grupo combinado <i>versus</i> 24% do grupo controle não necessitaram de medicamentos hipotensores para o controle da PIO; $p=0,027$.</p> <p><u>Segurança</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Não foram reportados EAs relacionados ao stent. Dois pacientes tiveram stents mal posicionados; um deles necessitou de medicamentos hipotensores adicionais para controlar a PIO. 	<ul style="list-style-type: none"> Em 48 meses, sem diferença significativa entre os valores de PIO antes e depois do <i>washout</i> para o grupo combinado ($p=0,14$); diferença significativa no grupo controle ($p=0,04$). <u>Número de medicamentos para glaucoma utilizados:</u> <u>No <i>baseline</i>:</u> $1,9 \pm 0,9$ no grupo combinado <i>versus</i> $1,8 \pm 0,7$ no grupo controle; diferença não significativa. <u>Grupo combinado:</u> $1,0,4 \pm 0,7$ em 12 meses ($p=0,003$ <i>versus baseline</i>) e $0,5 \pm 0,8$ em 48 meses ($p=0,005$ <i>versus baseline</i>); <u>Grupo controle:</u> 1 ± 1 em 12 meses ($p=0,01$ <i>versus baseline</i>); $0,9 \pm 1$ em 48 meses ($p=0,01$ <i>versus baseline</i>); <p>Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento em nenhuma visita realizada.</p> <p><u>Segurança em 48 meses</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Não foram reportados EAs relacionados ao <i>stent</i>. A PIO foi bem controlada em ambos os grupos, não sendo necessárias intervenções cirúrgicas secundárias.
Limitações	Tamanho amostral reduzido, o que dificulta generalizações; ausência de contagem de células endoteliais, normalmente presentes em menor número nestes pacientes.	Tamanho amostral reduzido; após 12 meses, os pacientes voltaram a ser tratados com seus respectivos oftalmologistas, desta forma os medicamentos utilizados não foram prescritos com base em um protocolo padrão (viés que possivelmente interferiu na significância dos resultados de número de medicamentos).
Nível de evidência/ Grau de recomendação	2B/B	2B/B

GPAA: glaucoma primário de ângulo aberto; LIOs: lentes intraoculares; PIO: pressão intraocular; mmHg: milímetros de mercúrio; BCVA: melhor acuidade visual corrigida.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Sociedade Brasileira de Glaucoma.

4.6 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 glaucoma de ângulo aberto), ou provenientes de mídias não recomendadas. Tais estudos são considerados apenas como fonte de informação adicional.

ESTUDOS CLÍNICOS

Samuelson 2011

Samuelson *et al.*, 2011 (61), desenvolveram um estudo randomizado, prospectivo, controlado, multicêntrico e aberto com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de *iStent® Trabecular Micro-Bypass* combinado à cirurgia de catarata em pacientes com GAA leve a moderado.

Os pacientes foram randomizados para o uso do *stent* em combinação com a cirurgia de catarata (grupo de tratamento) ou apenas para a cirurgia de catarata (grupo controle).

Como desfecho primário avaliou-se a proporção de pacientes com PIO ≤ 21 mmHg sem medicamentos hipotensores em um ano pós-operatório. Como desfecho secundário avaliou-se a proporção de pacientes com redução $\geq 20\%$ na PIO em relação ao *baseline*, sem o uso de medicamentos. Parâmetros de segurança também foram avaliados.

Foram incluídos 240 olhos (população por intenção de tratar [ITT]). Dos 117 pacientes randomizados para o grupo tratamento, 111 foram submetidos à cirurgia de catarata com implantação de *iStent*, e desses, 106 completaram os 12 meses de acompanhamento. Dos 123 randomizados para o grupo controle, 117 foram submetidos à cirurgia, e desses, 112 completaram os 12 meses de acompanhamento.

Com relação a eficácia, a proporção de pacientes que alcançaram uma PIO ≤ 21 mmHg sem medicamentos hipotensores em 12 meses (ITT, *last-observation-carried-forward*) foi melhor clinicamente e de forma estatisticamente significativa no grupo de tratamento (72% [IC 90%: 65 a 79]) do que no grupo controle (50% [IC 90%: 43 a 58]; $p < 0,001$).

A proporção de pacientes que alcançaram uma redução da PIO $\geq 20\%$ sem o uso de medicamentos hipotensores em 12 meses também foi significativamente e clinicamente melhor

para o grupo tratamento (66% [IC 90%: 59 a 73]) do para o grupo controle (48% [IC 90%: 41 a 55]; $p=0,003$).

A avaliação do uso de medicamentos ao longo do tempo indicou que o uso de hipotensores oculares foi iniciado posteriormente no período pós-operatório e por uma menor proporção de pacientes no grupo de tratamento do que no grupo controle. Adicionalmente, a análise de Kaplan-Meier indicou uma redução significativa na introdução de medicamentos para o grupo tratamento *versus* o grupo controle ($p<0,001$). No mês 12, apenas 15% dos pacientes estavam recebendo medicamentos no grupo tratamento *versus* 35% no grupo controle ($p=0,001$).

Com relação à segurança, os achados oftalmológicos no período pós-operatório imediato incluíram eventos transitórios esperados após cirurgia de catarata, como edema de córnea, dobras/estrias, inflamação e desconforto, por exemplo, além de um caso de hipotonia transitória.

Os EAs mais frequentes foram similares entre os grupos. Obstrução do *stent* foi reportada em 4% dos pacientes no braço tratamento, e irite em 1% (*versus* 5% no grupo controle). Apenas um EA em cada grupo foi considerado grave pelo investigador, e paracentese para PIO elevada foi similar entre os grupos.

No período pós-operatório recente, intervenções cirúrgicas secundárias relacionadas ao *stent* foram reportadas em cinco pacientes (três com reposicionamento, uma remoção e substituição e uma iridoplastia com laser). No grupo controle, dois indivíduos foram submetidos a trabeculoplastias a *laser*, um paciente foi submetido a esclerectomia profunda e esclerotomia a *laser*, um paciente foi submetido a vitrectomia e um indivíduo foi submetido a três procedimentos separados (ressutura, pupiloplastia, remoção e substituição de LIO).

A maioria dos pacientes em ambos os grupos apresentaram melhora do BCVA pré-operatório e mantiveram essa melhora ao longo do período de estudo.

O estudo conclui que o uso do *iStent* em pacientes submetidos à cirurgia de catarata levou a melhoras clínicas e significativas, com redução da PIO e do uso de medicamentos hipotensores, em comparação à realização apenas da cirurgia de catarata, com um perfil de segurança satisfatório.

Craven 2012

Craven *et al.*, 2012 (62), reportaram os resultados em 24 meses do estudo conduzido por Samuelson *et al.*, 2011. (61)

Na análise ITT, em 24 meses, foi observada uma proporção significativamente maior de pacientes com PIO ≤ 21 mmHg sem o uso de medicamentos hipotensores no grupo tratamento (61%; IC 90%: 54 a 69) do que no grupo controle (50%; IC 90%: 42 a 57; $p=0,036$). A proporção de pacientes com diminuição de $\geq 20\%$ da PIO sem o uso de medicamentos hipotensores favoreceu o grupo tratamento (53% [IC 90%: 45 a 60] *versus* 44% [IC 90%: 37 a 51] no grupo controle), não sendo observada diferença significativa ($p=0,09$).

Considerando a coorte de consistência (todos os olhos com dados de PIO e de uso de medicamentos em 12 e 24 meses, que não necessitaram de intervenções cirúrgicas secundárias), em 12 meses, o valor médio da PIO no grupo tratamento foi de $17,0 \pm 2,8$ mmHg, sendo que os participantes utilizavam em média $0,2 \pm 0,6$ medicamentos, enquanto no grupo controle o valor médio da PIO foi de $17,0 \pm 3,1$ mmHg, com uso médio de $0,4 \pm 0,7$ medicamentos. O número médio dos medicamentos utilizados no grupo tratamento foi considerado significativamente menor ($p=0,011$).

Em 24 meses, o valor médio da PIO no grupo de tratamento foi de $17,1 \pm 2,9$ mmHg, sendo que os participantes utilizavam em média $0,3 \pm 0,6$ medicamentos, enquanto no grupo controle o valor médio da PIO foi de $17,8 \pm 3,3$ mmHg, com uso médio de $0,5 \pm 0,7$ medicamentos. A média do número de medicamentos utilizados permaneceu baixa no grupo *stent*, apesar da diferença não ter sido significativa.

Em relação ao perfil de segurança, a maioria dos pacientes apresentou melhora da CDVA em dois anos de pós-operatório, sendo observada acuidade visual de 20/40 ou melhor em 94% e 90% dos olhos dos grupos tratamento e controle, respectivamente, comparado com os valores observados no pré-operatório (45% e 44%, respectivamente). Os escores de desvio médio observados nos grupos tratamento e controle foram de $-3,22 \pm 3,01$ dB e $-3,16 \pm 3,66$ dB em 24 meses, respectivamente, sem diferenças significativas entre os grupos. Em geral, a espessura média da córnea permaneceu inalterada em ambos os grupos. Cerca de 4,3% e 5,1% dos olhos dos grupos tratamento e controle, respectivamente, necessitaram de intervenções cirúrgicas secundárias. Os EAs pós-operatórios reportados nos grupos de tratamento estão descritos na Tabela 11.

Tabela 11. Complicações oculares pós-operatórias frequentemente reportadas (≥3%) na população de segurança ao longo de 24 meses. Craven, 2012. (62)

Achados/Complicações, n (%)	Grupo tratamento (n=116)	Grupo controle (n=117)
Evento pós-operatório precoce*	20 (17,2)	22 (18,8)
Opacificação da cápsula posterior	7 (6,0)	12 (10,3)
PIO elevada	5 (4,3)	8 (6,8)
PIO elevada - outro	4 (3,4)	5 (4,3)
PIO elevada necessitando de tratamentos com medicamentos orais ou intravenosos, ou intervenções cirúrgicas	1 (0,9)	3 (2,6)
Obstrução do <i>stent</i>	5 (4,3)	NA
Distúrbio de visão ou visão embaçada	4 (3,4)	8 (6,8)
Mau posicionamento do <i>stent</i>	3 (2,6)	NA
Irite	1 (0,9)	6 (5,1)
Irritação conjuntival devido a medicamentos anti-hipertensivos	1 (0,9)	3 (2,6)
Hemorragia no disco óptico	1 (0,9)	3 (2,6)

* inclui edema da córnea, células na câmara anterior, abrasão de córnea, desconforto, hemorragia subconjuntival, visão embaçada, e presença de flutuadores conforme antecipado no período inicial após a cirurgia de catarata; PIO: pressão intraocular; NA: não aplicável.

Os autores concluíram que o uso combinado de *iStent® Trabecular Micro-Bypass* com cirurgia de catarata proporcionou controle da PIO sem o uso de medicamentos hipotensores ao longo de 24 meses de pós-operatório, quando comparado com a cirurgia de catarata. Adicionalmente, ambos os grupos apresentaram perfil de segurança em longo prazo similares.

Ferguson 2016

Ferguson *et al.*, (63), conduziram um estudo retrospectivo de series de casos consecutivos, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da implantação de um *iStent® Trabecular Micro-Bypass*, associado à cirurgia de catarata, em pacientes com GAA.

Foram incluídos pacientes com GAA (GPAA, glaucoma normotenso e hipertensão ocular). Nenhum caso foi excluído. A série foi composta por 350 olhos com GAA e catarata. Os dados foram coletados no pré-operatório e pós-operatório no dia 1, semana 1 e nos meses 1, 3, 6, 12, 18 e 24.

O desfecho primário consistiu no estudo da PIO por meio da tonometria de aplanção de Goldmann, enquanto o desfecho secundário consistiu no número de medicamentos anti-hipertensivos. Os desfechos de acuidade visual também foram coletados e avaliados. Visando avaliar o perfil de segurança do procedimento, foram analisados os desfechos de necessidade de procedimentos cirúrgicos adicionais e incidência de picos de PIO ≥ 15 mmHg, em qualquer momento de avaliação no pós-operatório.

A média da PIO pré-operatória foi de $19,13 \pm 6,34$ mmHg e, em dois anos de pós-operatório, a média da PIO foi de $15,17 \pm 3,53$ mmHg ($p < 0,0001$) (Figura 12). Por sua vez, o número médio de medicamentos para glaucoma foi $1,19 \pm 1,00$ no pré-operatório e $0,61 \pm 0,96$ em dois anos de pós-operatório, representando uma redução de 49% ($p < 0,0001$) (Figura 13). Adicionalmente, em dois anos de pós-operatório, 63% dos pacientes encontravam-se livres do uso de medicamentos anti-hipertensivos.

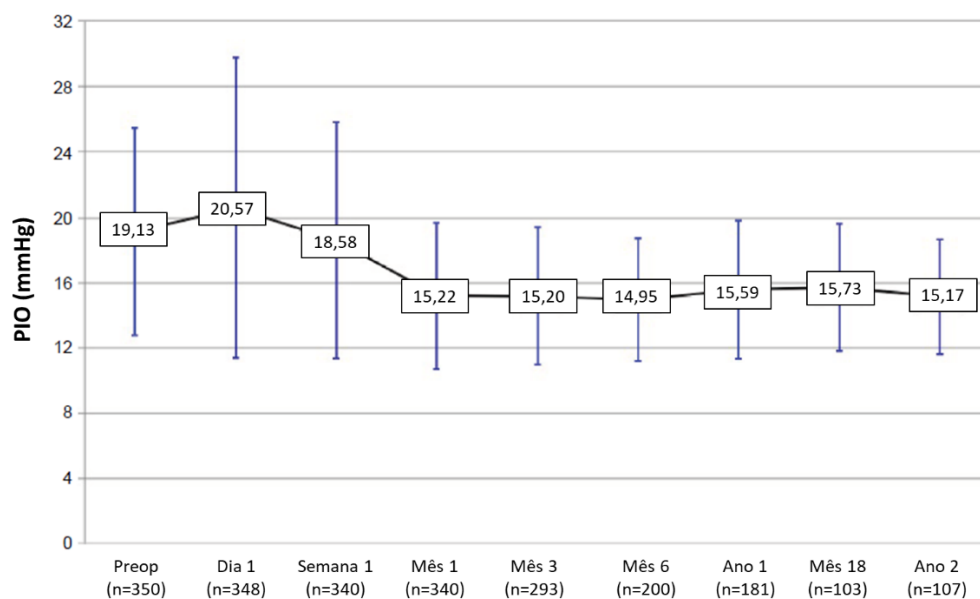


Figura 12. Média (desvio-padrão) da PIO em cada momento de avaliação. Ferguson, 2016. (63)

PIO: pressão intraocular; Preop: pré-operatório. As barras correspondem ao desvio-padrão.

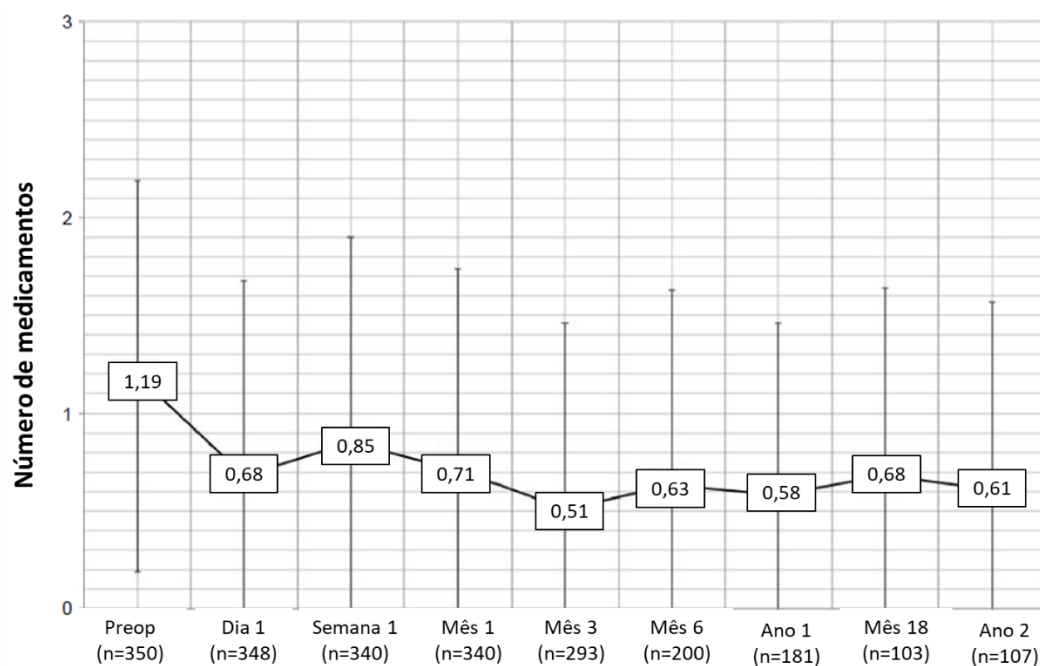


Figura 13. Média do número de medicamentos de glaucoma em cada momento de avaliação, do baseline até 24 meses de pós-operatório. Ferguson, 2016. (63)

Preop: pré-operatório. As barras correspondem ao desvio-padrão.

Em relação ao perfil de segurança, 12,4% dos pacientes apresentaram um pico da PIO ≥ 15 em algum momento do pós-operatório e todos responderam à terapia tópica. Dos 350 olhos acompanhados e avaliados, dois necessitaram de cirurgia adicional de *tube shunt*. Outros três olhos foram submetidos a procedimentos cirúrgicos secundários (todos endociclotocoagulação).

Os autores concluíram que a inserção de *iStent® Trabecular Micro-Bypass* associado à cirurgia de catarata reduziu, de forma efetiva, a PIO em pacientes com GAA. O uso de medicamentos também foi significativamente reduzido no pós-operatório. Por sua vez, o perfil de segurança apresentou-se de forma favorável, com uma baixa taxa de picos de PIO e apenas dois olhos com necessidade de realização de procedimentos cirúrgicos adicionais.

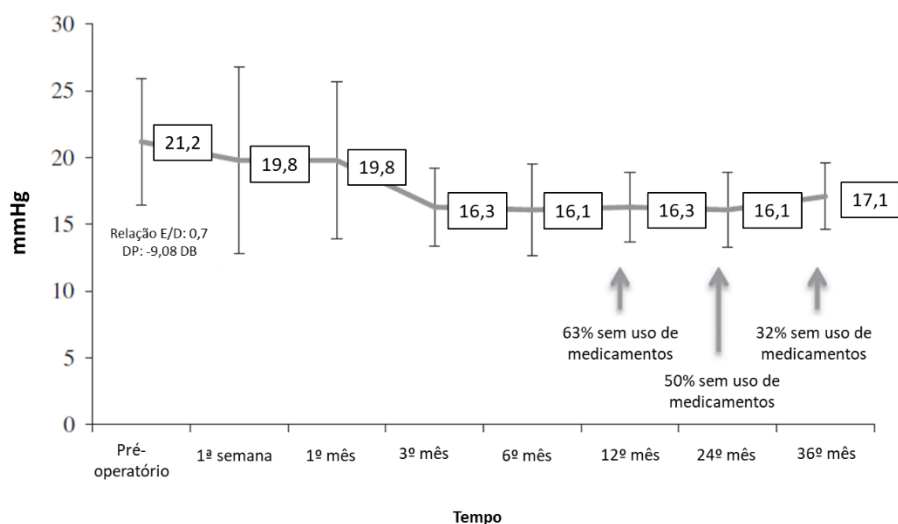
Tan 2016

Tan *et al.*, 2016 (64), conduziram um estudo de série de casos prospectivo, não controlado e intervencional, denominado *Manchester iStent study*, que teve por objetivo avaliar a segurança, eficácia e custo da implantação de um *iStent® Trabecular Micro-Bypass* associado à facoemulsificação em pacientes com GAA (primário, pseudoesfoliativo e recessão angular), em três anos de seguimento.

Os desfechos primários consistiram na redução da PIO e do número de medicamentos para glaucoma (*glaucoma drops*) utilizados em 1, 2 e 3 anos de pós-operatório.

Foram incluídos 41 pacientes (73,1% com GPAA). Nove pacientes foram previamente submetidos à fototrabeculoplastia e dois à iridotomia. Cerca de 88% (n=36) pacientes completaram os três anos de seguimento, sendo que dois pacientes (5%) descontinuaram para serem submetidos à trabeculectomia após dois anos devido ao controle subótimo da PIO.

O valor médio da PIO no pré-operatório foi de $21,2 \pm 4,7$ mmHg, com os pacientes utilizando em média $2,1 \pm 1,0$ medicamentos. Em um ano de pós-operatório, tais valores foram de $15,9 \pm 2,6$ mmHg com o uso de $0,5 \pm 0,8$ medicações. Em dois anos de pós-operatório, o valor médio de PIO foi de $16,1 \pm 2,9$ mmHg com o uso de $1,0 \pm 1,1$ medicação e, em três anos, de $17,1 \pm 2,4$ mmHg ($p < 0,001$) com o uso de $1,3 \pm 1,2$ medicação ($p < 0,001$). Em um, dois e três anos de pós-operatório, cerca de 63%, 50% e 32% dos pacientes não necessitavam do uso de medicamentos hipotensores oculares para o controle da PIO (Figura 14; Figura 15).



mmHg: milímetros de mercúrio; E/D: escavação/disco; DP: desvio padrão. As barras representam desvio-padrão.

Figura 14. Valor médio de PIO (\pm desvio padrão) ao longo de três anos de seguimento, com a porcentagem de pacientes que não necessitavam do uso de medicamentos anti-hipertensivos oculares. Tan, 2016. (64)

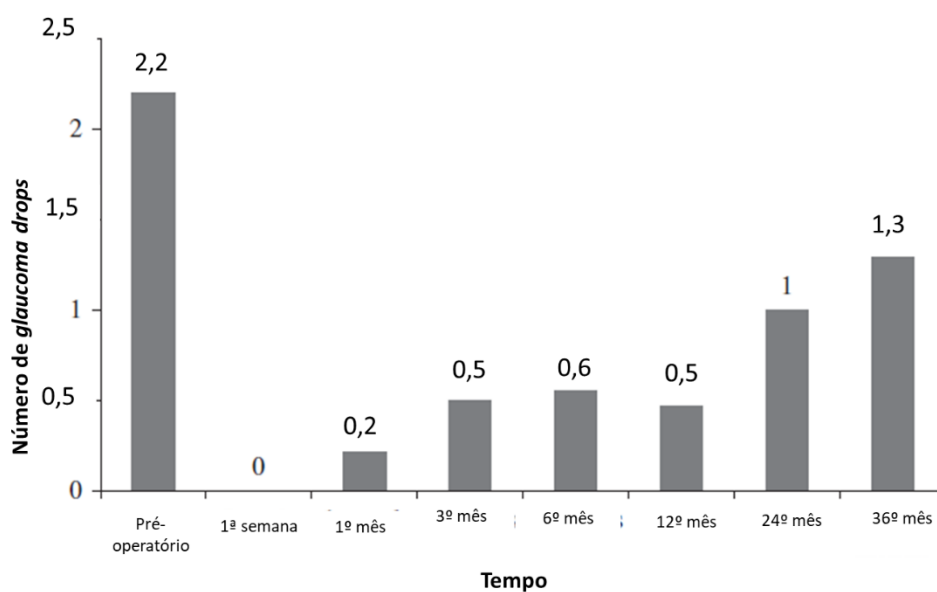


Figura 15. Número médio de medicaçãoes hipotensoras ao longo de três anos de seguimento. Tan, 2016. (64)

A análise de custo encontra-se na descrição dos estudos econômicos.

Os autores concluíram que o uso combinado de *iStent® Trabecular Micro-Bypass* com a facoemulsificação foi considerado efetivo no manejo de pacientes com GAA ao longo de três anos de seguimento.

Neuhann 2015

Neuhann *et al.*, 2015 (65), conduziram um estudo de série de casos prospectivo, aberto, não randomizado, que teve por objetivo avaliar a segurança e eficácia em longo prazo (três anos) da implantação de *iStent® Trabecular Micro-Bypass* associado à cirurgia de catarata em pacientes com GAA, comparado à cirurgia de catarata como procedimento isolado.

Foram considerados elegíveis pacientes com GAA (GPAA, glaucoma pseudoesfoliativo, hipertensão ocular, ou glaucoma secundário ou pós-traumático), com catarata coexistente e com necessidade de intervenção cirúrgica visando a diminuição da PIO.

Os desfechos de eficácia incluíram valores médios da PIO ao longo do tempo e avaliação proporcional do uso de medicamentos em pacientes que não necessitaram de realização de intervenções cirúrgicas secundárias em até 36 meses. Os desfechos de segurança incluíram acuidade visual corrigida pela distância (CDVA), relação E/D e taxas de complicações e de EAs.

Foram incluídos 62 olhos, correspondentes a 43 pacientes (62,9% com GPAA). Apenas 41 olhos apresentam dados em três anos. Foram observados valores médios de PIO de $14,8 \pm 4,2$ mmHg em um ano de pós-operatório (n=61 olhos); de $14,5 \pm 2,2$ mmHg em dois anos de pós-operatório (n=42 olhos), e de $14,9 \pm 2,3$ mmHg (n=39 olhos) em três anos de pós-operatório. Adicionalmente, os números médios de medicamentos pós-operatórios utilizados em um, dois e três anos foram de $0,5 \pm 0,9$, $0,2 \pm 0,4$ e $0,3 \pm 0,5$, respectivamente (Tabela 12). Em três anos, de modo geral, 79% dos olhos apresentavam $PIO \leq 16$ mmHg, 74% não utilizavam medicamentos hipotensores, 23% utilizavam apenas um medicamento e um paciente utilizava dois medicamentos.

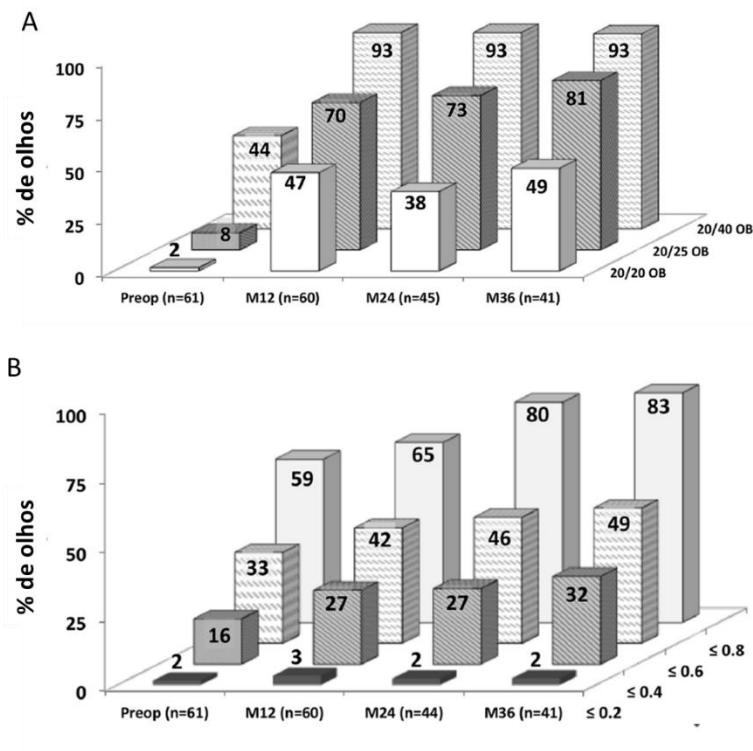
Tabela 12. Valores médios de pressão intraocular (mmHg) e do número de medicamentos para glaucoma em todos os olhos tratados. Neuhann, 2015. (65)

	Pré- operatório (n=62)	Mês 1 (n=62)	Mês 6 (n=60)	Mês 12 (n=61)	Mês 24 (n=42)	Mês 36 (n=39)
Valor médio da pressão intraocular						
Média	24,1 (6,9)	15,3 (5,4)	14,7 (3,5)	14,8 (4,2)	14,5 (2,2)	14,9 (2,3)
(DP)						
Variação	16 a 60	8 a 42	10 a 28	10 a 37	11 a 21	10 a 19
Número médio de medicamentos						
Média	1,8 (0,9)	0,1 (0,3)	0,3 (0,6)	0,5 (0,9)	0,2 (0,4)	0,3 (0,5)
(DP)						
Variação	0 a 4	0 a 2	0 a 2	0 a 3	0 a 1	0 a 2

DP: desvio padrão.

Para a coorte “consistente” (39 pacientes acompanhados por três anos), o valor médio da PIO em um ano de pós-operatório foi de $13,9 \pm 2,0$ mmHg, de $14,3 \pm 2,2$ mmHg em dois anos de pós-operatório, e de $14,9 \pm 2,3$ mmHg em três anos de pós-operatório. Adicionalmente, o número médio de medicamentos para glaucoma utilizados em um, dois e três anos de pós-operatório foi de $0,3 \pm 0,6$, de $0,3 \pm 0,4$ e de $0,3 \pm 0,5$, respectivamente. Em três anos após a cirurgia foi reportada diminuição de 36% no valor médio da PIO (8,4 mmHg), assim como de 86% (1,7) no número médio de medicamentos utilizados pelos pacientes.

Considerando os resultados de segurança, foi observada melhora da CDVA, com 93% dos olhos apresentando valores de 20/40 ou melhores em três anos de pós-operatório (Figura 16 A). Por sua vez, a relação E/D se manteve estável nos meses de pós-operatório quando comparada à avaliação do pré-operatório (Figura 16 B). Adicionalmente, não foram observadas complicações durante os procedimentos cirúrgicos. Foram reportadas cinco intervenções cirúrgicas secundárias, duas sequelas oculares pós-operatória e dois EAs.



CDVA: acuidade visual corrigida pela distância; E/D: escavação/disco; Preop: pré-operatório; M: meses.

Figura 16. Percentual de olhos com (A) CDVA e (B) relação E/D no pré-operatório e nos meses subsequentes do pós-operatório. Adaptado de Neuhann, 2015. (65)

Os autores concluíram que a implantação de *iStent® Trabecular Micro-Bypass* associado à cirurgia de catarata é uma opção terapêutica segura e eficaz no tratamento em longo prazo (três anos) de glaucoma ou de hipertensão ocular, ao proporcionar diminuição sustentada da PIO e do número de medicamentos utilizados por estes pacientes.

Arriola-Villalobos 2012

Arriola-Villalobos *et al.*, 2012 (66), desenvolveram um estudo prospectivo, não randomizado e não controlado com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança em longo prazo do uso de *iStent* combinado com a cirurgia de catarata para o tratamento do GAA (leve ou moderado).

Como desfecho primário de eficácia considerou-se a PIO, enquanto o número de medicamentos anti-glaucoma utilizados no período pré e pós-operatório foi considerado como desfecho secundário de eficácia. Avaliações de segurança também foram realizadas.

Dezenove pacientes foram incluídos no estudo, e 16 e 13 pacientes completaram os quatro e cinco anos de seguimento, respectivamente. Do total, quinze pacientes apresentavam GPAA.

A PIO média no período pré-operatório foi de $19,42 \pm 1,89$ mmHg, enquanto no período pós-operatório a média observada foi de $16,26 \pm 4,23$ mmHg, representando uma redução média significativa de 16,33% ($p=0,002$). Ao final do acompanhamento, 13 (68,42%) e 17 (89,5%) pacientes apresentaram $PIO \leq 18$ mmHg e $PIO \leq 21$ mmHg, respectivamente, incluindo pacientes medicados. Entre os pacientes sem medicação, os resultados foram de seis (31,5%) e oito (42,1%) pacientes, respectivamente. A média da PIO para os 13 pacientes que completaram os cinco anos de acompanhamento foi de $16,08 \pm 4,25$ mmHg.

Com relação ao uso de medicamentos anti-glaucoma, antes da cirurgia a média utilizada pelos pacientes foi de $1,32 \pm 0,48$ (variação de 1 a 2 medicamentos). Ao final do seguimento esse número caiu para $0,84 \pm 0,89$ ($p=0,046$), representando uma redução média de $0,47 \pm 0,96$. Oito pacientes (42,1%) não necessitaram de medicamentos hipotensores ao final do estudo. Em cinco anos, a média do número de medicamentos anti-glaucoma utilizados foi de $1,15 \pm 0,48$.

Para a segurança, observou-se que a BCVA apresentou melhora significativa ao final do seguimento ($p<0,001$). Não foi observada incidência de hipotonia, efusão coroidal ou *flat chambers* pós-cirúrgico. Elevação transitória da PIO para mais de 30 mmHg foi observada em quatro olhos (21%) um dia pós-operatório, sendo que valores normais de pressão foram recuperados em todos os quatro olhos na visita de uma semana.

O estudo concluiu que o uso de *iStent* combinado à cirurgia de catarata foi considerado eficaz e seguro para o tratamento da GAA.

Spiegel 2009

Spiegel *et al.*, 2009 (67), desenvolveram um estudo prospectivo, não randomizado e não controlado, com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia do uso de *iStent trabecular micro-bypass* em pacientes submetidos à cirurgia combinada de catarata e glaucoma. Para essa publicação foram reportados os dados da análise interina de 12 meses (ITT: 58 e população por protocolo: 48).

Como desfecho primário considerou-se a PIO e como desfecho secundário o número e tipo de medicações para glaucoma utilizadas no período pré e pós-operatório.

De todos os pacientes (n=58), 43 apresentavam GPAA. Dos 48 pacientes da coorte por protocolo, 42 foram incluídos na análise de eficácia de 12 meses.

De acordo com os resultados, em 12 meses, a média da redução da PIO em relação ao *screening* variou de 3,4 a 5,9 mmHg (14,2% a 25,9%). Após a implantação do *stent*, 61,9% dos pacientes apresentaram $\text{PIO} \leq 18$ mmHg, 26,2% $\text{PIO} \leq 15$ mmHg e 2,4% $\text{PIO} \leq 12$ mmHg. Adicionalmente, 69,1% apresentaram $\text{PIO} \leq 21$ mmHg sem o uso de medicamentos hipotensores oculares.

Com relação ao uso de medicamentos para glaucoma, no *screening*, a média do número de medicamentos foi de $1,6 \pm 0,8$ para pacientes no braço por protocolo e $1,7 \pm 0,9$ para pacientes do braço ITT. No pós-operatório, essa média diminuiu para 0,3 a 0,5 no braço por protocolo, sem diminuição substancial do efeito. De modo geral, a média de redução nesse número ao longo dos 12 meses de estudo, em relação ao *screening*, variou de 1,0 a 1,3, com uma média de redução de $1,2 \pm 0,7$ no mês 12 ($p < 0,0001$).

A análise de segurança incluiu a população ITT. Foram observados dois EAs cirúrgicos intraoperatórios (colapso da câmara anterior para um paciente e em um paciente não foi possível a implantação do *stent*). Um paciente apresentou complicação pós-operatória associada com a cirurgia de catarata. Em um mês pós-operatório, um paciente foi submetido a paracentese corneana com o objetivo de reduzir a PIO. Três pacientes foram submetidos a intervenções cirúrgicas secundárias para reposicionamento (n=1) ou substituição do *stent* (n=2).

A média da acuidade visual no mês 12 apresentou melhora significativa em relação ao *baseline* ($p < 0,001$).

O estudo concluiu que o uso de *iStent* associado à cirurgia de catarata foi seguro e eficaz na redução da PIO e no uso de terapia medicamentosa para glaucoma.

Wang 2019

Wang e colaboradores (68), conduziram um estudo observacional longitudinal, retrospectivo, com o objetivo de determinar se a implantação do dispositivo intraocular *iStent® Trabecular Micro-bypass* associado à cirurgia de catarata está relacionado à redução do uso de medicamentos anti-hipertensivos oculares.

Foi estabelecida uma coorte, selecionada em uma base de dados de cuidados em saúde dos EUA, submetida à implantação do *iStent*[®] associado à cirurgia de catarata (*iStent*[®]/cirurgia) de janeiro de 2012 a dezembro de 2016, sendo 1509 pacientes que realizaram a cirurgia bilateral e 1462 pacientes que realizaram a cirurgia unilateral. Um grupo controle de indivíduos (n=1486), submetidos apenas à cirurgia bilateral de catarata, foi pareado ao grupo submetido ao *iStent*[®]/cirurgia bilateral de catarata, no início do estudo, considerando também fatores demográficos e clínicos.

O desfecho primário do estudo incluiu o volume de prescrições para as seguintes classes de agentes anti-hipertensivos oculares: análogos da prostaglandina, β -bloqueadores tópicos, inibidores da anidrose carbônica tópicos, α -agonistas tópicos e mióticos como agentes únicos, combinação de medicamentos tópicos e inibidores da anidrose carbônica orais. Foi totalizado o número de agentes anti-hipertensivos oculares tópicos usados por cada pacientes no *baseline* (meses 0-4 antes da primeira *iStent*[®]/cirurgia) e no período pós-operatório (0-4 meses, 4-8 meses, 8-12 meses, 12-16 meses e 20-24 meses após a última *iStent*[®]/cirurgia). Agentes combinados foram contabilizados como dois agentes. Foi considerado não ter recebido medicações para o glaucoma o paciente com um período completo sem registros de qualquer agente anti-hipertensivo. Desfechos secundários incluíram realização de intervenção subsequente, como trabeculoplastia a laser ou cirurgia incisional, para glaucoma para diminuir a pressão intraocular após o procedimento *iStent*[®]/cirurgia.

Dos 2.971 pacientes elegíveis incluídos, a média de idade na primeira cirurgia foi de 74,3 anos, 1659 (55,8%) eram mulheres, 1.462 (49,2%) foram submetidos à cirurgia unilateral e 1.509 (50,8%) à cirurgia bilateral. Pacientes submetidos ao *iStent*[®]/cirurgia apresentavam diagnósticos que incluíram GPAA (n=2.329; 78,4%), ângulo fechados (n=381; 12,8%), e glaucomas secundários incluindo glaucoma esfoliativo ou síndrome de dispersão pigmentar (n=261; 8,8%). A mediana do tempo de acompanhamento foi de 1,12 anos (intervalo interquartil 0,45 – 1,91 anos), com 678 pessoas (22,8%) completando pelo menos dois anos de acompanhamento pós-operatório.

No *baseline*, 1.223 (41,2%) pacientes não recebiam agentes tópicos para o glaucoma, enquanto 876 (29,5%), 437 (14,7%), e 435 (14,6%) recebiam 1, 2 ou pelo menos 3 agentes tópicos, respectivamente. No período pós-operatório de 20 a 24 meses, a proporção de pacientes que não recebia medicação para o glaucoma aumentou para 64,7% (n=409; $P<0,001$), enquanto a

proporção de pacientes que recebia 1, 2 ou pelo menos 3 medicações diminuiu para 19,3% (n=122), 7,8% (n=49) e 8,2% (n=52) respectivamente.

Foi realizada uma análise de sensibilidade excluindo os pacientes que não recebiam medicação para o glaucoma no *baseline*. Mesmo assim foi possível observar aumento na proporção de pacientes que não receberam anti-hipertensivos tópicos no período pós-operatório: 32,6% dos pacientes (n=57) submetidos a cirurgia unilateral e 56,5% dos pacientes (n=96) submetidos a cirurgia bilateral, no período de 20 a 24 meses.

Entre pacientes que receberam pelo menos 1 agente tópico no pré-operatório, observou-se uma redução significativa na média do número de medicações utilizadas em cada período pós-operatório na comparação com o *baseline*, com uma redução média de 1,01 (IC 95%: 0,85-1,16) e 0,61 (IC 95%: 0,43-0,78) no período pós-operatório de 20 a 24 meses, nos pacientes submetidos ao *iStent*®/cirurgia bilateral e unilateral, respectivamente (P<0,001 para todos os períodos comparado ao *baseline*; teste t pareado).

A proporção dos pacientes recebendo 0, 1, 2 ou pelo menos 3 medicamentos tópicos no *baseline* foi comparada aos períodos pós-operatório, para o grupo da intervenção e para o grupo controle. Em todos os períodos pós-operatórios, foi verificada uma proporção maior dos pacientes submetidos ao *iStent*®/cirurgia que não receberam medicamento tópico para o glaucoma comparados ao grupo controle. Enquanto a proporção da coorte submetida ao *iStent*®/cirurgia que não recebeu medicação para o glaucoma cresceu de 43,9% para 73,5% no período pós-operatório de 20 a 24 meses, ocorreu um pequeno aumento no grupo controle (n=422 de 763; 55,3%). Ocorreu uma maior redução na média do número de medicamentos utilizados em cada período pós-operatório para a coorte submetida ao *iStent*®/cirurgia comparada aos indivíduos do controle (P<0,001 todos os períodos, teste t pareado). No período pós-operatório de 20 a 24 meses, a redução média no número de medicamentos para glaucoma para os controles foi de 0,49 (IC 95%: 0,38 a 0,60) comparado com 0,99 (IC 95%: 0,84 a 1,15) para os casos pareados.

O estudo conclui que a implantação do dispositivo *iStent*® *Trabecular Micro-bypass* associado à cirurgia de catarata foi relacionada com redução moderada do uso de medicação anti-hipertensiva ocular tópica.

Guedes 2019

Guedes e colaboradores (69) conduziram estudo de mundo real, retrospectivo, comparativo, que avaliou a performance e segurança da implantação do dispositivo *iStent*® ou *iStent*® *inject trabecular micro-bypass* concomitante à cirurgia de catarata, por 6 meses (de junho de 2017 a abril de 2018). As cirurgias foram todas realizadas em um único centro médico, pelo mesmo cirurgião.

Os desfechos incluíram percentual de redução da PIO; percentual de redução da medicação para glaucoma e proporção de pacientes que alcançaram diferentes níveis de controle da PIO ao final do seguimento (<18 mmHg, <16 mmHg, <14 mmHg, ou <12 mmHg). Desfechos de segurança incluíram EAs, cirurgias secundárias e melhor acuidade visual corrigida (BCVA).

Foram incluídos pacientes com mais de 18 anos, com glaucoma de ângulo aberto, que necessitassem de cirurgia de catarata e com necessidade de redução da PIO e/ou utilização de medicação. Era necessário ter os dados de seguimento para seis meses de acompanhamento após a cirurgia.

Um total de 73 olhos foram incluídos no estudo. Destes, 38 foram implantados com o dispositivo *iStent*® e 35 foram implantados com o dispositivo *iStent*® *inject*. Os dois grupos de pacientes apresentavam características similares no *baseline*, com exceção da média de idade e dos medicamentos utilizados (que foram maiores no grupo que recebeu o *iStent*® *inject*). Aos 6 meses após a cirurgia, a média de PIO tinha caído de $16,5 \pm 3,9$ mmHg para $13,9 \pm 2,3$ mmHg nos olhos que receberam o *iStent*® ($p < 0,001$), e de $17,3 \pm 3,0$ mmHg para $12,7 \pm 1,8$ mmHg naqueles que receberam o *iStent*® *inject* ($p < 0,001$).

A média do número de medicações utilizadas foi reduzida de 1,8 a 0,4 no grupo que recebeu o *iStent*® (redução de 77,8%; $p < 0,001$), e de 2,3 a 0,4 medicações nos olhos com o *iStent*® *inject* (redução de 82,6%; $p < 0,001$). Mais de 70% dos olhos de ambos os grupos se tornaram livres de medicamento em 6 meses após a cirurgia.

Com relação à segurança, EAs no grupo que recebeu o *iStent*® foram leves e não resultaram em sequelas. Dois olhos do grupo que recebeu o *iStent*® foram submetidos à esclerectomia profunda não penetrante durante o acompanhamento. Não foram observadas complicações ou cirurgias secundárias no grupo implantado com o *iStent*® *inject*. Todos os olhos em ambos os grupos mantiveram ou mostraram melhora no BCVA em relação ao *baseline*.

Observou-se redução significativa e segura da PIO e das medicações após a implantação do dispositivo *iStent*® ou *iStent*® *inject* com a cirurgia de catarata concomitante.

ESTUDOS ECONÔMICOS

Tan 2016

Tan *et al.*, 2016 (64), conduziram um estudo de série de casos prospectivo, não controlado e intervencional, denominado *Manchester iStent study*, que teve por objetivo avaliar a segurança, eficácia e custo da implantação de um *iStent® Trabecular Micro-Bypass* associado à facoemulsificação em pacientes com GAA (primário, pseudoesfoliativo e recessão angular), em três anos de seguimento. Neste item encontra-se a descrição da análise dos custos.

A comparação entre os custos do procedimento em relação aos custos de medicamentos tópicos foi realizada em 36 pacientes que completaram os três anos de seguimento. Os custos do procedimento incluíram o custo do *iStent® Trabecular Micro-Bypass*, de instrumentos descartáveis e de materiais viscoelásticos necessários para a realização da cirurgia. Os custos do procedimento em relação ao custo da continuação da medicação para o glaucoma também foram comparados.

Os pacientes que não foram submetidos à cirurgia e mantidos com o mesmo regime de tratamento tópico, pelo período de 3 anos, apresentariam um custo “teórico” total da medicação de £ 35.768,70 para medicamento referência e de £ 17.716,2 para genérico. O custo combinado do tratamento de 36 pacientes considerando medicamentos de referência somados ao custo da cirurgia foi de £36.598,02 e £ 31.893,12 quando foram utilizados medicamentos genéricos.

De modo geral, a implantação e *iStent® Trabecular Micro-Bypass* associado à facoemulsificação custou £ 829,32 a mais do o tratamento conservador com os medicamentos de referência (£ 7,70 por paciente por ano) e £ 14.176,9 a mais do que os medicamentos genéricos (£ 131,3 por paciente a cada ano).

Os autores concluíram que o uso combinado de *iStent® Trabecular Micro-Bypass* com a facoemulsificação foi considerado potencialmente custo efetivo no manejo de pacientes com GAA ao longo de três anos de seguimento, especialmente se utilizado medicamentos de referência. Destaca-se que a custo-efetividade do procedimento pode sofrer variações caso sejam utilizados medicamentos de referência ou genéricos no tratamento destes pacientes.

Ngan 2018

Ngan e colaboradores, 2018 (70), realizaram estudo econômico de custo-minimização com o objetivo de comparar a implantação do *iStent® Trabecular Micro-Bypass* combinado com a cirurgia de catarata e trabeculoplastias a laser seletiva como primeira linha de tratamento *versus* medicamentos tópicos para o tratamento de GAA na Nova Zelândia para o ano de 2016.

Foram avaliados os custos anuais de 19 medicamentos tópicos para o glaucoma disponibilizados e totalmente subsidiados pela *Pharmaceutical Management Agency* (Pharmac) no ano de 2016. Foram incluídos pacientes recém diagnosticados com glaucoma, que iniciariam o tratamento, e pacientes previamente diagnosticados utilizando medicação tópica, com necessidade de troca da medicação ou submetidos à cirurgia de catarata. Os custos para a implantação do iStent e o custo para realizar a trabeculoplastia a laser (incluindo custo dos profissionais envolvidos, equipamentos e material de consumo) foram obtidos dos distribuidores locais.

A variação do custo anual dos medicamentos foi de NZD\$ 42,25 a NZD\$ 485,11, com média de NZD\$ 144,81. A comparação do custo anual dos medicamentos com o custo do iStent demonstrou um prazo para alcançar o ponto de equilíbrio de 2,47 a 28,40 anos, com três dos 19 medicamentos (15,8%) alcançando custos equivalentes com o implante em 5 anos, 9 entre os 19 (47,3%) em 10 anos, e 12 deles (63,2%) em 15 anos. O custo da trabeculoplastia a laser bilateral realizada por um especialista foi de NZD\$ 102,30 (com ponto de equilíbrio em 0,71 anos).

Economicamente, o implante *iStent® Trabecular Micro-Bypass* parece ser um tratamento razoavelmente custo-efetivo para pacientes com glaucoma que são submetidos à cirurgia de catarata no setor de saúde público da Nova Zelândia, particularmente para aqueles utilizando medicação tópica de maior custo.

Ordóñez 2018

Ordóñez *et al.*, 2018 (71), conduziram um estudo com o objetivo de estimar a custo-efetividade de *trabecular micro-bypass stent versus* trabeculoplastia a *laser* ou medicamentos, para pacientes com GAA, no cenário do sistema de saúde da Colômbia. Serão descritos apenas os resultados referentes ao comparador de interesse deste dossiê.

A população alvo consistiu em pacientes com glaucoma leve a moderado, com comprometimento do campo visual e anormalidades do nervo óptico consistentes com glaucoma leve a moderado, além de razão E/D não pior que 0,8. Ainda, os pacientes deveriam apresentar PIO medicada ≤ 24 mmHg, recebendo entre 1 a 3 medicamentos.

Um modelo de Markov foi desenvolvido considerando pacientes com mais de 40 anos em 2018. Utilizou-se a perspectiva da sociedade, comparando *trabecular micro-bypass stent versus* trabeculoplastia a *laser* ou *versus* combinações dos medicamentos (i) timolol + dorzolamida + brimonidina, (ii) timolol + dorzolamida + latanoprostá ou (iii) timolol + dorzolamida + bimatoprostá. Adotou-se o horizonte temporal *lifetime*.

Ambos os custos e desfechos de saúde apresentaram uma taxa de desconto anual de 5%. Os desfechos de saúde foram avaliados em termos de *quality-adjusted life years* (QALYs) relacionados com a perda de acuidade visual. Os custos para o braço *trabecular micro-bypass stent* incluíram o uso concomitante de timolol.

O uso de *trabecular micro-bypass stents* foi considerado uma estratégia dominante *versus* todas as demais estratégias de tratamento. Os custos totais descontados do *trabecular micro-bypass stent*, durante o horizonte temporal *lifetime* foram menores aos observados com os comparadores. Por sua vez, os QALYs com desconto do *trabecular micro-bypass stents* foram maiores que os observados nos comparadores.

As análises de sensibilidade confirmaram a robustez dos achados.

Concluiu-se que *micro-bypass trabecular stent* foi considerado uma estratégia que proporcionou a economia de custos com maiores valores de QALYs, em pacientes com GAA leve a moderado.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia e segurança da cirurgia antiglaucomatosa via angular com implante de drenagem *iStent® Trabecular Micro-Bypass*, associados à cirurgia de catarata, no tratamento de pacientes adultos com GPAA que necessitam de redução da PIO, ou que se beneficiariam da diminuição do número de medicamentos, foram avaliadas por meio de uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídas duas evidências clínicas, sendo dois estudos clínicos randomizados (59,60). Em relação a revisão de estudos econômicos, nenhum estudo foi selecionado e incluído nesta revisão.

A implantação de *iStent® Trabecular Micro-Bypass* associado à cirurgia de cataratas foi considerada eficaz ao proporcionar diminuição significativa do valor médio da PIO após 15 meses de pós-operatório, quando comparada à cirurgia de catarata isolada (comparação com não tratar). Similarmente, a eficácia no controle da PIO foi sustentada após *washout* de medicamentos hipotensores realizado em 16 meses de pós-operatório. (59) É importante ressaltar que tais resultados foram sustentados em longo prazo (48 meses). (60)

A eficácia de *iStent® Trabecular Micro-Bypass* associado à cirurgia de catarata também foi evidenciada por meio da diminuição significativa, em curto e longo prazo, do número de medicamentos hipotensores utilizados pelos pacientes com GPAA, na grande maioria dos casos proporcionando a extinção do uso desses medicamentos. (59,60)

O perfil de segurança de *iStent® Trabecular Micro-Bypass* associado à cirurgia de catarata, por sua vez, foi considerado favorável em curto e longo prazo, não sendo reportados EAs relacionados à implantação do *stent*. (59,60)

As evidências apresentadas neste dossiê sugerem que a incorporação da cirurgia antiglaucomatosa via angular com implante de drenagem *iStent® Trabecular Micro-Bypass* associado à cirurgia de catarata, ao rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar 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.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. Sarenac-Vulovic T, Janicijevic K. Primary open-angle glaucoma and farmacoconomics: Review. *Sanamed*. 2016;11(3):243–8.
3. Stein J, Challa P. Diagnosis and Treatment of Normal-Tension Glaucoma. *EyeNet Magazine*. 2007.
4. Sociedade Brasileira de Glaucoma. 2º Consenso Brasileiro de Glaucoma de Ângulo Aberto. São Paulo: PlanMark; 2005. 44 p.
5. Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, Alward WL. Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med*. 2009;360(11):1113–24.
6. Quigley H, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3):262–7.
7. Vrabec JP, Levin LA. The neurobiology of cell death in glaucoma. *Eye*. 2007 Dec 24;21(S1):S11–4.
8. Giangiacomo A, Coleman AL. The epidemiology of glaucoma. In: Grehn F, Stamper R, editors. *Glaucoma*. Springer; 2009. p. 13–21.
9. 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.
10. Topouzis F, Anastasopoulos E. Glaucoma — The Importance of Early Detection and Early Treatment. *Eur Ophthalmic Rev*. 2007;13–4.
11. 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.
12. Jay JL, Murdoch JR. The rate of visual field loss in untreated primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1993;77(3):176–8.
13. 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.
14. Hodapp E, Parrish R, Anderson D. Clinical decisions in glaucoma. St Louis: The CV Mosby

- Co; 1993.
15. European Glaucoma Society Foundation (EUGS). Terminology and Guidelines for Glaucoma. 2014. 72 p.
 16. Goel M, Picciani RG, Lee RK, Bhattacharya SK. Aqueous humor dynamics: a review. *Open Ophthalmol J*. 2010 Sep 3;4:52–9.
 17. Gigon A, Shaarawy T. The Suprachoroidal Route in Glaucoma Surgery 1 Medical Student (Final Year). *J Curr Glaucoma Pr*. 2016;1010(11):13–20.
 18. Distelhorst JS, Hughes GM. Open-angle glaucoma. *Am Fam Physician*. 2003 May 1;67(9):1937–44.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. Sociedade Brasileira de Glaucoma. 3º Consenso Brasileiro Glaucoma Primário de Ângulo Aberto. São Paulo: BestPoint; 2009. 100 p.

28. Broadway DC. Visual field testing for glaucoma - a practical guide. *Community Eye Health*. 2012;25(79–80):66–70.
29. Previdência Social (Brasil). Instituto Nacional do Seguro Social. Manual Técnico de Procedimentos de Avaliação Médica Pericial das Funções da Visão. Brasília: Previdência Social; 2014. 1-77 p.
30. Yaqub M. Visual fields interpretation in glaucoma: a focus on static automated perimetry. *Community Eye Health*. 2012;25(79–80):1–8.
31. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th ed. PubliComm; 2014. 197 p.
32. 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.
33. Lin H-C, Chien C-W, Hu C-C, Ho J-D. Comparison of Comorbid Conditions between Open-Angle Glaucoma Patients and a Control CohortA Case-Control Study. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2088–95.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Sociedade Brasileira de Glaucoma. 1º Consenso de Cirurgia de Glaucoma. São Paulo: Ipsis Gráfica e Editora; 2017. 123 p.
38. Gupta N, Aung T, Congdon N, Dada T, Lerner F, Olawoye S, et al. Diretrizes do ICO para Tratamento do Glaucoma. *Int Counc Ophthalmol*. 2016;1–27.
39. 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.
40. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Resolução Normativa - RN nº 428, de 7 de novembro de 2017: Atualiza o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que constitui a referência básica para cobertura assistencial mínima nos planos privados de assistência à saúde, contratados a partir de 1º de j [Internet].

2017. Available from: <http://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=TextoLei&format=raw&id=MzUwMg==>
41. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde - 2018. Brasília: ANS; 2018. 98 p.
 42. Canadian Ophthalmology Association. Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of glaucoma in the adult eye. *Can J Ophthalmol*. 2009;44:S7–54.
 43. 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.
 44. 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.
 45. Baudouin C. Mechanisms of failure in glaucoma filtering surgery: a consequence of antiglaucomatous drugs? *Int J Clin Pharmacol Res*. 1996;16(1):29–41.
 46. 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.
 47. 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.
 48. 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.
 49. 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.
 50. Mosaed S. Minimally Invasive Glaucoma Surgery and CyPass® Micro-Stent—A New Era in Glaucoma Surgery. 2017;39–41.
 51. The Royal College of Ophthalmologists. Minimally Invasive Glaucoma Surgery: MIGS. Focus. p. 2.
 52. American Academy of Ophthalmology (AAO). New Procedures [Internet]. 2018. Available from: <https://www.aao.org/focalpointssnipetdetail.aspx?id=e2d6ba2a-2056-4122-a657-815d58ef11d5>

53. Wellik SR, Dale EA. A review of the iStent® trabecular micro-bypass stent: Safety and efficacy. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:677–84.
54. Glaukos Corporation. iStent® trabecular micro-bypass stent system: instruções para a utilização. Ipsis Gráfica e Editora; p. 2.
55. Glaukos Corporation. Modelo de instruções de uso: Trabecular micro-bypass stent system. Instruções para a utilização. p. 7.
56. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Glaukos Corporation iStent® Trabecular Micro-Bypass Stent System. p. 23.
57. Pillunat LE, Erb C, Jünemann AGM, Kimmich F. Micro-invasive glaucoma surgery (MIGS): A review of surgical procedures using stents. Vol. 11, *Clinical Ophthalmology*. 2017. p. 1583–600.
58. 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.
59. Fea AM. Phacoemulsification versus phacoemulsification with micro-bypass stent implantation in primary open-angle glaucoma. Randomized double-masked clinical trial. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36(3):407–12.
60. Fea AM, Consolandi G, Zola M, Pignata G, Cannizzo P, Lavia C, et al. Micro-Bypass Implantation for Primary Open-Angle Glaucoma Combined with Phacoemulsification: 4-Year Follow-Up. *J Ophthalmol*. 2015;2015:10–3.
61. Samuelson T, Katz L, Wells J, Duh Y, Giamporcaro J, US iStent Study Group. Randomized Evaluation of the Trabecular Micro-Bypass Stent with Phacoemulsification in Patients with Glaucoma and Cataract. *Ophthalmology*. 2011;118(8):459–67.
62. Craven ER, Katz LJ, Wells JM, Giamporcaro JE. Cataract surgery with trabecular micro-bypass stent implantation in patients with mild-to-moderate open-angle glaucoma and cataract: Two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38(8):1339–45.
63. Ferguson TJ, Berdahl JP, Schweitzer JA, Sudhagoni RG. Clinical evaluation of a trabecular microbypass stent with phacoemulsification in patients with open-angle glaucoma and cataract. *Clin Ophthalmol*. 2016;10(3):1767–73.
64. Tan SZ, Au L. Manchester iStent study: 3-year results and cost analysis. *Eye*. 2016;30(10):1365–70.
65. Neuhann TH. Trabecular micro-bypass stent implantation during small-incision cataract surgery for open-angle glaucoma or ocular hypertension: Long-term results. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(12):2664–71.

66. Arriola-Villalobos P, Martínez-de-la-Casa JM, Díaz-Valle D, Fernández-Pérez C, García-ánchez J, García-Feijóo J. Combined iStent trabecular micro-bypass stent implantation and phacoemulsification for coexistent open-angle glaucoma and cataract: A long-term study. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(5):645–9.
67. Spiegel D, Wetzel W, Neuhann T, Stürmer J, Höh H, García-Feijóo J, et al. Coexistent Primary Open-Angle Glaucoma and Cataract: Preliminary Analysis of Treatment by Cataract Surgery and the iStent Trabecular Micro-Bypass Stent. *Adv Ther*. 2008;25(5):453–464.
68. Wang SY, Singh K, Stein JD, Chang RT. Ocular Antihypertensive Medication Use after iStent Implantation Concurrent with Cataract Surgery vs Cataract Surgery Alone in a Large US Health Care Claims Database. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(1):21–7.
69. Guedes RAP, Gravina DM, Lake JC, Guedes VMP, Chaoubah A. Intermediate Results of iStent or iStent inject Implantation Combined with Cataract Surgery in a Real-World Setting: A Longitudinal Retrospective Study. *Ophthalmol Ther*. 2019;8(1):87–100.
70. Ngan K, Fraser E, Buller S, Buller A. A cost minimisation analysis comparing iStent accompanying cataract surgery and selective laser trabeculoplasty versus topical glaucoma medications in a public healthcare setting in New Zealand. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(11):2181–9.
71. Ordóñez JE, Ordóñez A, Osorio UM. Cost-effectiveness analysis of iStent trabecular micro-bypass stent for patients with open-angle glaucoma in Colombia. *Curr Med Res Opin*. 2018;[Epub ahead of print].
72. Agrawal P, Bradshaw SE. Systematic Literature Review of Clinical and Economic Outcomes of Micro-Invasive Glaucoma Surgery (MIGS) in Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmol Ther*. 2018;7(1):49–73.
73. Katz LJ, Erb C, Carceller Guillamet A, Fea AM, Voskanyan L, Giamporcaro JE, et al. Long-term titrated IOP control with one, two, or three trabecular micro-bypass stents in open-angle glaucoma subjects on topical hypotensive medication: 42-month outcomes. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:255–62.
74. Myers JS, Masood I, Hornbeak DM, Belda JI, Auffarth G, Jünemann A, et al. Prospective Evaluation of Two iStent® Trabecular Stents, One iStent Supra® Suprachoroidal Stent, and Postoperative Prostaglandin in Refractory Glaucoma: 4-year Outcomes. *Adv Ther*. 2018;35(3):395–407.
75. Lavia C, Dallorto L, Maule M, Ceccarelli M, Fea AM. Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. Vol.

- 12, PLoS ONE. 2017. 1-33 p.
76. Zheng CX, Moster MR, Gogte P, Dai Y, Manzi RS, Waisbourd M. Implantation of trabecular micro-bypass stent using a novel “landing strip” technique. *Int J Ophthalmol.* 2017;10(5):738–41.
 77. Berdahl JP, Khatana AK, Katz LJ, Herndon L, Layton AJ, Yu TM, et al. Cost-comparison of two trabecular micro-bypass stents versus selective laser trabeculoplasty or medications only for intraocular pressure control for patients with open-angle glaucoma. *J Med Econ.* 2017;20(7):760–6.
 78. Le JT, Bicket AK, Li T. Ab interno trabecular bypass surgery with iStent for open angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(8).
 79. Rodriguez-Una I, Azuara-Blanco A, King AJ. Survey of glaucoma surgical preferences and post-operative care in the United Kingdom. *Clin Exp Ophthalmol.* 2017;45(3):232–40.
 80. Buffet J, Brasnu E, Baudouin C, Labbé A. Efficacy of 2 Trabecular Micro-Bypass Stents during Phacoemulsification for Mild to Advanced Primary Open-angle Glaucoma Controlled with Topical Hypotensive Medications. *J Glaucoma.* 2017;26(12):1149–54.
 81. King AJ, Hu K, Nikita E, Mulvaney CA, Azuara-Blanco A, Stead R. Subconjunctival draining minimally-invasive glaucoma devices for medically uncontrolled glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(8):CD012742.
 82. Ferguson TJ, Berdahl JP, Schweitzer JA, Sudhagoni RG. Evaluation of a Trabecular Micro-Bypass Stent in Pseudophakic Patients With Open-Angle Glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2016;25(11):896–900.
 83. Seibold LK, Gamett KM, Kennedy JB, Mulvahill MJ, Kroehl ME, SooHoo JR, et al. Outcomes after combined phacoemulsification and trabecular microbypass stent implantation in controlled open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg.* 2016;42(9):1332–8.
 84. 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.* 2016;5(2):161–72.
 85. Gallardo MJ, Supnet RA, Giamporcaro JE, Hornbeak DM. Outcomes of combined trabecular micro-bypass and phacoemulsification in a predominantly Hispanic patient population. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:1931–7.
 86. Brown RH, Gibson Z, Zhong L, Lynch MG. Intraocular pressure reduction after cataract surgery with implantation of a trabecular microbypass device. Vol. 41, *Journal of Cataract and Refractive Surgery.* 2015. p. 1318–9.
 87. Malvankar-Mehta MS, Iordanous Y, Chen YN, Wang WW, Patel SS, Costella J, et al. iStent

- with phacoemulsification versus phacoemulsification alone for patients with glaucoma and cataract: A meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):1–23.
88. Malvankar-Mehta MS, Chen YN, Iordanous Y, Wang WW, Costella J, Hutnik CML. iStent as a solo procedure for glaucoma patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):1–19.
 89. Wardani ME, Bergin C, Achache F, Sharkawi E. Evaluating the trabecular micro-bypass stent combined with phacoemulsification compared to phacoemulsification alone. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2015;232(4):442–5.
 90. Katz LJ. Prospective, Randomized MIGS Study of One, Two or Three Trabecular Micro - Bypass Stents and Travoprost in Open - Angle Glaucoma. 2012 COS Annu Meet Exhib. 2015;2313–20.
 91. Donnenfeld ED, Solomon KD, Voskanyan L, Chang DF, Samuelson TW, Ahmed IIK, et al. A prospective 3-year follow-up trial of implantation of two trabecular microbypass stents in open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:2057–65.
 92. Zhang M, Hirunyachote P, Jampel H. Combined surgery versus cataract surgery alone for eyes with cataract and glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD008671.
 93. Iordanous Y, Kent JS, Hutnik CML, Malvankar-Mehta MS. Projected cost comparison of trabectome, iStent, and endoscopic cyclophotocoagulation versus glaucoma medication in the ontario health insurance plan. *J Glaucoma*. 2014;23(2):112–8.
 94. Ahmed IIK, Katz LJ, Chang DF, Donnenfeld ED, Solomon KD, Voskanyan L, et al. Prospective evaluation of microinvasive glaucoma surgery with trabecular microbypass stents and prostaglandin in open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg*. 2014 Aug;40(8):1295–300.
 95. Patel I, de Klerk TA, Au L. Manchester iStent study: early results from a prospective UK case series. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2013;41(7):648–52.
 96. Augustinus CJ, Zeyen T. The effect of phacoemulsification and combined phaco/glaucoma procedures on the intraocular pressure in open-angle glaucoma. A review of the literature. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 2012;(320):51–66.
 97. Gagné S, Singh H. iStent glaucoma device: experience at CHUM. In: 10 th EGS Congress. Copenhagen; 2012. p. P5.8.
 98. Belovay GW, Naqi A, Chan BJ, Rateb M, Ahmed IIK. Using multiple trabecular micro-bypass stents in cataract patients to treat open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38(11):1911–7.
 99. Fernández-Barrientos Y, García-Feijoo J, Martínez-de-la-Casa JM, Pablo LE, Fernandez-

- Perez C, Sanchez JG. Fluorophotometric study of the effect of the glaukos trabecular microbypass stent on aqueous humor dynamics. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(7):3327–32.
100. Spiegel D, Wetzel W, Neuhann T, Stürmer J, Höh H, García-Feijoo J, et al. Coexistent primary open-angle glaucoma and cataract: Interim analysis of a trabecular micro-bypass stent and concurrent cataract surgery. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19(3):393–9.
101. Vandewalle E, Zeyen T, Stalmans I. The iStent trabecular micro-bypass stent: a case series. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 2009;(311):23–9.
102. Spiegel D, Wetzel W, Haffner DS, Hill RA. Initial clinical experience with the trabecular micro-bypass stent in patients with glaucoma. *Adv Ther*. 2007;24(1):161–70.
103. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists. 2014.

ANEXO 1. 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

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

ANEXO 2. 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 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura dos estudos na íntegra, 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
1. Guedes <i>et al.</i>	2019	(69)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO.
2. Wang <i>et al.</i>	2019	(68)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
3. Ngan <i>et al.</i>	2018	(70)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
4. Agrawal <i>et al.</i>	2018	(72)	Inclui estudos que não estão de acordo com a pergunta PICO.
5. Katz <i>et al.</i>	2018	(73)	Comparador e intervenção não estão de acordo com a pergunta PICO.
6. Myers <i>et al.</i>	2018	(74)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO.
7. Ordonéz <i>et al.</i>	2018	(71)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
8. Lavia <i>et al.</i>	2017	(75)	Inclui estudos que não estão de acordo com a pergunta PICO. Os estudos de interesse serão descritos separadamente.
9. Zheng <i>et al.</i>	2017	(76)	Desfecho não está de acordo com a pergunta PICO.
10. Berdahl <i>et al.</i>	2017	(77)	População e intervenção não estão de acordo com a pergunta PICO.
11. Le <i>et al.</i>	2017	(78)	Protocolo.
12. Rodriguez-Una <i>et al.</i>	2017	(79)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
13. Buffet <i>et al.</i>	2017	(80)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
14. King <i>et al.</i>	2017	(81)	Mídia não recomendada.
15. Ferguson <i>et al.</i>	2016	(82)	População e intervenção não estão de acordo com a pergunta PICO.

16. Seibold <i>et al.</i>	2016	(83)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
17. Ferguson <i>et al.</i>	2016	(63)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
18. Tan <i>et al.</i>	2016	(64)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
19. Vold <i>et al.</i>	2016	(84)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO.
20. Gallardo <i>et al.</i>	2016	(85)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO.
21. Brown <i>et al.</i>	2015	(86)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
22. Malvankar-Mehta <i>et al.</i>	2015	(87)	Inclui estudos que não estão de acordo com a pergunta PICO. Os estudos de interesse serão descritos separadamente.
23. Malvankar-Mehta <i>et al.</i>	2015	(88)	Inclui estudos que não estão de acordo com a pergunta PICO.
24. El Wardani <i>et al.</i>	2015	(89)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
25. Neuhaus <i>et al.</i>	2015	(65)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
26. Katz <i>et al.</i>	2015	(90)	Comparador e intervenção não estão de acordo com a pergunta PICO.
27. Donnenfeld <i>et al.</i>	2015	(91)	População e intervenção não estão de acordo com a pergunta PICO.
28. Zhang <i>et al.</i>	2015	(92)	Inclui estudos que não estão de acordo com a pergunta PICO. Os estudos de interesse serão descritos separadamente.
29. Iordanous <i>et al.</i>	2014	(93)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO.
30. Ahmed <i>et al.</i>	2014	(94)	População e intervenção não estão de acordo com a pergunta PICO.
31. Patel <i>et al.</i>	2013	(95)	População e intervenção não estão de acordo com a pergunta PICO.
32. Augustinus <i>et al.</i>	2012	(96)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICO.

33. Craven <i>et al.</i>	2012	(62)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
34. Singh <i>et al.</i>	2012	(97)	Mídia não recomendada.
35. Arriola-Villalobos <i>et al.</i>	2012	(66)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
36. Belovay <i>et al.</i>	2012	(98)	População e comparador não estão de acordo com a pergunta PICO.
37. Samuelson <i>et al.</i>	2011	(61)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
38. Fernández-Barrientos <i>et al.</i>	2010	(99)	População não está de acordo com a pergunta PICO. Desfecho primário não é de interesse.
39. Spiegel <i>et al.</i>	2009	(100)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
40. Vandewalle <i>et al.</i>	2009	(101)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO.
41. Spiegel <i>et al.</i>	2008	(67)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
42. Spiegel <i>et al.</i>	2007	(102)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO.

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (58)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	Fea 2010 (59)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	() Sim () Não (X) Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	() Sim (X) Não () Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Grupo combinado: 0/12 Grupo controle: 3/24

Parâmetros	Fea 2010 (59)
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input checked="" type="checkbox"/> Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (103)