



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



ALEXANDRE AUGUSTO TUTES

**ANTIANGIOGÊNICOS DISPONIBILIZADOS POR AÇÃO
JUDICIAL PARA O TRATAMENTO DO EDEMA MACULAR
DIABÉTICO**

CAMPO GRANDE, MS

2020

ALEXANDRE AUGUSTO TUTES

**ANTIANGIOGÊNICOS DISPONIBILIZADOS POR AÇÃO JUDICIAL
PARA O TRATAMENTO DO EDEMA MACULAR DIABÉTICO**

Dissertação apresentada ao programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para a obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Vanessa Terezinha Gubert de Matos

Co-orientadora: Profa. Dra. Monica Cristina Tofolli Kadri

CAMPO GRANDE, MS

2020

ALEXANDRE AUGUSTO TUTES

**ANTIANGIOGÊNICOS DISPONIBILIZADOS POR AÇÃO JUDICIAL
PARA O TRATAMENTO DO EDEMA MACULAR DIABÉTICO**

Dissertação apresentada ao programa de Pós
Graduação em Ciências Farmacêuticas da
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para a
obtenção do título de Mestre.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Vanessa Terezinha Gubert de Matos
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

Profa. Dra. Celline Cardoso Almeida Brasil
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Prof. Dr. José Henrique Kaster Franco
Poder Judiciário de Mato Grosso do Sul

Dezembro/2020

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha mãe, Ilda de Souza, minha grande incentivadora e motivadora a buscar sempre o aperfeiçoamento profissional e pessoal, continuar os estudos, praticar o bem e o amor ao próximo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, esposa Juciane e filha Ana Beatriz, por compreenderem minha ausência nos momentos em que precisei abdicar do convívio familiar para me dedicar a este trabalho.

Agradeço a minha orientadora Doutora Vanessa Terezinha Gubert Matos, por transmitir e compartilhar seus conhecimentos, sua paciência e conselhos sábios em momentos cruciais deste trabalho.

Agradeço a professora Mônica Cristina Toffoli Kadri, coorientadora deste trabalho, por suas contribuições sempre pertinentes.

Agradeço ao Hospital São Julião de Campo Grande, nas pessoas de Amilton Fernandes Alvarenga, Marcos Piccinin, Eduardo Aguiar, Gabriella Pellizzer e demais colaboradores da instituição que possibilitaram a coleta de dados dos prontuários médicos.

Agradeço ao Tribunal de Justiça de Mato Grosso do Sul, na pessoa do desembargador Nélio Stabile, que autorizou a pesquisa do banco de dados do Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário.

Agradeço aos membros da banca examinadora, pela disponibilidade e pelas contribuições para melhoria deste trabalho.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os medicamentos anti-VEGF são a primeira linha de tratamento do Edema Macular Diabético (EMD), tendo sua eficácia e segurança consolidados em ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas. Contudo, o sistema de saúde brasileiro não disponibiliza estes medicamentos, levando alguns pacientes a recorrer ao Poder Judiciário para obter o tratamento pretendido. Esse movimento é denominado Judicialização da Saúde. O objetivo foi avaliar os aspectos clínicos, epidemiológicos e terapêuticos de pacientes com edema macular diabético e os aspectos econômicos dos anti-VEGF disponibilizados por ordem judicial.

MÉTODO: Foi conduzido estudo de uma coorte, retrospectivo, descritivo e analítico, desenvolvido no Núcleo de Apoio Técnico (NAT-Jus) do Tribunal de Justiça de Mato Grosso do Sul e no setor de oftalmologia do Hospital São Julião (HSJ), onde foram coletadas informações dos prontuários de portadores de EMD que receberam injeções de medicamentos anti-VEGF por determinação judicial.

RESULTADOS: Identificou-se maioria dos pacientes do sexo feminino (53.8%), baixa escolaridade (61.4% ensino fundamental), brancos (51%) e casados (52.4%). A média geral de idade foi de 63.9 anos (27 – 84 anos). Catarata foi a comorbidade prevalente (71%), seguida de hipertensão arterial (44.1%). Ranibizumabe em monoterapia foi aplicado em 67.6% dos pacientes, 9.7% receberam apenas Aflibercepte e 22.7% dos pacientes receberam ambos. Foram realizadas 853 injeções de anti-VEGF em 240 olhos, correspondente a 145 pacientes, sendo 730 injeções de Ranibizumabe e 123 de Aflibercepte. A adesão ao tratamento foi de 31% e não adesão foi 69%. Reações adversas oculares foram descritas para 6.2% dos pacientes. A melhora da acuidade visual ocorreu em 35%, com ganho médio de 3.8 letras (ETDRS). A média de injeções foi 4.4 em 12 meses, 3.5 em 24 meses e 36 meses, três em 48 meses e quatro em 60 meses.

CONCLUSÃO: Os pacientes portadores de EMD que receberam injeções de medicamentos anti-VEGF atendidos por determinação judicial no HSJ são inseridos na rede pública de saúde. O quadro avançado da doença observada nos pacientes no início do tratamento sugere a necessidade da detecção precoce do EMD nos pacientes diabéticos por meio de programas de rastreamento. Observamos menor número de aplicações anti-VEGF em comparação ao recomendado na bula de cada medicamento. As taxas de adesão ao tratamento, melhora da acuidade visual e regressão do edema foram menores que o observado em outros estudos. A judicialização de medicamentos anti-VEGF para o tratamento de retinopatias induziu o Poder Público a celebrar convênio com instituição filantrópica de forma a atender estes pacientes, promovendo benefícios a toda esta população. Não existe, por parte do Poder Judiciário, mecanismos ou manifestação de preocupação quanto a eficácia do tratamento pleiteado, bastando apenas informações de que a sentença foi cumprida e o paciente está recebendo o tratamento. A baixa adesão dos pacientes indica a necessidade de critérios para continuidade do atendimento da sentença judicial de modo a induzir o paciente a seguir todas as recomendações médicas de tratamento. O custo médio por paciente EMD em tratamento antiangiogênico por pedido judicial em Mato Grosso do Sul foi de R\$ 5892,19.

Palavras-chave: edema macular diabético, antiangiogênicos, judicialização da saúde

ABSTRACT

BACKGROUND: Antiangiogenic drugs are the first line of treatment for Diabetic Macular Edema (DME), and their efficacy and safety have been consolidated in randomized clinical trials and systematic reviews. However, the Brazilian health system does not make these drugs available, leading some patients to turn to the Judiciary to obtain the desired treatment. This movement is called Health Judicialization. The objective was to evaluate clinical, epidemiological and therapeutic aspects of patients with diabetic macular edema and economic aspects of anti-VEGF made available by court order.

METHODS: A retrospective, descriptive and analytical cohort study was conducted at the Technical Support Center (NAT-Jus) of the Court of Justice of Mato Grosso do Sul and in the ophthalmology sector of Hospital São Julião (HSJ), where it was collected information from medical records of patients with DME who received injections for anti-VEGF drugs by court order.

RESULTS: Most patients were female (53.8%), with low education (61.4%, elementary school), white (51%) and married (52.4%) were identified. The general average age was 63.9 years (27 - 84 years). Cataract was the prevalent comorbidity (71%), followed by arterial hypertension (44.1%). Ranibizumab monotherapy was applied to 67.6% of patients, 9.7% received only Aflibercept and 22.7% of patients received both. There were administered 853 injections of anti-VEGF in 240 eyes, corresponding to 145 patients, with 730 injections of Ranibizumab and 123 of Aflibercept. Treatment adherence was 31 and non-adherence was 69%. Ocular adverse reactions have been described for 6.2% of patients. The improvement in visual acuity occurred in 35%, with an average gain of 3.8 letters (ETDRS). The average number of injections was 4.4 in 12 months, 3.5 in 24 months and 36 months, three in 48 months and four in 60 months.

CONCLUSION: Patients with DME who received injections of anti-VEGF drugs treated by court order at HSJ are inserted in the public health system. The advanced condition of the disease observed in patients at the beginning of treatment suggests the need for early detection of DME in diabetic patients through screening programs. We observed a smaller number of anti-VEGF applications compared to what is recommended in the package insert of each drug. Rates of adherence to treatment, improvement in visual acuity and regression of edema were lower than that observed in other studies. The judicialization of anti-VEGF drugs for the treatment of retinopathies induced the Government to sign an agreement with a philanthropic institution in order to serve these patients, promoting benefits to this entire population. There are no mechanisms or expressions of concern on the part of the Judiciary regarding the effectiveness of the treatment sought, just information that the sentence has been fulfilled and the patient is receiving treatment. The low adherence of patients indicates the need for criteria for continuing to comply with the judicial sentence in order to induce the patient to follow all medical recommendations for treatment. The average cost per DME patient undergoing antiangiogenic treatment by court order in Mato Grosso do Sul was R\$ 5892.19.

Keywords: diabetic macular edema, antiangiogenics, judicialization of health

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E TABELAS

| | | |
|----------|---|----|
| Imagem 1 | Anatomia dos olhos | 18 |
| Imagem 2 | Anatomia da retina | 21 |
| Quadro 1 | Tipos de sistemas de proteção social | 30 |
| Tabela 1 | Características dos pacientes portadores de EMD que fizeram uso de terapêutica antiangiogênica fornecida por ação judicial .. | 46 |
| Tabela 2 | Injeções intravítreas em pacientes com EMD tratados por determinação judicial | 48 |
| Tabela 3 | Tratamentos do EMD realizados nos pacientes atendidos no HSJ | 49 |
| Tabela 4 | Evolução da acuidade visual em letras EDTRS de pacientes com EMD que receberam injeção de anti-VEGF | 50 |
| Tabela 5 | Evolução da acuidade visual por medicamento anti-VEGF | 50 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AV: Acuidade Visual

CBAF: Componente Básico da Assistência Farmacêutica

CEAF: Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

DM: Diabetes Mellitus

DMRI: Degeneração Macular Relacionada à Idade

EMD: Edema Macular Diabético

EDTRS: Estudo de Retinopatia Diabética no Tratamento Precoce

HSJ: Hospital São Julião

logMAR: logaritmo de Ângulo Mínimo de Resolução

NAT-Jus: Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário

OVCR: Oclusão Venosa Central da Retina

PIO: Pressão Intraocular

RD: Retinopatia Diabética

SES/MS: Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso do Sul

SESAU: Secretaria Municipal de Saúde de Campo Grande

SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses
Próteses Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde

SUS: Sistema Único de Saúde

TJ/MS: Tribunal de Justiça de Mato Grosso do Sul

TCO: Tomografia de Coerência Óptica

VEGF: Fator de Crescimento Endotelial Vascular

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| DEDICATÓRIA..... | 4 |
| AGRADECIMENTOS | 5 |
| RESUMO | 6 |
| ABSTRACT | 8 |
| LISTA DE ILUSTRAÇÕES E TABELAS | 10 |
| LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS | 11 |
| 1 INTRODUÇÃO..... | 13 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA | 16 |
| 2.1 DIABETES MELLITUS | 16 |
| 2.2 RETINOPATIA DIABÉTICA E EDEMA MACULAR DIABÉTICO | 18 |
| 2.3 TRATAMENTO DO EDEMA MACULAR DIABÉTICO | 24 |
| 2.4 SAÚDE NO BRASIL | 29 |
| 2.4.1 ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NO BRASIL..... | 31 |
| 2.5 JUDICIALIZAÇÃO | 34 |
| 3 OBJETIVOS..... | 39 |
| 3.1 OBJETIVO GERAL | 39 |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 39 |
| 4 MATERIAIS E MÉTODO..... | 40 |
| 4.1 LOCAL, PERÍODO E POPULAÇÃO | 40 |
| 4.2 COLETA E ANÁLISE DE DADOS | 40 |
| 4.3 ASPECTOS ÉTICOS | 43 |
| 5 RESULTADOS | 44 |
| 6 DISCUSSÃO..... | 52 |
| 7 CONCLUSÕES..... | 58 |
| REFERÊNCIAS | 60 |
| APÊNDICE A – Termo de Consentimentos Livre e Esclarecido | 70 |
| APÊNDICE B – Formulário de Coleta de Dados | 71 |
| ANEXO 1 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa..... | 73 |
| ANEXO 2 – Aprovação do Hospital São Julião | 78 |
| ANEXO 3 – Autorização do TJ/MS..... | 79 |

1 INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus (DM) é uma condição crônica, complexa e multifatorial que ocorre quando há elevados níveis de glicose no sangue (hiperglicemia) devido a diminuição ou não da produção de insulina ou da ineficácia do organismo em utilizar a insulina produzida neste (1). O diabetes pode evoluir para complicações agudas como hipoglicemia, cetoacidose e síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetótica, e complicações crônicas. As complicações crônicas podem ser macrovasculares (doença arterial coronariana, doença arterial periférica e doença cerebrovascular) e microvasculares (retinopatia, nefropatia, neuropatia) (2).

Segundo a Associação Americana de Diabetes, retinopatia diabética é um termo geral para todas as desordens na retina causada por diabetes (3). A retinopatia diabética é uma das principais causas de perda visual em pessoas entre 20 e 75 anos, afetando um em cada três pessoas portadoras de DM no mundo (4). Estima-se que o número de indivíduos com retinopatia diabética que em 2010 era de 127 milhões aumentará para 191 milhões em 2030, com prevalência de 35% entre todos os tipos de diabetes (5,6). No Brasil, a incidência da retinopatia diabética é de 24 a 39% na população diabética, e após 20 anos de doença, estima-se que 90% dos portadores de diabetes tipo 1 e 60% do tipo 2 terão algum grau de retinopatia diabética (7,8).

A falta de controle dos níveis de glicose sanguínea causa diversas alterações estruturais nos capilares da retina, ocasionando extravasamento de fluidos na mácula e espessamento da retina (9,10). O aumento da permeabilidade vascular pode ser avaliado pelo fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). O Edema Macular Diabético (EMD) é caracterizado por esse espessamento ou acúmulo de lipoproteínas e lipídios na retina, provocados por danos na barreira hemato-retiniana e que levam a diminuição da acuidade visual (9,11).

As atuais estratégias terapêuticas para o tratamento ocular do EMD visam o manejo das complicações microvasculares e incluem agentes farmacológicos intravítreos, fotocoagulação

à laser e cirurgia vítrea. A administração intravítrea de agentes antiangiogênicos (anti-VEGF) é atualmente o tratamento de primeira linha (12–17). Para este procedimento estão disponíveis mundialmente três medicamentos anti-VEGF, os quais são Aflibercepte (Eylia® – Bayer S.A.), Ranibizumabe (Lucentis® – Novartis Biociências S.A.) e Bevacizumabe (Avastin® – Roche Produtos Químicos e Farmacêuticos S.A.). O Bevacizumabe não tem aprovação de agências reguladoras nacionais ou internacionais para uso intravítreo em EMD, entretanto recebeu da ANVISA autorização provisória para o uso intravítreo no tratamento de degeneração macular relacionada à idade (DMRI). Todos os três medicamentos anti-VEGF apresentam evidências de efetividade e segurança demonstradas por estudos primários e de revisão sistemática com evidências de alta qualidade (18–35).

O direito à saúde foi reconhecido no Brasil por meio da Constituição Federal de 1988 (36), que indica “a saúde é direito de todos e dever do Estado”, e pela instituição do Sistema Único de Saúde (SUS). Neste sentido, a Lei n. 8080/1990 (37) consolidou o direito à saúde sob a tutela do Estado, normatizando o SUS, o qual se sustenta sobre três pilares fundamentais: universalidade, integralidade e equidade.

Desde seu início, o SUS ampliou o acesso a serviços de saúde, diminuiu as desigualdades de acesso e as desigualdades de atendimento à população. Entretanto, seu funcionamento é ameaçado por fatores demográficos, epidemiológicos, econômicos, transições políticas e sociais, bem como o subfinanciamento (38).

As necessidades de saúde não atendidas pelo SUS são requisitadas ao Estado por meio de processos judiciais, no movimento intitulado judicialização do direito à saúde. A busca do cidadão para satisfazer o seu direito fundamental à saúde indicado na Constituição (39) inclui os portadores de EMD que precisam de tratamento com anti-VEGF. Considerando a escassez de estudos que apresentam resultados sobre o uso de medicamentos obtidos por processos judiciais, sobre o acompanhamento desses pacientes, desfechos e reações adversas observadas,

este estudo tem por objetivo avaliar os aspectos clínico-epidemiológicos e terapêuticos de pacientes portadores de edema macular diabético e aspectos econômicos da terapêutica antiangiogênica disponibilizada por pedido judicial.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DIABETES MELLITUS

A Federação Internacional de Diabetes estimou que em 2019 havia 463 milhões de pessoas (20 a 79 anos) com DM no mundo, sendo 16,8 milhões de adultos com DM no Brasil (1). Dados do VIGITEL Brasil 2018 indicam prevalência de diabetes auto referido em adultos de 7,1% em homens e 8,1% em mulheres (40).

No DM tipo 1 (DM1), a destruição das células beta pancreáticas ocasiona deficiência na secreção de insulina, tornando o uso desse hormônio fundamental no tratamento para prevenir cetoacidose, coma, eventos micro- e macrovasculares e morte. A destruição das células beta pancreáticas decorre principalmente de processo autoimune, que pode ser detectado com pesquisa de autoanticorpos circulantes no sangue periférico (anti-ilhotas ou anti-ICA, anti-insulina ou IAA, antidescarboxilase do ácido glutâmico ou anti-GAD, e antitirosina fosfatase ou anti-IA2, por exemplo) (41).

O DM tipo 2 (DM2) ocorre perda progressiva de função das células beta ou ainda pela resistência à insulina e deficiência na ação desse hormônio, ocasionando hiperglicemia. O DM2 possui etiologia complexa, multifatorial, poligênica e associada a forte predisposição genética, representa 95% dos casos de DM (41).

O tratamento do DM é complexo e envolve outros fatores além da terapêutica medicamentosa. Primeiramente o paciente é orientado sobre a necessidade de mudanças no estilo de vida através de educação em saúde, alimentação saudável e dieta orientada, prática de atividade física e cessação do tabagismo, quando aplicável. Também é muito importante tratar a dislipidemia e a hipertensão arterial, quando presentes, como forma de prevenção primária e secundária de complicações macro e microvasculares relacionadas à DM (42).

O tratamento do DM1 envolve a administração de insulina endógena em quantidade suficiente para se obter normoglicemia, sem ocorrência de hipoglicemia. Para os pacientes em

insulinoterapia, faz-se necessário o automonitoramento glicêmico realizado com auxílio de aparelho glicosímetro, fitas/tiras reagentes, agulhas ou lancetas para punção digital. No âmbito do SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do DM1, Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 17, de 12/11/2019, disponibiliza Insulina NPH (suspensão injetável 100UI/mL), Insulina regular (solução injetável 100UI/mL), Insulina análoga de ação rápida (solução injetável 100UI/mL) e Insulina análoga de ação prolongada (solução injetável 100UI/mL) (43). Os insumos necessários para insulinoterapia (seringas com agulha acoplada para aplicação de insulina, caneta para aplicação de insulina, agulha para caneta aplicadora de insulina) e automonitoramento glicêmico (glicosímetro, tiras reagentes de medida de glicemia capilar, lancetas para punção digital) estão padronizados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020) e são distribuídas pelo SUS.

O tratamento medicamentoso do DM2 geralmente se inicia com uso de antidiabético oral, classificado conforme o seu mecanismo de ação. Sulfonilureia e glinidas estimulam a secreção pancreática de insulina, inibidores da alfa-glicosidase diminuem a absorção de glicídios, biguanidas diminuem a produção hepática de glicose, glitazonas aumentam o uso periférico da glicose, inibidores da DPP-4 diminuem a degradação das incretinas, inibidores da SGLT2 inibem a absorção renal de glicose e análogos da GLP1 regulam a secreção de insulina. Conforme a apresentação do DM2 no paciente, fatores como falência progressiva da célula β , mecanismo de resistência à insulina, complicações micro e macrovasculares ou múltiplos transtornos metabólicos (disglicemia, dislipidemia e inflamação vascular) fundamentam a escolha da terapia medicamentosa a ser seguida (44).

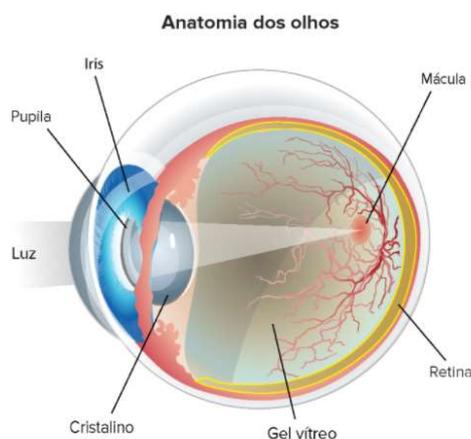
Seguindo a RENAME 2020, o Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) disponibiliza os medicamentos antidiabéticos orais cloridrato de metformina, glibenclamida e gliclazida, além de insulinas humanas NPH e Regular (45). A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Sistema Único de Saúde (CONITEC) recomendou

a incorporação de Dapagliflozina para pacientes com diabetes mellitus tipo 2, com idade igual ou superior a 65 anos e doença cardiovascular estabelecida (46), porém este medicamento ainda não está disponível para os usuários do SUS.

Todas as formas de diabetes são caracterizadas por hiperglicemia, falta parcial ou absoluta de insulina e desenvolvimento de doença microvascular específica do diabetes na retina, glomérulo renal e nervo periférico. O diabetes também está vinculado à doença macrovascular aterosclerótica acelerada que afeta as artérias que suprem o coração, o cérebro e as extremidades inferiores. Como consequência da evolução das complicações microvasculares, o DM é agora a principal causa de cegueira em pessoas de 20 a 74 anos de idade e a principal causa de doença renal em estágio terminal (2).

2.2 RETINOPATIA DIABÉTICA E EDEMA MACULAR DIABÉTICO

Imagem 1 – Anatomia dos olhos



Fonte: <http://www.scienceofdme.org/pt/learn/>

A retinopatia diabética é uma das principais causas de perda visual em pessoas entre 20 e 75 anos, tratando-se de complicação microvascular da retina, específica do DM. A retinopatia diabética afeta em torno de 1 em cada 3 pessoas portadoras de DM no mundo (4). No Brasil, a

incidência varia entre 24% e 39% da população diabética (7), sendo que após 20 anos de doença, estima-se que 90% dos portadores de diabetes tipo 1 e 60% do tipo 2 terão algum grau de retinopatia diabética (8).

A retinopatia diabética pode ser dividida basicamente em não proliferativa e proliferativa. Os mecanismos fisiopatológicos ligados ao desenvolvimento da retinopatia diabética são complexos, intrincados, envolvendo variáveis ainda não completamente elucidadas. Conforme Tarr e colaboradores (9), várias vias bioquímicas envolvidas têm sido identificadas como metabolização do sorbitol, glicosilação proteica não enzimática, proteína C quinase (10), estresse oxidativo, inflamação e fatores genéticos, os quais são os mais pesquisados.

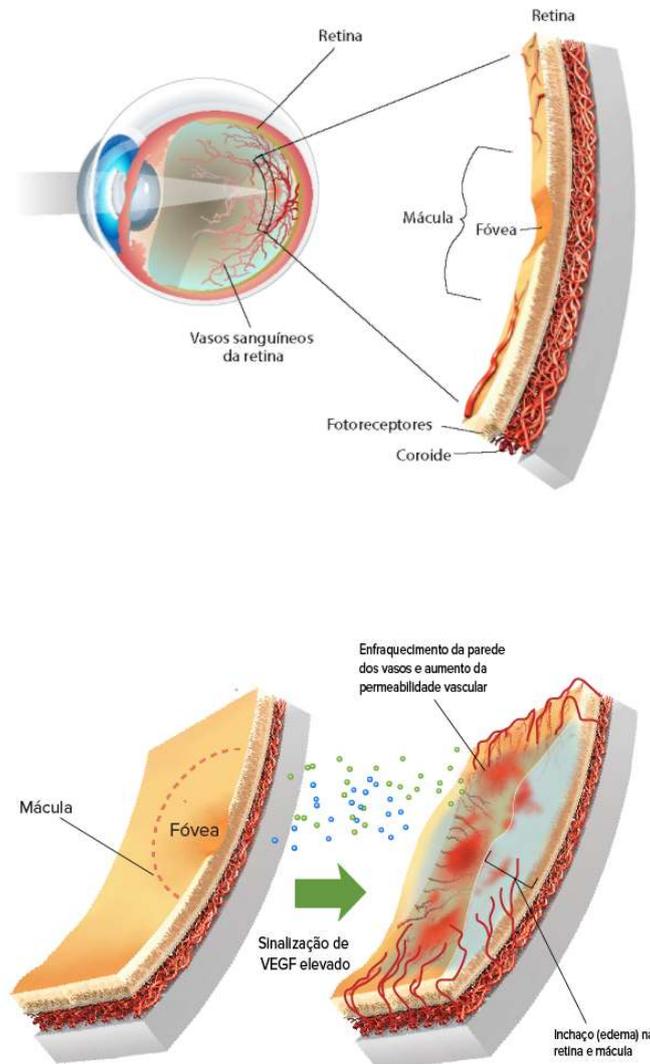
A retinopatia diabética não proliferativa é mais comum. Ocorre aumento da permeabilidade vascular e oclusão capilar na vasculatura retiniana, podendo ser classificada em leve, moderada e grave, conforme a oclusão capilar. Com o aumento do fluxo sanguíneo na retina, aumenta a tensão de cisalhamento, danificando os pericitos (células endoteliais contráteis) nas paredes dos vasos, gerando uma incapacidade de contração do vaso e por conseguinte prejudicando a autorregulação do fluxo sanguíneo. Os vasos submetidos a tensão sanguínea aumentada liberam substâncias vasoativas com consequente dilatação, levando ao aumento da permeabilidade vascular, promovendo aumento de extravasamento de fluídos. Quando o fluído atinge a mácula, região da retina onde ocorre o foco da visão, esta incha, sendo essa condição conhecida por edema macular diabético. Com a formação do EMD o foco da visão se perde, podendo a condição se tornar permanente. Quando o fluído extravascular é reabsorvido, os lipídios e as proteínas plasmáticas precipitam formando os exsudatos duros (3,9).

A retinopatia diabética proliferativa é o estágio mais avançado da retinopatia e ocorre quando os vasos estão severamente danificados e ocluídos. A lesão endotelial nos pericitos

estimula a expressão do fator de necrose tumoral (TNF- β), responsável pela proliferação celular, levando ao espessamento da membrana basal dos vasos. Estas alterações predisõem o desenvolvimento de microaneurismas, pequenas dilatações nos vasos, que podem romper e ocasionar micro hemorragias retinianas. Os produtos inflamatórios decorrentes da lesão endotelial promovem adesão de leucócitos e formação de pequenos trombos nos vasos. Assim, o processo de lesão endotelial evolui causando isquemia na retina, podendo ser identificada pelo surgimento de manchas algodinosas, visualizadas em exame de fundo de olho. A isquemia promove o aumento da produção de substâncias angiogênicas, por exemplo, o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), os quais estão associados à neovascularização e desenvolvimento de anormalidades microvasculares intrarretinianas (3,47). Como os novos vasos são frágeis, tendem a romper com facilidade provocando hemorragia vítrea e aumento da pressão intraocular. Associado a esta cascata de eventos, níveis elevados de VEGF são associados a fibrose tecidual que predisõem ao descolamento tracional da retina (3,9,11,48).

O diagnóstico precoce, seguido de adequado tratamento da retinopatia diabética é imprescindível pela alta morbidade associada às fases avançadas da doença. A proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Retinopatia Diabética do Ministério da Saúde (49) reconhece as dificuldades inerentes a este diagnóstico precoce que se inicia no subdiagnóstico de DM na população geral. A posteriori, há dificuldades no acesso a serviços especializados em oftalmologia para o rastreamento da retinopatia diabética.

Imagem 2: Anatomia da retina



Fonte: <http://www.scienceofdme.org/pt/learn/>

No Reino Unido, desde a implementação do Programa de Triagem de Olhos Diabéticos em 2003, a retinopatia diabética não é mais a principal causa de cegueira na população economicamente ativa da Inglaterra (50). Existem guias de triagem e diagnóstico de retinopatia

diabética e EMD, como Vision Academy Working Group (17,50), com sugestões de abordagens e intervalos para realização dos exames que poderiam ser utilizados no SUS.

O exame de fundo de olho com mapeamento de retina e retinografia são importantes para o rastreamento e diagnóstico de retinopatia diabética. Mundialmente, a angiofluoresceinografia ou retinografia fluorescente binocular não fazem parte da rotina de exames por tratar-se de um procedimento invasivo que necessita aplicação de medicamento contrastante. Porém, é um exame eficiente e sensível para diagnóstico de EMD e auxilia no seguimento do tratamento (perda visual inexplicável, não resposta ao tratamento, detecção de neovascularização, persistência de neovascularização após tratamento). Por outro lado, o exame de tomografia de coerência óptica (TCO) tornou-se o padrão ouro no diagnóstico e seguimento do tratamento de EMD (17,49).

O exame de ultrassonografia ocular (ou ecografia) é recomendado quando não é possível a adequada avaliação da retina devido à opacidade causada por catarata ou hemorragia vítrea (51). O Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) tem padronizado diversos exames oftalmológicos para avaliação de retinopatia diabética e EMD: 02.11.06.008-9 – Eletroretinografia; 02.11.06.017-8 – Retinografia colorida binocular; 02.11.06.018-6 – Retinografia fluorescente binocular; 02.11.06.027-5 – Triagem oftalmológica; 02.11.06.028-3 – Tomografia de coerência óptica; 02.05.02.008-9 – Ultrassonografia de globo ocular/orbita (monocular); 02.11.06.012-7 – Mapeamento de retina; 02.11.06.002-0 – Biomicroscopia de fundo de olho.

O EMD é uma manifestação importante que ameaça a visão e deve ser avaliado separadamente dos estágios da retinopatia diabética porque pode ser encontrado em qualquer nível de gravidade da retinopatia e pode cursar de forma independente. Convencionalmente, baseado na Classificação Internacional de Doenças, o EMD tem sido diagnosticado e classificado conforme exame clínico ou resultados da imagem da retina, de acordo com a

proximidade da fóvea. Nas diretrizes atuais, o diagnóstico e classificação do EMD são atualizados com informações de tomografia de coerência ótica (TOC) e Edema Macular Clinicamente Significativo (EMCS) em: (1) ausência de EMD, ausência de espessamento retiniano ou exsudados duros na região da mácula; (2) EMD sem envolvimento central, espessamento da retina na mácula não envolvendo uma zona de subcampo central que é de 1 mm diâmetro; e (3) EMD central, espessamento retiniano na mácula envolvendo uma zona de subcampo central que tem 1 mm de diâmetro (17). Ainda, Edema Macular Focal e Difuso, classificação conforme a fonte de vazamento; e Edema Macular Envolvendo o Centro: espessura do subcampo foveal $\geq 275\mu\text{m}$ avaliado com TCO (52). No Edema Macular com ou sem tração vítrea a TCO permite avaliar a presença de tração vítrea tangencial ou ântero-posterior (53), classificando o edema como tipo esponja, cístico ou líquido sub-retiniano com ou sem tração vítreo macular (49,54).

Alterações vasogênicas secundárias à hiperglicemia promovem uma ruptura na barreira hemato-retiniana, iniciando a cascata da formação de edema macular. Entretanto, a ativação de uma inflamação de baixo grau concomitante a modificações vasogênicas induzirá graves danos na retina e as alterações maculares se tornarão crônicas (55).

Não é possível afirmar o que causa neuroinflamação na retina. Entretanto, vários estímulos nociceptivos estão envolvidos, como hiperglicemia, aumento dos níveis de glutamato, desregulação de fatores retinianos neurotróficos, estresse oxidativo, aumento de produtos finais de glicosilação avançada e retículo endotelial no nível de estresse. Independentemente de quais fatores promovem inflamação da retina, esta parece ser causada pela ativação do sistema imunológico da própria retina, principalmente células microgliais. A ativação das células microgliais gera alterações anatômicas e funcionais nas células da retina. Sob condições de alta ativação, as células microgliais adquirem um fenótipo mais ameboide com motilidade aumentada e sua localização é deslocada das camadas plexiformes para o

espaço sub-retiniano. Além disso, as células microgliais sintetizam e removem citocinas, proteases, óxido nítrico e espécies reativas de oxigênio (ERO) no meio extracelular, o que causa a morte neuronal. Em suma, parece que as células microgliais, juntamente com células de Müller e astrócitos, iniciam processos inflamatórios na retina e células gliais reativas amplificam essa resposta; e uma inflamação de baixo grau é mantida pela produção de citocinas como interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8) ou quimiocina CCL2. A IL-6 altera a função dos astrócitos, que dão suporte estrutural aos capilares da retina, quebrando a barreira hemato-retiniana interna (BHRi) (55).

2.3 TRATAMENTO DO EDEMA MACULAR DIABÉTICO

A informação ao paciente transmitida pelo médico assistente ou outros profissionais de saúde desempenham um papel fundamental na tentativa bem-sucedida de prevenir a cegueira. Pacientes com DM, mas sem retinopatia diabética, devem ser orientados a realizar exames de rastreamento. Os pacientes devem ser informados da importância de uma intervenção oportuna, apesar da boa visão e sem sintomas oculares, para o tratamento eficaz da retinopatia diabética. Ainda, os pacientes devem ser orientados sobre a necessidade de manter níveis séricos de glicose e lipídios sob controle adequado, assim como a pressão arterial. Para garantir uma educação efetiva do paciente, deve haver comunicação entre os profissionais da saúde que prestam atendimento ao paciente (17,54).

A determinação da gravidade e classificação do EMD determinará a necessidade e tipo de tratamento, bem como o acompanhamento. É importante observar que estágios avançados de retinopatia diabética e EMD podem estar presentes mesmo em pacientes que não apresentam sintomas visuais (17).

As atuais estratégias terapêuticas para o tratamento do EMD visam o manejo das complicações microvasculares, incluindo agentes farmacológicos intravítreos (EMD que

envolve o centro da fóvea), fotocoagulação a laser (EMD que não envolve o centro da fóvea) e cirurgia vítrea (hemorragia vítrea, descolamento de retina). A administração intravítrea de agentes antiangiogênicos (anti-VEGF) é atualmente a primeira linha de terapia EMD no centro da fóvea. A terapêutica com laser convencional tornou-se a segunda linha de tratamento (12–17).

É importante determinar a etiologia predominante do edema macular porque o EMD é resistente ao tratamento em 30% dos casos. Sabendo que os tipos predominantes de EMD podem ser vasogênico ou inflamatório, as opções terapêuticas para cada caso são anti-VEGF para EMD vasogênico e esteroides para EMD inflamatório. Entretanto, atualmente não é possível distinguir a fisiopatologia do EMD com base no exame de TCO. Desta forma, os esteroides são reservados as situações persistentes e refratárias ao tratamento com anti-VEGF (55).

Na prática clínica são utilizados três medicamentos anti-VEGF, Aflibercepte (Eylia® – Bayer S.A.), Ranibizumabe (Lucentis® – Novartis Biociências S.A.) e Bevacizumabe (Avastin® – Roche Produtos Químicos e Farmacêuticos S.A.). O Bevacizumabe não tem aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ou de outra agência no mundo para uso intraocular, mas o uso *off label* de Bevacizumabe no tratamento de retinopatias está bem definido por evidências científicas (12,13,56–58).

O Bevacizumabe e o Ranibizumabe foram desenvolvidos pela empresa americana Genentech Inc., sendo o Ranibizumabe um fragmento do Bevacizumabe. Com peso molecular reduzido em relação ao Bevacizumabe, o Ranibizumabe atinge concentrações significativas no espaço sub-retiniano e coroideano. Possui o mesmo número de patente de molécula que o Bevacizumabe, depositado no Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI) (PI98093879 de 03/04/1988) (59). Porém, o Bevacizumabe e Ranibizumabe são produzidos e comercializados por laboratórios farmacêuticos diferentes.

O custo do tratamento é um dos itens avaliados quando se analisa uma opção terapêutica. Neste caso, é importante salientar que de acordo com os preços disponíveis em dezembro de 2020, o medicamento Bevacizumabe (Avastin® – PMVG¹: R\$ 1.389,20) tem custo inferior as outras opções, Ranibizumabe (Lucentis® – PMVG¹: R\$ 3.255,62) ou Aflibercepte (Eylia® – PMVG¹: R\$ 3.189,76). Ainda, um frasco de Bevacizumabe pode ser fracionado em 20 doses e Ranibizumabe/Aflibercepte são comercializados em dose única, podendo ser fracionados no máximo em duas doses (60,61).

Virgili e colaboradores (2017), em metanálise do grupo Cochrane, concluíram que Aflibercepte confere alguma vantagem na melhoria da função visual em relação ao Ranibizumabe e Bevacizumabe em pessoas com EMD em um ano (evidência de moderada certeza). Encontraram benefício anatômico (espessura central da retina) com o Ranibizumabe em relação ao Bevacizumabe (evidência de baixa certeza), mas houve pouca diferença nos resultados funcionais (evidência de baixa e moderada certeza). Os resultados dos ensaios clínicos randomizados podem não se aplicar às práticas do mundo real, onde as pessoas que precisam de tratamento antiangiogênico geralmente são subtratadas e submonitoradas. Os autores não encontraram sinais de diferenças de segurança entre os três medicamentos antiangiogênicos (evidência de alta ou moderada certeza). No entanto, estas estimativas foram imprecisas em relação a eventos tromboembólicos arteriais e morte por todas as causas (evidência de muito baixa certeza) (35).

Atualmente, no Brasil, o SUS ainda não disponibiliza medicamento anti-VEGF para o tratamento de retinopatias. A CONITEC avaliou o uso de anti-VEGFs para o tratamento de EMD e DMRI. Em outubro/2015 o Relatório de Recomendação – Antiangiogênicos (Bevacizumabe e Ranibizumabe) no tratamento do edema macular diabético foi disposto em

¹ PMVG: preço máximo de venda ao governo em 14/12/2020, conforme lista de preços dos medicamentos regulados nos termos da Resolução da Câmara de Regulação de Medicamentos – CMED nº 02 de 20/03/2019.

Consulta Pública (Consulta Pública nº 34 com início em 12/11/2015 e término em 01/12/2015), com recomendação da CONITEC “... posicionou-se desfavoravelmente à incorporação no SUS do Ranibizumabe para edema macular diabético, recomendando favoravelmente a incorporação do Bevacizumabe para essa indicação. Considerou-se que o Ranibizumabe é eficaz e seguro, porém se equipara em eficácia e segurança ao Bevacizumabe, o qual representa a alternativa de tratamento mais custo-efetiva” (60). Porém, não houve incorporação do medicamento para o tratamento do EMD. Em 2018 foi aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Degeneração Macular Relacionada à Idade (forma neovascular), Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 18 de 02/07/2018 (62), com indicação do uso de Bevacizumabe 25mg/mL, autorizada excepcionalmente pela ANVISA, conforme RDC nº 111 de 06/09/2016 (63), com validade de 3 anos e não renovada. Portanto, os portadores de DMRI estão sem tratamento anti-VEGF, no momento.

No Relatório de Recomendação nº 478 – Aflibercepte para EMD em novembro/2019, a CONITEC decidiu “Incorporar o Aflibercepte para o tratamento de pacientes com edema macular diabético, condicionada à negociação de preço a partir da proposta apresentada pelo demandante e à elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS” (64). Posteriormente foi disposto na Consulta Pública nº 12, em 2020, a proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Retinopatia Diabética, com a incorporação do Aflibercepte (49), não tendo sido este PCDT publicado até o momento. Também em 2020 o Relatório de Recomendação nº 549 – Ranibizumabe para tratamento de EMD, decidiu incorporar o Ranibizumabe para o tratamento de edema macular diabético (EMD)” (65). É esperado que em breve seja publicado o PCDT da Retinopatia Diabética com os anti-VEGFs Aflibercepte e Ranibizumabe.

Por outro lado, o Relatório de Recomendação da CONITEC – Implante biodegradável de Dexametasona no tratamento do Edema Macular Diabético em pacientes não responsivos à

terapia prévia com anti-VEGF, de agosto/2020, que esteve em Consulta Pública entre 15/09/2020 e 05/10/2020, teve como recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS de implante biodegradável de Dexametasona (66).

O Bevacizumabe é um anticorpo monoclonal anti-VEGF humanizado assim como o Ranibizumabe, o qual não possui o fragmento Fc. Aflibercepte é uma glicoproteína de fusão recombinante que consiste em porções de domínios extracelulares dos receptores 1 e 2 do VEGF ligados à porção Fc da imunoglobulina humana. O Bevacizumabe e o Ranibizumabe podem ligar-se ao VEGF-A e o Aflibercepte pode ligar-se ao VEGF-A, VEGF-B, fator de crescimento placentário (PLGF) e Galectin-1. A meia-vida sistêmica desses fármacos varia conforme a presença ou ausência de fragmentos Fc em suas moléculas. No entanto, a meia-vida intravítrea observada é de 6,7 a 10 dias para o Bevacizumabe, 7,1 dias para o Ranibizumabe e aproximadamente 9 dias para o Aflibercepte (67).

As reações adversas mais frequentes observadas (em pelo menos 5% dos pacientes tratados com Aflibercepte) foram hemorragia subconjuntival, moscas volantes, redução na acuidade visual, descolamento do vítreo, dor no olho, aumento da pressão intraocular, catarata (34). As reações adversas mais comuns com uso de Ranibizumabe (frequência $\geq 1/10$) foram nasofaringite, aumento da pressão intraocular, dor de cabeça, prurido nos olhos, inflamação intraocular, hiperemia ocular, vitreite, deslocamento do vítreo, olho seco, hemorragia retiniana, distúrbio visual, blefarite, dor no olho, lacrimejamento aumentado, moscas volantes, hemorragia conjuntival, sensação de corpo estranho no olho, irritação do olho, artralgia (68). A maioria dos eventos adversos com uso de Bevacizumabe está relacionada à técnica de injeção intravítrea. As reações adversas oculares observadas foram endoftalmite, catarata, hemorragia do vítreo após descolamento agudo posterior. As reações não oculares comuns aos medicamentos antiangiogênicos foram eventos cardiovasculares, incluindo o aumento da pressão arterial e piora transitória da função renal (60).

2.4 SAÚDE NO BRASIL

Em 1946, a OMS (69) instituiu o conceito de saúde, que se tornou amplamente difundido, segundo o qual “saúde é um estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não apenas a ausência de doença ou enfermidade”. Este conceito caracteriza uma visão holística da saúde, visto que bem-estar é um conceito muito abrangente e pessoal, tornando a saúde, sob a ótica da saúde coletiva, intangível em sua plenitude. Neste contexto, a saúde não é uma responsabilidade exclusiva das ciências biológicas e ciências da saúde, contemplando também segurança social, segurança pública, educação, economia, ou seja, é interdisciplinar (70).

Historicamente, é importante lembrar o momento da consolidação da seguridade social, no pós II Guerra Mundial, quando, devido a conjunção de fatores políticos, econômicos e sociais, ampliou-se a ação do Estado e a cobertura foi estendida significativamente, de modo que seu resultado, principalmente em países europeus, foi chamado de Estado do Bem Estar Social (Welfare State) (71).

Esping-Andersen (72), a partir das diferentes configurações de sistemas de proteção social em diversos países no período pós-guerra, sugere uma tipologia para os sistemas de proteção social, que pode ser vista no quadro 1.

Quadro 1 -Tipos de sistemas de proteção social

| Tipos | Características |
|--|--|
| Residual ou liberal | Políticas seletivas e focadas. O Estado intervém apenas quando os canais tradicionais (família, mercado, redes comunitárias) são insuficientes. Financiamento: impostos. |
| Corporativista ou meritocrático | Políticas sociais amplas, mas com benefícios estratificados por grupos ou corporações. Contrapõe-se de maneira limitada ao efeito das forças de mercado na alocação de recursos. Mas ao longo dos trinta anos que se seguiram ao fim da IIGM, envolveu o conjunto da sociedade. Financiamento: contribuições de empregados e empregadores. |
| Institucional-Redistributivo ou social democrata | O Estado provê o acesso universal a uma vasta gama de bens e serviços, “desmercantilizando” os cidadãos e igualando os desiguais. A premissa é de que o mercado produz riscos sociais que devem ser eliminados. Financiamento: impostos. |

Fonte: Adaptado de Esping-Anderson, 1991. Elaboração Marques, 2018.

O sistema de saúde brasileiro anterior a Constituição Federal de 1988 apresentava características meritocráticas, pois abrangia a população vinculada à previdência social, ou seja, aqueles que tinham emprego formalizado. A população carente era atendida por instituições filantrópicas (Santas Casas). A partir da Conferência Internacional sobre a Atenção Primária à Saúde, realizada em Alma-Ata em 1978, juntamente com as VII e VIII Conferências Nacionais de Saúde em 1980 e 1986, respectivamente, foi iniciado um movimento sanitário que lançou as bases para as discussões na Assembleia Nacional Constituinte (73).

A Constituição da República Federativa do Brasil de 1988 (36), no artigo sexto, reconhece a saúde como um direito social. O artigo 196, da mesma constituição indica que a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação. Neste mesmo sentido, a Lei n. 8080/1990 (37) veio consolidar o direito a saúde sob a tutela do Estado.

A rede pública de saúde brasileira atual, denominada SUS, sustenta-se sobre três pilares fundamentais: universalidade, integralidade e equidade. Conforme a tipologia sugerida por Esping-Andersen (72), o modelo de seguridade social do SUS é institucional redistributivo ou social democrata, financiado totalmente pelo Estado por meio da arrecadação de impostos.

O SUS é o maior sistema público de saúde do mundo, abrangendo mais de 211 milhões de brasileiros - conforme dados do IBGE (74). Segundo Giovanella e colaboradores (2018), aproximadamente 75% da população brasileira depende exclusivamente de atendimento do SUS, pois não têm seguro privado de saúde. Momentos com alta taxa de desemprego e crise financeira nos Estados e Municípios contribuem para o aumento desta população dependente do SUS (75).

Desde o seu início, o SUS ampliou o acesso a serviços de saúde, diminuiu as desigualdades de acesso e atendimento da população, mas seu funcionamento é ameaçado por fatores demográficos, epidemiológicos, econômicos, transições políticas e sociais (38).

O SUS tem sido subfinanciado desde a sua criação. Conforme Castro e colaboradores (2019), o Brasil é o único país com um sistema de saúde universal em que as despesas de saúde pública são menores do que no setor privado (cerca de 44% pública e 56% privada). Pacientes com alta renda costumam usar o setor privado de saúde na Atenção Primária e Especializada, mas mudam para o SUS para intervenções complexas, como tratamento de câncer (38).

A Emenda Constitucional 95 (76), publicada em 2016, definiu a política de “teto dos gastos”, prevendo pelos 20 anos subsequentes (2016 – 2036) que as despesas primárias do orçamento público ficarão limitadas à variação inflacionária, portanto neste período não haverá aumento real das despesas primárias, entre elas da saúde.

Porém, os recentes eventos decorrentes da pandemia de COVID-19 estão evidenciando as limitações estruturais e de financiamento do SUS, bem como a capacidade de gestão dos tomadores de decisão (77).

2.4.1 ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NO BRASIL

A inclusão da Assistência Farmacêutica como estratégia do SUS ocorreu por meio da Política Nacional de Medicamentos (PNM) (78), enquanto a efetivação da Assistência Farmacêutica como política de saúde só ocorreu anos depois com a criação da Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) (79).

A aquisição e oferta de medicamentos pelo SUS são organizadas em três componentes que constituem o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, sendo Básico, Estratégico e Especializado. O Componente Básico faz aquisição de medicamentos e insumos da assistência farmacêutica no âmbito da atenção básica em saúde e daqueles relacionados a

agravos e programas de saúde específicos, por meio do repasse de recursos financeiros às secretarias municipais e/ou estaduais de saúde ou pela aquisição centralizada de medicamentos pelo Ministério da Saúde (80). Atualmente, o programa é denominado Atenção Primária, vinculada à Política Nacional da Atenção Básica (81).

O Componente Estratégico financia as ações de assistência farmacêutica dos programas de saúde estratégicos como o controle de endemias de abrangência nacional ou regional; os antirretrovirais do programa DST/Aids; sangue e hemoderivados; e os imunobiológicos, sendo os medicamentos adquiridos e distribuídos pelo Ministério da Saúde em consonância com os protocolos de tratamento estabelecidos para cada situação de saúde (82).

O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) é caracterizado pela busca da garantia de integralidade do tratamento medicamentoso em nível ambulatorial, com linhas de cuidado definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os PCDT estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS. Esses PCDT são baseados em evidências científicas e consideraram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos com características, responsabilidades e formas de organização distintas: grupo 1A, medicamentos com aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde para tratamento das doenças contempladas no CEAF; grupo 1B, medicamentos financiados com transferência de recursos financeiros pelo Ministério da Saúde para tratamento das doenças contempladas no CEAF; grupo 2, medicamentos financiados pelas Secretarias de Estado da Saúde para tratamento das doenças

contempladas no CEAF; grupo 3, medicamentos cuja dispensação é de responsabilidade dos municípios e Distrito Federal para tratamento das doenças contempladas no CEAF (83).

A aquisição dos medicamentos do Componente Especializado é realizada diretamente pela União (Ministério da Saúde), pelos Estados (Secretarias de Estado de Saúde) com recurso financeiro transferido pela União e também com recursos próprios. Alguns destes medicamentos tem apenas um fabricante, portanto, problemas na fabricação de um medicamento pode promover o seu desabastecimento. A falta do medicamento também pode ocorrer por falta de adequado planejamento de compras ou problemas nos processos licitatórios (84).

Cabe ao Ministério da Saúde a revisão e a atualização periódica da RENAME e dos PCDTs. Esse processo pode envolver a incorporação de novos medicamentos, a exclusão ou a alteração de medicamentos já padronizados. A CONITEC, criada com a Lei nº 12.401/2011 é quem assessora o Ministério da Saúde nesse processo. A CONITEC realiza as avaliações com base nas evidências científicas disponíveis levando em consideração aspectos como a eficácia, efetividade e segurança do medicamento, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às opções terapêuticas já existentes. Após a avaliação é elaborado um Relatório de recomendação da CONITEC que fica disponível por um determinado período em seu site para consulta pública. As contribuições e sugestões recebidas são organizadas em um relatório final. Esse documento é encaminhado ao Ministério da Saúde para a tomada de decisão (85).

De maneira geral, os cidadãos buscam os medicamentos nas unidades dispensadoras de medicamentos do SUS. Quando sua prescrição médica não é atendida, alguns cidadãos repetem a solicitação via judicial. Em outras situações, o cidadão busca o poder judiciário por não concordar com a espera pela entrega do medicamento decorrente da burocracia na análise dos pedidos e efetiva disponibilização do medicamento (86).

2.5 JUDICIALIZAÇÃO

A judicialização da saúde é questão complexa e encarada de forma díspare em diversos países. Embora o fenômeno da judicialização dos direitos sociais esteja presente em vários países europeus, e hoje pouco se discute sobre a judiciabilidade desses direitos, isto é, a possibilidade de exigí-los em juízo, é certo que a questão é mais acentuada na América Latina.

Nos países da América Latina e Caribe, a judicialização do direito à saúde é uma prática crescente e preocupante, nos quais o este direito está afirmado em suas constituições. Estes países passaram por processo de democratização na década de 1980 e, influenciadas pela Declaração dos Direitos Humanos, tiveram suas constituições revisadas, incorporando direitos sociais (38,87).

As necessidades de saúde não atendidas pelo SUS são requisitadas ao Estado por meio de processos judiciais, no movimento intitulado judicialização do direito à saúde (39).

No Brasil, a consolidação das instituições vinculadas ao poder judiciário, a proatividade na atuação de Defensorias e Ministérios Públicos, o acesso da população à informação, bem como aspectos demográficos como o envelhecimento da população e aumento do número de portadores de doenças crônicas ligadas ao envelhecimento, promovem novos desafios de atendimento integral pelo SUS, bem como aumento da judicialização do direito à saúde (38).

No Brasil, embora a Constituição Federal estenda a atenção à saúde a todos, independentemente da classe social, a jurisprudência dominante criou critérios para a concessão de medicamentos (i. comprovação, por meio de laudo médico fundamentado e circunstanciado expedido por médico que assiste o paciente, da imprescindibilidade ou necessidade do medicamento, assim como ineficácia, para o tratamento da moléstia, dos fármacos fornecidos pelo SUS; ii. incapacidade financeira de arcar com o custo do medicamento prescrito; iii. existência de registro do medicamento da ANVISA, observando os usos autorizados pela

agência)². A judicialização da saúde envolve, em sua maioria, ações individuais, de tecnologias que muitas vezes não estão contemplados nas listas de padronização de medicamentos e/ou procedimentos no SUS (88).

Machado e Dain (2012) apontaram alguns fatores que podem levar à judicialização de medicamentos: 1) insuficiência no sistema, casos em que o serviço de saúde não fornece os medicamentos que constam nas listas oficiais do SUS; 2) vazios assistenciais, casos de doenças que não tem protocolos clínicos elaborados pelo SUS; 3) conflitos entre evidência científica e opinião médica, prescrição de medicamentos para uso não indicado na bula ou discordantes dos protocolos do SUS e 4) mercantilização da saúde, ou seja, estratégia de grupos econômicos relacionados com a produção de tecnologias em saúde pressionando a incorporação das mesmas (89).

A predominância de medicamentos não pertencentes às listas públicas oficiais foi constatada em 80,6% das ações contra o estado do Rio de Janeiro, e, aproximadamente, 56,0% das ações contra o estado de Minas Gerais (90,91). Por outro lado, observou-se existência de alternativa terapêutica incorporada ao SUS para 79,0% das demandas mineiras (90).

A judicialização de medicamentos padronizados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) pode ocorrer devido à falta de um medicamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica em uma unidade de saúde do município. Esta falta pode estar ligada a problemas na gestão municipal da saúde, falta de planejamento na licitação dos medicamentos ou problemas na empresa contratada para o fornecimento do item (84). Ainda, a judicialização pode ser de um medicamento padronizado na RENAME, mas que não faz parte da Relação Municipal de Medicamentos (REMUME) ou Estadual (RESME). Os Estados e Municípios têm a prerrogativa de estabelecer listas próprias, que não necessariamente

² Recurso Especial 1.657.156-RJ, Rel. Min. Benedito Gonçalves, julgado em 04/05/2018, Superior Tribunal de Justiça.

contemplam todos os medicamentos da RENAME. De acordo com as características epidemiológicas da região, o gestor público elenca os medicamentos, entre os presentes na RENAME, que farão parte de sua lista básica e será disponibilizada à população. Alguns gestores fornecem medicamentos não padronizados na RENAME, para tanto, não podem utilizar os recursos de repasses do SUS para esta aquisição, mas somente recurso de receita própria (92).

Os medicamentos do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica também são solicitados por via judicial, mas em menor volume de ações. Estes medicamentos são todos adquiridos pela União, que posteriormente os distribui aos Estados, e estes, por sua vez distribuem aos municípios conforme a demanda de cidadãos cadastrados nos programas específicos existentes para cada doença (84).

A judicialização dos medicamentos do Componente Especializado ocorre em virtude de CID-10 (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde) não contemplado em nenhum PCDT; devido a medicamentos contemplados no PCDT para outro CID-10; devido à falta de algum item, para os cidadãos que estão regularmente cadastrados segundo os PCDT; em virtude de um problema logístico referente a demanda do pedido para um novo cidadão; por prescrição de posologia ou sequência de tratamento diferente do estabelecido no PCDT; por prescrição de indicação fora da bula (*off label*) do medicamento. A revisão constante dos PCDTs e/ou sua flexibilização poderia diminuir uma parte desta judicialização (88,92).

Diferente dos medicamentos disponibilizados pelo Componente Básico no qual apenas receituário é suficiente para o cidadão receber o medicamento, no Componente Especializado é exigido cadastro do cidadão mediante apresentação de documentos pessoais e médicos, e renovação trimestral da solicitação. Mesmo em conformidade com o PCDT, algumas

judicializações têm ocorrido porque os cidadãos não querem se submeter ao cadastro e/ou a renovação (93).

O início do processo de judicialização da saúde revelou as lacunas entre o conhecimento científico e a prática jurídica, semelhantes às verificadas entre ciência e a tomada de decisão na formulação e implementação de políticas públicas de saúde. Desta forma, a prescrição médica era considerada prova pré-constituída e legítima da necessidade do medicamento fundamentando a decisão judicial, sendo desconsiderada a segurança dos cidadãos em razão de possíveis prescrições inadequadas, sem comprovação científica sobre a segurança e a eficácia dessas tecnologias, ou mesmo sobre sua efetividade (94).

O Conselho Nacional de Justiça – CNJ, observando o aumento da judicialização da saúde, recomendou aos Tribunais de Justiça dos estados a adoção de medidas visando melhor subsidiar os magistrados. Essas medidas têm como objetivo assegurar maior eficiência na formação de juízo de valor durante a apreciação de demandas envolvendo assistência à saúde, com a disponibilização de apoio técnico composto por médicos e farmacêuticos. Os Núcleos de Apoio Técnico ao Judiciário (NAT-Jus) fornecem informações técnicas, utilizando a Medicina Baseada em Evidências (MBE), em todos os estados e no Distrito Federal (95).

Em Mato Grosso do Sul do NAT-Jus funciona desde fevereiro/2011, participa do Comitê Estadual do Judiciário para a Saúde, contribuiu em cursos de formação e atualização promovidos pela Escola Judicial (EJUD MS) destinados aos magistrados, participou do Diálogo Deliberativo promovido pela EVIPNet Brasil, buscando contribuir para mitigar a litigiosidade no acesso à saúde.

São escassos os estudos que apresentam resultados sobre o uso de medicamentos obtidos por medida judicial, bem como resultados de acompanhamento dos pacientes, desfechos e reações adversas. Entretanto, além da importância de disponibilizar o tratamento medicamentoso para o paciente, é importante avaliar o uso deste medicamento. Estudos como

este podem colaborar para que o Estado conheça sobre o uso de medicamentos, sobre custo de tratamento, efetividade da terapia e suas reações adversas, podendo subsidiar políticas públicas e futuras decisões de incorporações de medicamentos.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os aspectos clínico-epidemiológicos e terapêuticos de pacientes portadores de edema macular diabético e aspectos econômicos da terapêutica antiangiogênica disponibilizada por pedido judicial.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Descrever as características da ação judicial dos pacientes com EMD que solicitam tratamento antiangiogênico;
- b) Descrever os dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes com EMD em tratamento antiangiogênico por pedido judicial.
- c) Avaliar o esquema terapêutico realizado, adesão dos pacientes, o monitoramento e as reações adversas decorrentes da terapêutica antiangiogênica.
- d) Avaliar o acompanhamento do uso do tratamento antiangiogênico pelo Poder Judiciário.
- e) Descrever o desfecho clínico dos pacientes que receberam tratamento antiangiogênico.
- f) Descrever o impacto orçamentário da terapêutica antiangiogênica para o Poder Público Estadual.

4 MATERIAIS E MÉTODO

4.1 LOCAL, PERÍODO E POPULAÇÃO

Estudo retrospectivo, descritivo e analítico, de uma coorte de pacientes portadores de EMD, o qual foi desenvolvido no NAT-JUS do TJ/MS para identificação dos pedidos judiciais deferidos de terapia antiangiogênica e no Hospital São Julião de Campo Grande, para análise de prontuários dos referidos pacientes no setor de oftalmologia-retina.

O período da pesquisa foi de agosto de 2013 a agosto de 2019. O início da pesquisa foi proposto em virtude da data de início do Convênio nº 319 entre Secretaria Municipal de Saúde de Campo Grande, Secretaria de Estado de Saúde e Hospital São Julião.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes portadores de EMD que realizaram terapêutica antiangiogênica no período do estudo no hospital São Julião de Campo Grande, cujo atendimento fora originado de decisão judicial contra a rede pública de saúde.

Foram excluídos os pacientes que não tiveram medicamento antiangiogênico descrito em prescrição médica e pacientes de origem indígena, quilombolas e pertencentes a populações de fronteira ou institucionalizados (de acordo com a Resolução CNS 466 de 12 de dezembro de 2012).

4.2 COLETA E ANÁLISE DE DADOS

Foi utilizado o banco de dados do NAT-JUS do TJ/MS para identificação dos pedidos judiciais contra a rede pública de saúde para o fornecimento de terapêutica anti-VEGF no EMD dos pacientes, os quais tiveram seus prontuários médicos avaliados no Hospital São Julião, em Campo Grande-MS. Também foram avaliados relatórios financeiros do Hospital São Julião, que são encaminhados mensalmente à SES, em que consta lista de pacientes atendidos e procedimentos realizados.

A coleta de dados foi realizada entre novembro de 2019 e outubro de 2020. Nos processos judiciais foram analisados os dados de origem do atendimento médico e cumprimento da sentença.

Nos prontuários dos pacientes atendidos no Hospital São Julião entre agosto de 2013 a agosto de 2019 foram coletadas informações sociodemográficas, histórico médico, consultas, injeções, exames, cirurgias e demais procedimentos médicos realizados.

Os prontuários do HSJ são todos físicos, em papel timbrado, com informações manuscritas e resultados de exames impressos. Todos organizados e em bom estado de conservação. Entretanto, não há um formulário de anamnese padronizado, sendo que cada médico faz as anotações que julga importantes e nem todos com história pregressa de avaliação oftalmológica, mesmo para os pacientes que tinham diagnóstico prévio de DME.

Os exames de Tomografia de Coerência Óptica (TCO) não continham laudo com resultado, sendo que no histórico médico constava a data de realização do exame com anotação sobre presença ou não de edema macular. A maioria destas anotações não indicava a medida de espessura da retina, informação importante para avaliar a evolução anatômica do EMD. Por outro lado, os prontuários continham informações detalhadas dos procedimentos realizados no HSJ.

Para avaliação do esquema terapêutico realizado foram coletados dados de frequência e intervalo das injeções de antiangiogênicos, bem como sua relação com a frequência e intervalo de consultas e exames oftalmológicos para classificação entre os três esquemas terapêuticos recomendados: fixo, pro re nata ou conforme necessidade (as needed), tratar e extender (25,49).

A avaliação da adesão seguiu o método de Weiss e colaboradores (2018) que considera interrupção do tratamento 100 dias de ausência do paciente em consultas, exames ou procedimentos (96).

Quanto às reações adversas, foram avaliadas as queixas dos pacientes, após as injeções, descritas nos prontuários médicos, comparadas com reações adversas indicadas nas bulas devidamente registradas na ANVISA, dos medicamentos Eylia® (97) e Lucentis® (98).

A acuidade visual foi avaliada na primeira consulta de cada paciente e comparada com a última avaliação disponível. Esta avaliação é realizada através do gráfico de Snellen, utilizando o sistema imperial com medida em pés. Esses resultados foram convertidos em logaritmo de Ângulo Mínimo de Resolução (logMAR) através de uma ferramenta calculadora para conversão disponibilizada no sítio eletrônico myvisiontest.com, e também convertidos em letras conforme Estudo de Retinopatia Diabética no Tratamento Precoce (ETDRS), para facilitar a comparação com outros estudos. A avaliação da acuidade visual e o número de injeções realizadas considerou olhos tratados.

Todos os dados foram tabulados em editor de planilhas (Excel).

O impacto orçamentário foi calculado pelo somatório dos tratamentos disponibilizados, considerando o preço dos medicamentos em reais (R\$) e valor discriminado nos relatórios financeiros mensais encaminhados pelo HSJ à SES/MS e SESAU em prestação de contas do convênio celebrado, bem como foi calculado gasto médio com medicamento anti-VEGF por paciente. Devido ao HSJ realizar fracionamento dos medicamentos Ranibizumabe/Aflibercepte, um frasco para duas injeções, foi considerado metade do valor do medicamento para cada injeção. Os resultados foram expressos como média e desvio padrão (DP) para variáveis contínuas e como porcentagem para variáveis categóricas, utilizando-se o teste de qui-quadrado para determinar o valor p .

4.3 ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho foi realizado segundo as diretrizes e normas de pesquisas envolvendo seres humanos contidas na Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional da Saúde. O projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul e iniciado após a aprovação. Sua realização foi autorizada pelas instituições envolvidas e está aprovado no CEP/UFMS sob o nº CAAE 13857819.6.0000.0021 e CEP Hospital São Julião sob o nº 018.

5 RESULTADOS

Entre agosto de 2013 e agosto de 2019 foram identificados 370 processos com pedido de medicamento para RD e EMD no banco de dados do NAT-Jus do TJ/MS, referentes a 351 pacientes. O número de processos é maior que o número de pacientes porque alguns pacientes iniciaram mais de um processo solicitando medicamentos diferentes, novas injeções ou cumprimento de sentença. Desses 351 pacientes, 275 prontuários foram identificados no Hospital São Julião e tiveram seus dados coletados. Porém, após análise dos dados coletados, foram identificados 145 pacientes que atendiam os critérios de inclusão (15 pacientes tinham outras doenças como DMRI e oclusão venosa central da retina – OVCR; 30 pacientes tinham pedido judicial de Dexametasona ou Acetonido de Triancinolona; 16 pacientes realizaram injeções de anti-VEGF fora do período da pesquisa; 69 pacientes não receberam injeções de anti-VEGF pois os médicos consideraram que estes não obteriam benefícios com as injeções, seja por apresentarem descolamento de retina e/ou hemorragia vítrea, ou por não apresentarem edema macular).

Entre os 145 pacientes que receberam injeções de anti-VEGF no período do estudo, identificou-se maioria do sexo feminino (53.8%, 78), baixa escolaridade (61.4% ensino fundamental), brancos (51%; 74), casados (52.4%; 76), do lar (29.7%; 43) (Tabela 1). A média de idade foi de 63.9 anos (27 – 84 anos), sendo 63.1 anos para homens e 66.1 anos para mulheres.

Quanto ao município de origem, a maioria (66.9%; 97) dos pacientes era de Campo Grande. Foram identificados pacientes procedentes dos municípios de Anastácio, Angélica, Aquidauana, Bela Vista, Bonito, Caarapó, Cassilândia, Corguinho, Corumbá, Costa Rica, Coxim, Dourados, Fátima do Sul, Itaporã, Itaquiraí, Ivinhema, Jardim, Miranda, Mundo Novo, Nova Alvorada do Sul, Nova Andradina, Naviraí, Paranaíba, Porto Murtinho, Ribas do Rio Pardo, Rio Brillhante, Rio Verde de Mato Grosso, São Gabriel do Oeste, Taquarussu e Terenos.

As atividades profissionais com ocorrência de seis ou mais estão descritas na Tabela 1. As atividades profissionais com ocorrência menor que seis foram aposentado, mecânico, professor (2.1% cada, 3), cabeleireiro, copeiro, cozinheiro, eletricitista, encarregado de depósito, feirante, ferroviário, serralheiro, técnico de enfermagem, vendedor (1,4% cada, 2), ascensorista, administrador, administrador de fazenda, agente administrativo, atendente de balcão, autônomo, auxiliar de biblioteca, auxiliar de bicicletaria, auxiliar de enfermagem, auxiliar de saúde bucal, babá, bancário, corretor de imóveis, cuidador de idoso, economista, encarregado de refrigeração, empresário, enfermeiro, estudante, fotógrafo, garçom, guarda municipal, manicure, militar, músico, pescador, sucateiro, tapeceiro, técnico em contabilidade (0,7% cada, 1).

Entre os 145 pacientes incluídos, 123 apresentavam mais de uma comorbidade, principalmente catarata (71%; 103) e hipertensão arterial (44.1%; 64). Em 23 (15.8%) prontuários não constava a doença de base (DM), o status da doença (controlada ou descontrolada), bem como o tratamento realizado (hipoglicemiantes orais, insulina). Mais da metade (55.2%) dos prontuários não continha informações sobre tratamentos das comorbidades.

Quanto ao local do diagnóstico de EMD, 35 (24.1%) foram realizados no HSJ, sete (4.8%) na Santa Casa de Campo Grande, seis (4.1%) em clínicas particulares e em 97 (66.9%) prontuários esta informação não estava descrita.

Tabela 1 – Características dos pacientes portadores de EMD que fizeram uso de terapêutica antiangiogênica fornecida por ação judicial

| | n (145) | % |
|--------------------------------|---------|------|
| Sexo | | |
| Feminino | 78 | 53.8 |
| Masculino | 67 | 46.2 |
| Município de origem | | |
| Campo Grande | 97 | 66.9 |
| Interior | 48 | 33.1 |
| Escolaridade | | |
| Ensino fundamental | 89 | 61.4 |
| Ensino médio | 30 | 20.7 |
| Ensino superior | 15 | 10.3 |
| Analfabeto | 11 | 7.6 |
| Raça/etnia | | |
| Branca | 74 | 51 |
| Parda | 61 | 42.1 |
| Negra | 9 | 6.2 |
| Amarela | 1 | 0.7 |
| Estado civil | | |
| Casado(a) | 76 | 52.4 |
| Solteiro(a) | 23 | 15.9 |
| Separado(a) judicialmente | 15 | 10.3 |
| União estável | 16 | 11.1 |
| Viúvo(a) | 15 | 10.3 |
| Profissão | | |
| Do lar | 43 | 29.7 |
| Motorista | 11 | 7.6 |
| Auxiliar serviços gerais | 9 | 6.2 |
| Funcionário público | 7 | 4.8 |
| Pedreiro | 6 | 4.1 |
| Agricultor | 6 | 4.1 |
| Comorbidades | | |
| Catarata | 103 | 71 |
| Hipertensão arterial sistêmica | 64 | 44.1 |
| Glaucoma | 25 | 17.2 |
| Doença renal crônica | 11 | 7.6 |
| Dislipidemia | 1 | 0.7 |

O pedido judicial de tratamento requer além do medicamento anti-VEGF, a internação dia em leito hospitalar e a injeção intravítreo propriamente dita. O procedimento médico especializado da injeção intravítrea está padronizada no SUS pelo Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) como 04.05.03.005-3

– Injeção intravítreo, que consiste de procedimento cirúrgico ambulatorial com finalidade terapêutica para tratamento de endoftalmite, uveítes intermediária e posterior, retinopatia diabética, degeneração macular relacionada à idade, entre outros. A internação em leito hospitalar inclui cuidados profissionais, materiais e insumos para assepsia, colírio anestésico, colírio antibiótico, refeição e hotelaria hospitalar. Desta forma, foi observado que os advogados ao formularem o pedido judicial solicitaram as aplicações indicadas pelo médico, bem como a inclusão das demais despesas decorrentes das aplicações, consultas de acompanhamento e exames. Os pedidos judiciais continham orçamentos para realizar o tratamento na rede privada de saúde.

Independente da solicitação processual, o regime de tratamento antiangiogênico realizado no HSJ é o “Pro Re Nata” ou conforme necessidade (*as needed*), iniciando indução medicamentosa com uma aplicação mensal por 3 meses consecutivos. Após a indução, o paciente é avaliado mensalmente quanto a evolução do edema macular e anatomia da retina e se necessário são realizadas aplicações mensais adicionais. Havendo regressão total do edema macular por 2 meses consecutivos, o paciente passa a ser avaliado semestralmente. Esta identificação do regime de tratamento foi realizada inicialmente através da análise dos prontuários e posteriormente confirmada pelo médico assistente. Se o edema macular persistir mesmo com as aplicações adicionais, o medicamento antiangiogênico pode ser substituído por injeção de corticoide (implante intravítreo de Dexametasona ou injeção de Acetonido de Triancinolona), como foi observado em 13.1% dos prontuários avaliados. Não há um consenso sobre tratamento de segunda linha em pacientes refratários ao tratamento de primeira linha (67). O tratamento de primeira linha segue o protocolo sugerido pelo Conselho Internacional de Oftalmologia (17).

Quanto ao medicamento utilizado no tratamento antiangiogênico, 98 (67.6%) dos pacientes receberam apenas injeções de Ranibizumabe, 9.7% receberam apenas injeções de

Aflibercepte, 33 (22.7%) receberam injeções de Ranibizumabe e Aflibercepte. Alguns pacientes receberam injeções intravítreas de corticosteroides além das injeções de antiangiogênicos, sendo Acetonido de Triancinolona (15; 10.3%) e implante de Dexametasona (6; 4.1%).

Tabela 2 – Injeções intravítreas em pacientes com EMD tratados por determinação judicial

| Medicamentos | Pacientes | | Olhos | | Injeções | |
|-----------------------------|-----------|------|-------|------|----------|------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Antiangiogênico | 145 | | 240 | | 853 | |
| Ranibizumabe | 98 | 67.6 | 161 | 67.1 | 730 | 85.6 |
| Aflibercepte | 14 | 9.7 | 18 | 7.5 | 123 | 14.4 |
| Ranibizumabe e Aflibercepte | 33 | 22.7 | 61 | 25.4 | | |
| Corticosteroides | 21 | | 31 | | 47 | |
| Acetonido de Triancinolona | 15 | 71.4 | 22 | 71 | 37 | 78.7 |
| Dexametasona | 6 | 28.6 | 9 | 29 | 10 | 21.3 |

No total foram realizadas 853 injeções de anti-VEGF em 240 olhos, correspondente aos 145 pacientes, sendo que 95 pacientes receberam injeções em ambos os olhos. O maior número de injeções de Ranibizumabe justifica-se porque somente este foi disponibilizado entre o início do convênio (agosto/2013) até abril/2018. A partir de maio/2018, após termo aditivo ao convênio, iniciaram as injeções com Aflibercepte no hospital em estudo. Houve troca entre os anti-VEGF em 49 (20.4%) olhos, enquanto 173 (72.1%) olhos receberam apenas injeções de Ranibizumabe e 18 (7.5%) olhos receberam apenas injeções de Aflibercepte. Avaliando as injeções por ano, foi possível identificar média de 4.4 injeções no primeiro ano de tratamento, 3.5 injeções no segundo e terceiro ano de tratamento, três injeções no quarto ano e quatro injeções no quinto ano.

Alguns pacientes (37.2%; 54) realizaram apenas as injeções de antiangiogênicos. O tratamento dos demais pacientes está apresentado na tabela 3.

Tabela 3 – Tratamentos do EMD realizados nos pacientes atendidos no HSJ

| Tratamento do EMD | n | % |
|--|----------|----------|
| Anti-VEGF apenas | 54 | 37.2 |
| Fotocoagulação + Anti-VEGF | 74 | 51 |
| Vitrectomia + Anti-VEGF | 39 | 26.9 |
| Fotocoagulação + Vitrectomia + Anti-VEGF | 22 | 15.2 |

A maioria dos pacientes (97.2%) recebeu atendimento integral no serviço deste hospital com consultas, exames, injeções, cirurgias e fotocoagulação, de acordo com a necessidade individual e não apenas as injeções com a medicação conforme os pedidos e decisões judiciais. Durante o período da pesquisa, 82 (56.6%) pacientes foram submetidos a cirurgia de facoemulsificação e implante de lente intraocular, 24 (16.6%) realizaram capsulotomia yag laser, além de outros procedimentos em menor número, como membranectomia, implante e remoção de óleo de silicone, remoção de lente intraocular, retinectomia e iridotomia.

Conforme os critérios adotados para avaliação da adesão ao tratamento, o índice de adesão foi 31%. Para esta avaliação, inicialmente foram identificados os pacientes com intervalo de atendimentos superior a 100 dias. Posteriormente, estes pacientes foram avaliados individualmente para identificar se o intervalo superior a 100 dias foi decorrente de orientação médica.

O monitoramento das injeções deve ser realizado em consulta subsequente até uma semana após a injeção e todos os pacientes receberam este acompanhamento, com exceção de quatro pacientes (2.8%) que realizaram apenas uma consulta inicial e as injeções intravítreas. Reações adversas após as injeções intravítreas ocorreram em 9 (6.2%) pacientes, sendo todas manifestações oculares (hemorragia retiniana, dor no olho, irritação no olho, sensação de corpo estranho no olho, hiperemia ocular, prurido nos olhos, aumento da pressão intraocular) e um paciente (0.7%) apresentou endoftalmite (reação adversa grave). Nenhuma reação não ocular foi descrita em prontuário. Avaliando a adesão ao tratamento em pacientes que apresentaram reações adversas, encontramos adesão de 30%, valor semelhante a coorte toda.

Quase metade (44.6%) dos olhos que receberam injeção de anti-VEGF apresentava quadro avançado do EMD na primeira consulta, com acuidade visual pior que 20/200 (Snellen), que é considerada cegueira legal no Brasil. Com relação a evolução da acuidade visual, em 85 olhos houve melhora da acuidade visual (ganho de 26.6 letras ETDRS nestes olhos), em 61 houve piora (perda de 24.3 letras ETDRS nestes olhos) e em 41 (17.1%) não foi possível avaliar devido ausência de informações nos prontuários. Considerando os olhos com informação disponível (199 olhos), a melhora da acuidade visual foi o ganho de 3.8 letras (ETDRS) (Tabela 4).

Tabela 4 – Evolução da acuidade visual em letras EDTRS de pacientes com EMD que receberam injeção de anti-VEGF

| Acuidade visual | n (olhos) | % | ETDRS |
|------------------------|------------------|------------|--------------|
| Melhora da AV | 85 | 42.7 | 26.6 |
| Estabilidade | 53 | 26.6 | 0 |
| Piora da AV | 61 | 30.7 | -24.3 |
| Total | 199 | 100 | 3.8 |

AV: acuidade visual. Melhora da AV: ganho de 5 ou mais letras ETDRS. Piora da AV: perda de 5 ou mais letras ETDRS. Estabilidade: ganho ou perda menor que 5 letras ETDRS.

A tabela 5 apresenta dados da evolução da acuidade visual com resultado significativo.

Tabela 5 – Evolução da acuidade visual por medicamento anti-VEGF

| | Piora da AV | Estabilidade | Melhora da AV | p valor |
|------------------------------------|--------------------|---------------------|----------------------|----------------|
| Ranibizumabe | 19.1% (38) | 14% (28) | 30.6% (61) | 0.023441 |
| Aflibercepte | 1% (2) | 4.6% (9) | 2.6% (5) | |
| Ranibizumabe + Aflibercepte | 10.6% (21) | 8% (16) | 9.5% (19) | |
| Total | 30.6% (61) | 26.7% (53) | 42.7% (85) | |

(n) = olhos

No período de tratamento foram realizados 358 exames de TCO durante o acompanhamento dos pacientes, em média 2.5 exames por paciente, sendo que em 79 (22.3%) houve regressão total do edema macular durante o tratamento. Entretanto, nestes pacientes, 40.7% apresentaram edema macular em novo exame de TCO.

Entre agosto de 2013 e fevereiro de 2016 o Ranibizumabe tinha um custo por frasco-ampola de R\$ 1400.00, sendo considerado o valor de R\$ 700.00 por injeção realizada neste período. A partir de março de 2016 até agosto de 2019 o custo do frasco-ampola de Ranibizumabe foi reajustado para R\$ 2195.00, sendo considerado o valor de R\$ 1097.50 por injeção. O custo do frasco-ampola de Aflibercepte era R\$ 3230.00, sendo considerado o valor de R\$ 1615.00 por injeção. Foi considerado o valor por injeção como metade do custo do frasco-ampola devido ao HSJ realizar o fracionamento de um frasco-ampola em duas injeções. O custo total das 853 injeções realizadas no período do estudo foi de R\$ 854.367,00. Considerando os 145 pacientes atendidos, o custo médio por paciente foi de R\$ 5.892,19.

O Judiciário não usa um formulário ou qualquer outro documento padronizado para avaliar o resultado final do tratamento determinado. A manifestação das partes autora e ré no processo, com relato verbal do autor confirmando que está recebendo atendimento, espelho da demanda no SISREG com agendamento de consulta especializada ou cópia do relatório financeiro mensal com prestação de contas do convênio já citado, no qual o HSJ indica todos os pacientes e procedimentos realizados naquele período, são considerados suficientes para se verificar o cumprimento da sentença proferida.

Entre os 370 processos identificados no banco de dados do NAT-Jus, foi determinado bloqueio ou sequestro de valores das contas públicas para o cumprimento da sentença em 22 processos (5.9%) e entre estes processos 14 (63.3%) eram provenientes de comarcas do interior do estado.

6 DISCUSSÃO

Para o paciente conseguir uma consulta especializada em oftalmologia-retina na rede pública de saúde brasileira, é preciso ser atendido na Atenção Primária, encaminhado para consulta especializada em oftalmologia geral e depois ser encaminhado para especialista em retina. Em Mato Grosso do Sul, a rede pública de saúde tem apenas dois serviços especializados em oftalmologia-retina, ambos na capital, sendo o HSJ e a Santa Casa. Porém, apenas o HSJ realiza aplicações intravítreas pela rede pública.

Entre os pacientes portadores de EMD em tratamento antiangiogênico disponibilizado por pedido judicial, foi possível observar que a maioria dos pacientes era do município de Campo Grande, capital do Estado, o que pode indicar a concentração de médicos especialistas nos grandes centros urbanos.

Informação sobre a doença de base da retinopatia diabética e sobre tratamento das comorbidades estavam ausentes em alguns prontuários. É importante conhecer se o paciente apresenta controle adequado dos níveis glicêmicos, caso contrário este deve ser orientado e encaminhado ao endocrinologista. O controle estrito dos níveis glicêmicos, pressóricos e lipídicos pode impedir a progressão das lesões microvasculares (16,17,55).

Devido à possibilidade de não cumprimento da determinação judicial por parte da rede pública de saúde, os requerentes anexam orçamentos para realizar o tratamento na rede privada de saúde. Em caso de descumprimento da sentença, o magistrado pode determinar o bloqueio/sequestro do valor financeiro de contas públicas suficientes para o pagamento do procedimento, conforme orçamentos apresentados. Nestes casos, foi possível observar uma inversão na predominância da comarca de origem dos pacientes, visto que mais da metade dos processos eram de comarcas do interior, e isso pode representar a dificuldade dos municípios do interior no agendamento de atendimento especializado devido ao número reduzido de

procedimentos pactuados ou mesmo a não pactuação de procedimentos na Programação Pactuada e Integrada (PPI) entre os gestores públicos municipais e estadual.

Em Mato Grosso do Sul os pedidos judiciais de antiangiogênicos para tratamento de retinopatias são apenas o 18º mais frequentes. Em comparação com o estado do Paraná, em janeiro/2018 o Ranibizumabe era o 9º medicamento em número de pacientes atendidos (99). Em Minas Gerais, no ano de 2016 o Ranibizumabe foi o medicamento com maior número de pedidos judiciais, com gasto superior a 12 milhões de reais para sua aquisição (100).

Um debate recorrente consiste na maior afinidade da ligação do Aflibercepte e uma possível duração prolongada do efeito, levando a injeções menos frequentes em comparação ao Ranibizumabe e ao Bevacizumabe. Neste estudo, o maior uso de Ranibizumabe ocorreu em virtude de disponibilidade. Na literatura, os dados disponíveis indicam um número semelhante de injeções entre os agentes (56). O estudo de metanálise realizado por Régnier et al. (2014) concluiu que Ranibizumabe e Aflibercepte eram estatisticamente superiores ao laser e que Ranibizumabe não era superior ao Aflibercepte (23). Atualmente no HSJ, o Aflibercepte é o anti-VEGF de escolha para a maioria dos pacientes, embora tenha custo superior (R\$ 3230.00) ao Ranibizumabe (R\$ 2195.00) com eficácia semelhante.

Com relação às injeções de anti-VEGF, observou-se um número menor de injeções em comparação com ensaios clínicos e recomendações na bula dos medicamentos, corroborando resultados encontrados em outros estudos observacionais (101–107). Esse resultado não indica necessariamente tratamento insuficiente, uma vez que, na prática clínica, o número de injeções depende de vários fatores, como resposta anatômica da retina, melhora da acuidade visual, adesão do paciente.

Não foi observado a utilização do medicamento Bevacizumabe, mesmo este se mostrando uma opção de anti-VEGF com melhor relação custo-efetividade comparado a

Aflibercepte e Ranibizumabe (108), provavelmente por não ter registro na ANVISA para uso intravítreo no tratamento de retinopatias (*off label*).

Conforme as recomendações do Conselho Internacional de Oftalmologia (17), medicamentos corticoides utilizados em aplicações intravítreas, como Acetonido de Triancinolona e Dexametasona, podem ser empregados como segunda linha de tratamento em pacientes refratários a anti-VEGFs. Pacientes com histórico de eventos cardiovasculares maiores são eletivos para usar corticoides como primeira linha, pois estes pacientes foram excluídos de todos principais ensaios clínicos com anti-VEGF. Especial atenção deve ser direcionada aos eventos adversos provocados por corticosteroides intravítreos, como aumento da pressão intraocular e catarata (16). Outra situação em que corticoides poderiam ser empregados na primeira linha seria na definição etiológica de EMD inflamatório, no entanto, atualmente não é possível distinguir a fisiopatologia vasogênica ou inflamatória do EMD com base no exame de TCO (55).

Conforme os critérios adotados para avaliação da adesão ao tratamento, o índice de não adesão foi 69%. Este índice foi superior ao estudo de vida real (96), que encontrou valor de 46% de não adesão por perda de seguimento superior a 100 dias. É importante ressaltar que adesão aos tratamentos fornecidos judicialmente é um assunto pouco discutido. Porém, foi possível observar que os pacientes que perdem seguimento e depois retomam o tratamento, ficam sujeitos a demora para reagendamento de nova consulta, devido à alta demanda do serviço de oftalmologia. Esta demora também pode promover danos irreversíveis à visão devido progressão do EMD. Por isso, é importante que o paciente seja orientado sobre a necessidade do controle metabólico, comparecimento às consultas, exames e procedimentos agendados, bem como receba informações realistas relativas ao prognóstico da doença para que não crie expectativas inalcançáveis (109).

Os pacientes atendidos por determinação judicial são monitorados com consultas, exames e procedimentos, assim como todos os demais pacientes, sendo a determinação judicial para estes pacientes, a porta de entrada para atendimento especializado integral da rede pública de saúde.

Não existe, por parte do Poder Judiciário, mecanismos ou manifestação de preocupação quanto à eficácia do tratamento pleiteado, bastando apenas informações de que a sentença foi cumprida e o paciente está recebendo o tratamento. Laudos médicos indicando o seguimento do tratamento só são exigidos quando há divergências entre o tratamento pleiteado e determinado em sentença e o que está sendo fornecido como do cumprimento da sentença, como casos em que o médico assistente do HSJ diverge da indicação de anti-VEGF para o paciente encaminhado por decisão judicial. O magistrado poderia determinar a apresentação semestral de laudo do médico assistente indicando os resultados do tratamento, adesão do paciente, bem como estipulando metas terapêuticas para a continuidade do fornecimento do tratamento, sob pena de cessão do atendimento pelo não cumprimento da determinação judicial ou não adesão ao tratamento médico. Desta forma, o paciente seria incentivado, ou mesmo compelido, a seguir as orientações médicas para o seu tratamento.

A avaliação da evolução anatômica do EMD foi inviabilizada nesta pesquisa devido à indisponibilidade da medida de espessura da retina inicial no prontuário. Quanto as reações adversas descritas, todas foram oculares, apesar de não estar claro no prontuário se as queixas apresentadas foram consideradas como eventos adversos. Da mesma forma, não foi observado nos prontuários, indicação de notificação no sistema de farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (Notevisa), caracterizando subnotificação de reações adversas a medicamentos (110). Apenas um caso de reação adversa grave (endoftalmite) foi relatado, corroborando os dados de segurança dos medicamentos nos ensaios clínicos (18–35). O índice de reações adversas encontrado (6.2%) foi menor comparado ao observado por

Ziemssen e colaboradores (11.4% reações oculares) (103), Korobelnik e colaboradores (34.8% reações oculares) (105) em ensaios observacionais.

A baixa acuidade visual observada pode resultar não apenas do estágio avançado do EMD, mas também em decorrência de catarata associada, o que explicaria que mais da metade dos pacientes foram submetidos a cirurgia de facoemulsificação e implante de lente intraocular durante o seu acompanhamento. A incidência de catarata é maior entre os diabéticos (111) e o edema macular cistoide pseudofácico permanece como um desafio após a cirurgia de facoemulsificação, mesmo nos procedimentos sem intercorrências (112).

A melhora na acuidade visual (ganho de 3.8 letras ETDRS), foi menor do que em outros estudos observacionais (101–107). Não foi possível correlacionar o menor ganho de letras na acuidade visual com o menor número de injeções por pacientes, pois muitos pacientes chegavam com doença avançada e acuidade visual muito ruim (pior que 20/200 Snellen) para início do tratamento. A avaliação da evolução anatômica do DME não foi viável nesta pesquisa devido à indisponibilidade da medida da espessura da retina nos prontuários. Porém, foi possível observar que o edema macular pode regredir com o tratamento anti-VEGF e depois retornar, indicando a importância de acompanhamento contínuo, bem como já mencionado anteriormente, controle rigoroso de níveis glicêmicos, pressóricos e lipídicos.

O convênio nº 319 não tem distinção no atendimento de pacientes oriundos de determinação judicial e pacientes do sistema de regulação de vagas (SISREG). O convênio, atualmente, estipula valores para os medicamentos (Ranibizumabe R\$ 2195.00, Aflibercepte R\$ 3230.00, Triancinolona R\$ 75.00, Dexametasona R\$ 2380.00), procedimento de injeção (R\$ 330.00), custo de hospitalização (R\$ 187.50), exame de TCO (R\$ 27.00), e tem um teto de gasto no valor de R\$ 200.000,00/mês. Considerando o gasto total com medicamentos (R\$ 854.367,00) nos 145 que receberam injeções no período do estudo é possível inferir que a maioria dos atendimentos no setor de oftalmologia/retina do HSJ é de pacientes não

judicializados, contudo, fica evidente a necessidade de ampliação do convênio para que maior número de pacientes possam ser atendidos sem a necessidade de determinação judicial.

A CONITEC recomendou a incorporação de Ranibizumabe (65) e Aflibercepte (64) com valor de aquisição dos medicamentos proposto pelas empresas de R\$ 1095.00 para Ranibizumabe e R\$ 1100.00 para Aflibercepte. A análise do impacto orçamentário realizado pela CONITEC considerou diferentes números de injeções para Ranibizumabe (Ano 1:7,4; Ano 2: 3,9; Ano 3: 2,9) e Aflibercepte (Ano 1: 8,6; Ano 2: 5,0; Ano 3: 4,6). Este é o primeiro estudo realizado em Mato Grosso do Sul que avaliou o uso e os resultados dos tratamentos disponibilizados pela justiça.

7 CONCLUSÕES

Os pacientes com EMD em tratamento antiangiogênico por pedido judicial em Mato Grosso do Sul apresentam idade variada (27 a 84 anos) e demais características comuns aos pacientes atendidos pelo SUS.

A grande concentração de pacientes residentes em Campo Grande pode estar relacionada à concentração de especialidades médicas nos grandes centros urbanos, bem como ao maior papel dos caracteres legais vinculados à judicialização da saúde. Os pacientes atendidos por ordem judicial no HSJ são incluídos no atendimento do SUS, passando a realizar todo o acompanhamento oftalmológico na rede pública de saúde, não apenas as injeções de anti-VEGF. Foi possível observar a condição avançada da doença no início do tratamento. Os pacientes receberam principalmente Ranibizumabe, em virtude de disponibilidade. Tanto Ranibizumabe quanto Aflibercepte foram utilizados em menor número de aplicações que o considerado pela CONITEC durante a análise do impacto orçamentário.

Conforme os critérios adotados para avaliação da adesão ao tratamento, o índice de adesão foi 31%.

Apenas um caso de reação adversa grave (endoftalmite) foi relatado, corroborando os dados de segurança dos medicamentos nos ensaios clínicos. Entretanto, nenhuma observação de notificação das reações adversas aos órgãos responsáveis foi identificada.

A melhora na acuidade visual foi menor do que em outros estudos observacionais.

A judicialização de medicamentos anti-VEGF para o tratamento de retinopatias induziu o Poder Público a celebrar convênio com instituição filantrópica de forma a atender estes pacientes, promovendo benefícios a toda esta população.

Não existe, por parte do Poder Judiciário, mecanismos ou manifestação de preocupação quanto a eficácia do tratamento pleiteado, bastando apenas informações de que a sentença foi cumprida e o paciente está recebendo o tratamento. A baixa adesão dos pacientes indica a

necessidade de critérios para continuidade do atendimento da sentença judicial de modo a induzir o paciente a seguir todas as recomendações médicas de tratamento.

O custo médio por paciente EMD em tratamento antiangiogênico por pedido judicial em Mato Grosso do Sul foi de R\$ 5.892,19.

REFERÊNCIAS

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th editio. 2019. 176 p.
2. Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen and HMK. Larsen: Williams Textbook of Endocrinology, 13th ed., Copyright © 2016 Elsevier By OkDoKeY. 2016. 3196 p.
3. American Diabetes Association. Eye Complications | ADA [Internet]. [cited 2020 Apr 6]. Available from: <https://www.diabetes.org/diabetes/complications/eye-complications>
4. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy [Internet]. Vol. 366, New England Journal of Medicine. Massachussetts Medical Society; 2012 [cited 2020 Apr 7]. p. 1227–39. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1005073>
5. Zheng Y, He M, Congdon N. The worldwide epidemic of diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2012;60(5):428–31.
6. World Health Organization. Tool for the assessment of diabetic retinopathy and diabetes management systems. https://www.who.int/blindness/publications/TADDS_EN.pdf. 2015;34.
7. Mendanha DB de A, Abrahão MM, Vilar MMC, Nassaralla Junior JJ, Mendanha DB de A, Abrahão MM, et al. Risk factors and incidence of diabetic retinopathy. *Rev Bras Oftalmol* [Internet]. 2016 [cited 2020 Apr 9];75(6):443–6. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0034-7280.20160089>
8. WHO. Prevention of blindness from diabetes mellitus: Report of a WHO consultation in Geneve Switzerland, 9-11 November 2005 [Internet]. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2006 [cited 2020 Apr 9]. 48 p. Available from: <https://www.who.int/blindness/Prevention of Blindness from Diabetes Mellitus-with-cover-small.pdf>
9. Tarr JM, Kaul K, Chopra M, Kohner EM, Chibber R. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. *ISRN Ophthalmol* [Internet]. 2013 [cited 2020 Apr 6];2013:1–13. Available from: <http://dx>.
10. Kida T, Oku H, Horie T, Osuka S, Fukumoto M, Ikeda T. Protein kinase C-mediated insulin receptor phosphorylation in diabetic rat retina. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2019 Jul 4 [cited 2020 Apr 6];257(7):1427–34. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00417-019-04324-z>
11. Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *J Am Med Assoc*. 2002;288(20):2579–88.
12. Mansour SE, Browning DJ, Wong K, Flynn HW, Bhavsar AR. The evolving treatment of diabetic retinopathy. Vol. 14, *Clinical Ophthalmology*. Dove Medical Press Ltd; 2020. p. 653–78.
13. Pham B, Thomas SM, Lillie E, Lee T, Hamid J, Richter T, et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: A systematic review and

- meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(5):1–11.
14. Wang W, Lo ACY. Diabetic retinopathy: Pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6).
 15. Jorge EC, Jorge EN, Botelho M, Farat JG, Virgili G, El Dib R. Monotherapy laser photocoagulation for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(10).
 16. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185–222.
 17. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology* [Internet]. 2018;125(10):1608–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.04.007>
 18. Baker CW, Glassman AR, Beaulieu WT, Antoszyk AN, Browning DJ, Chalam K V., et al. Effect of Initial Management with Aflibercept vs Laser Photocoagulation vs Observation on Vision Loss among Patients with Diabetic Macular Edema Involving the Center of the Macula and Good Visual Acuity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;321(19):1880–94.
 19. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Mar 26 [cited 2020 Apr 7];372(13):1193–203. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1414264>
 20. Zhang L, Wang W, Gao Y, Lan J, Xie L. The efficacy and safety of current treatments in diabetic macular edema: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):1–16.
 21. Avery RL, Gordon GM. Systemic safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(1):21–9.
 22. Yanagida Y, Ueta T. Systemic safety of ranibizumab for diabetic macular edema: Meta-analysis of randomized trials. *Retina*. 2014;34(4):629–35.
 23. Régnier S, Malcolm W, Allen F, Wright J, Bezlyak V. Efficacy of anti-VEGF and laser photocoagulation in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(7).
 24. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, Browning D, Flaxel CJ, Glassman AR, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology* [Internet]. 2015;122(2):375–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.08.047>
 25. Prünte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, Ricci F, Hatz K, Studnička J, et al. Ranibizumab

- 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: The RETAIN study. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(6):787–95.
26. Ishibashi T, Li X, Koh A, Lai TYY, Lee FL, Lee WK, et al. The REVEAL Study: Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy in Asian Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* [Internet]. 2015;122(7):1402–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.02.006>
 27. Bressler NM, Varma R, Suñer IJ, Dolan CM, Ward J, Ehrlich JS, et al. Vision-related function after ranibizumab treatment for diabetic macular edema: Results from RIDE and RISE. *Ophthalmology* [Internet]. 2014;121(12):2461–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.07.008>
 28. Wykoff CC, Marcus DM, Midena E, Korobelnik JF, Saroj N, Gibson A, et al. Intravitreal aflibercept injection in eyes with substantial vision loss after laser photocoagulation for diabetic macular edema subanalysis of the vista and vivid randomized clinical trials. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(2):107–14.
 29. Staurenghi G, Feltgen N, Arnold JJ, Katz TA, Metzger C, Lu C, et al. Impact of baseline Diabetic Retinopathy Severity Scale scores on visual outcomes in the VIVID-DME and VISTA-DME studies. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(7):954–8.
 30. Singh RP, Wykoff CC, Brown DM, Larsen M, Terasaki H, Silva FQ, et al. Outcomes of Diabetic Macular Edema Patients by Baseline Hemoglobin A1c: Analyses from VISTA and VIVID. *Ophthalmol Retin* [Internet]. 2017;1(5):382–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oret.2017.02.003>
 31. Pieramici D, Singh RP, Gibson A, Saroj N, Vitti R, Berliner AJ, et al. Outcomes of Diabetic Macular Edema Eyes with Limited Early Response in the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmol Retin* [Internet]. 2018;2(6):558–66. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.oret.2017.10.014>
 32. Do D V., Nguyen QD, Vitti R, Berliner AJ, Gibson A, Saroj N, et al. Intravitreal aflibercept injection in diabetic macular edema patients with and without prior anti-vascular endothelial growth factor treatment outcomes from the phase 3 program. *Ophthalmology* [Internet]. 2016;123(4):850–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.11.008>
 33. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do D V., Midena E, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2376–85.
 34. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do D V., Holz FG, Boyer DS, Midena E, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*. 2015;122(10):2044–52.
 35. Virgili G, Parravano M, Jr E, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema : a network meta-analysis (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. 2017;(6).
 36. Brasil. Constituição Federal 1988 [Internet]. 1988 [cited 2020 Apr 6]. Available from:

- http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm
37. Brasil. Lei 8080/1990 [Internet]. [cited 2020 Apr 6]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/18080.htm
 38. Castro MC, Massuda A, Almeida G, Menezes-Filho NA, Andrade MV, de Souza Noronha KVM, et al. Brazil's unified health system: the first 30 years and prospects for the future. *Lancet*. 2019;394(10195):345–56.
 39. Lopes LDMN, Acurcio FDA, Diniz SD, Coelho TL, Andrade EIG. (Un)Equitable distribution of health resources and the judicialization of healthcare: 10 years of experience in Brazil. *Int J Equity Health*. 2019;18(1):1–8.
 40. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. *Vigitel Brasil 2018: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquerito telefônico* [Internet]. G. Estatística e Informação em Saúde. 2019. 131 p. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2011_fatores_risco_doencas_cronicas.pdf
 41. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(9):159.
 42. Araki E, Tanizawa Y, Tanaka Y, Taniguchi A, Koiwai K, Kim G, et al. Long-term treatment with empagliflozin as add-on to oral antidiabetes therapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obes Metab*. 2015;17(7):665–74.
 43. Brasil (Ministério da Saúde). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 1. 2019;(June):1–4.
 44. Sociedade Brasileira de Diabetes - SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 [Internet]. Oliveira JEP de, Júnior RMM, Vencio S, editors. São Paulo: Editora Clannad; 2018. 3–383 p. Available from: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>
 45. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia Inovação e Insumos em saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME 2020 no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)*. [Internet]. 2020. 217 p. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf
 46. Brasil (CONITEC). Empagliflozina e dapagliflozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2. Relatório de Recomendação 524. 2020;185. Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_Empagliflozina_e_Dapagliflozina_DM_2_CP_01_2020.pdf
 47. Varma R, Bressler NM, Doan Q V., Gleeson M, Danese M, Bower JK, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Nov 1;132(11):1334–40.

48. Rodrigues GB, Abe RY, Zangalli C, Sodre SL, Donini FA, Costa DC, et al. Neovascular glaucoma: A review. *Int J Retin Vitre*. 2016;2(1):1–10.
49. Brasil (Ministério da Saúde). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Retinopatia Diabética. 2020.
50. Lanzetta P, Sarao V, Scanlon PH, Barratt J, Porta M, Bandello F, et al. Fundamental principles of an effective diabetic retinopathy screening program. *Acta Diabetol*. 2020 Mar 28;1–14.
51. Ghasemi Falavarjani K, Wang K, Khadamy J, Sadda SR. Ultra-wide-field imaging in diabetic retinopathy; an overview. *J Curr Ophthalmol* [Internet]. 2016;28(2):57–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joco.2016.04.001>
52. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase iii randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789–801.
53. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical Coherence Tomographic Patterns of Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(3).
54. Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, Loewenstein A, Massin P, Menchini F, et al. Diabetic macular edema. *Dev Ophthalmol*. 2017;58:102–38.
55. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *J Diabetes Res*. 2016;2016.
56. Low A, Faridi A, Bhavsar K V., Cockerham GC, Freeman M, Fu R, et al. Comparative effectiveness and harms of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents for three retinal conditions: A systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(4):442–51.
57. Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Pijoán JI, Buil-Calvo JA, Cordero JA EJ. Anti-vascular endothelial growth factor for proliferative diabetic retinopathy (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11).
58. Xiao K, Weng SJ, Liang SZ, Wang J, Qian C, Wan GM. Effect of Intravitreal Bevacizumab with or without Macular Photocoagulation for Diabetic Macular Edema: A Meta-Analysis. *Diabetes Ther* [Internet]. 2018;9(6):2369–81. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0526-x>
59. Brasil. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Medicamentos Biológicos para o tratamento da Artrite Reumatóide. 2012;35.
60. Brasil (CONITEC). Antiangiogênicos (bevacizumabe e ranibizumabe) no tratamento do edema macular diabético. Comissão Nac Incorporação Tecnol [Internet]. 2015;41. Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_Antiangiogenicos.pdf
61. ANVISA. Listas de Preços de Medicamentos [Internet]. Cmed. 2016 [cited 2020 Apr

- 11]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>
62. Brasil (CONITEC). Degeneração Macular Relacionada à Idade (forma neovascular). *Protoc Clínico e Diretrizes Ter.* 2018;19.
 63. Brasil (Ministério da Saúde). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 111, de 6 de setembro De 2016. 2016 p. 3.
 64. Brasil (Ministério da Saúde). Aflibercepte para Edema Macular Diabético. In: *Relatório de Recomendação.* 2019. p. 1–90.
 65. Brasil (Ministério da Saúde). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Ranibizumabe para tratamento de Edema Macular Diabético (EMD). 2020;55.
 66. Brasil (CONITEC). Implante biodegradável de dexametasona no tratamento do Edema Macular Diabético em pacientes não responsivos à terapia prévia com anti-VEGF. Brasília, DF; 2020. 69 p.
 67. Terasaki H, Ogura Y, Kitano S, Sakamoto T, Murata T, Hirakata A, et al. Management of diabetic macular edema in Japan: a review and expert opinion. *Jpn J Ophthalmol.* 2018;62(1).
 68. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* [Internet]. 2011;118(4):615–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.031>
 69. World Health Organization (WHO). Constitution of the World Health Organization 1. October. 2006;(January 1984):1–18.
 70. Organização Pan-Americana de Saúde. *Indicadores De Saúde: Elementos conceituais e Práticos.* Washington,DC; 2018. 91 p.
 71. Vieira RM. A proteção social e o mundo do trabalho. *Rev Adm Empres* [Internet]. 1998 Mar [cited 2020 Mar 31];38(1):93–4. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75901998000100010&lng=pt&tlng=pt
 72. Esping-Andersen G. As três economias políticas do welfare state. *Lua Nov Rev Cult e Política* [Internet]. 1991 Sep [cited 2020 Mar 31];(24):85–116. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-64451991000200006&lng=pt&tlng=pt
 73. Paiva CHA, Teixeira LA. Reforma sanitária e a criação do sistema único de Saúde: Notas sobre contextos e autores. *Hist Ciencias, Saude - Manguinhos* [Internet]. 2014 [cited 2020 Apr 7];21(1):15–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-59702014000100002>
 74. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Portal do IBGE [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 6]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/>

75. Giovanella L, Mendoza-Ruiz A, Pilar A de CA, Da Rosa MC, Martins GB, Santos IS, et al. Universal health system and universal health coverage: Assumptions and strategies. *Cienc e Saude Coletiva*. 2018;23(6):1763–76.
76. Brasil. — Portal da Câmara dos Deputados [Internet]. Vol. 58, Emenda Constitucional nº 95 de 2016. 2016 [cited 2020 Apr 9]. p. 8473–8473. Available from: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/emecon/2016/emendaconstitucional-95-15-dezembro-2016-784029-publicacaooriginal-151558-pl.html>
77. Daumas RP, Silva GAE, Tasca R, Leite I da C, Brasil P, Greco DB, et al. O papel da atenção primária na rede de atenção à saúde no Brasil: limites e possibilidades no enfrentamento da COVID-19. *Cad Saude Publica*. 2020;36(6):e00104120.
78. Brasil. Política nacional de medicamentos. Série C. Projetos, Programas e Relatórios, n.25. Ministério da Saúde Secr Políticas Saúde Dep Formulação Políticas Saúde. 2001;1–40.
79. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 338, de 06 de maio de 2004. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. [Internet]. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Seção 1 n. 96, 20 de maio de 2004. Brasília: Ministério da Saúde, 2004 2004. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2004/res0338_06_05_2004.html
80. Brasil. Política Federal de Assistência Farmacêutica: 1990 a 2002 [Internet]. Negri B, editor. *Textos Básicos de Saúde*. 2002. 42 p. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/polit_fed_assist_farm.pdf
81. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Consolidada nº 2, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre as políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde. [Internet]. Diário da República n.º 29/2011, Série I de 2011-02-10. 2017 [cited 2020 Jul 29]. 716–723 p. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017.html
82. Vieira F. Assistência farmacêutica no sistema público de saúde no Brasil. *Rev Panam Salud Pública*. 2010;27(2):149–56.
83. Brasil. Portaria GM/MS nº 1.554, de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). In: Diário Oficial da União. 2013. p. 69–71.
84. Reis AMM, Perini E. Desabastecimento de medicamentos: Determinantes, conseqüências e gerenciamento. Vol. 13, *Ciencia e Saude Coletiva*. 2008. p. 603–10.
85. Entenda a Conitec [Internet]. [cited 2020 Dec 7]. Available from: <http://conitec.gov.br/entenda-a-conitec-2>
86. Biehl J, Socal MP, Amon JJ. The judicialization of health and the quest for state accountability: Evidence from 1,262 lawsuits for access to medicines in southern Brazil. *Health Hum Rights*. 2016;18(1):209–20.

87. Leonardo Cubillos, Maria-Luisa Escobar, Sebastian Pavlovic RI. Universal health coverage and litigation in Latin America. *J Heal Organ Manag.* 2012;26(3):390–406.
88. Vianna Araujo D, Distrutti M, Elias F. Priorização de tecnologias em saúde: o caso brasileiro. *J Bras Econ da Saúde.* 2017;9(Suppl1):4–40.
89. Biehl J, Petryna A. Tratamentos jurídicos: os mercados terapêuticos e a judicialização do direito à saúde. *Hist Cienc Saude Manguinhos* [Internet]. 2016;23(1):173–92. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702016000100173
90. Machado MA de A, Acurcio F de A, Brandão CMR, Faleiros DR, Guerra AA, Cherchiglia ML, et al. Judicialização do acesso a medicamentos no Estado de Minas Gerais, Brasil. *Rev Saude Publica.* 2011;45(3):590–8.
91. Pepe VLE, Ventura M, Sant’ana JMB, Figueiredo TA, de Souza V dos R, Simas L, et al. Caracterização de demandas judiciais de fornecimento de medicamentos “essenciais” no Estado do Rio de Janeiro, brasil. *Cad Saude Publica.* 2010;26(3):461–71.
92. Sant’Ana JMB, Pepe VLE, Osorio-De-Castro CGS, Ventura M. Essencialidade e assistência farmacêutica: Considerações sobre o acesso a medicamentos mediante ações judiciais no Brasil. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal.* 2011;29(2):138–44.
93. Torres IDC. Judicialização do acesso a medicamentos no Brasil: uma revisão sistemática. 2013;86.
94. Gomes DF, Souza CR, Silva FL da, Pôrto JA, Morais I de A, Ramos MC, et al. Judicialization of health and public hearing convened by the Supreme Court in 2009: what has changed since then? *Saúde em Debate.* 2014;38(100):139–56.
95. Brasil. Conselho Nacional de Justiça - CNJ. Recomendação nº 31 [Internet]. 2011 [cited 2020 Oct 14]. Available from: https://www.cnj.jus.br/wp-content/uploads/2011/03/recomendacao_31_30032010_22102012173049.pdf
96. Weiss M, Sim DA, Herold T, Schumann RG, Liegl R, Kern C, et al. COMPLIANCE and ADHERENCE of PATIENTS with DIABETIC MACULAR EDEMA to INTRAVITREAL ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR THERAPY in DAILY PRACTICE. *Retina.* 2018 Dec 1;38(12):2293–300.
97. Bayer SA. Eylia (aflibercepte). Bula ANVISA. 2019. p. 47.
98. Novartis Biociências SA. Lucentis (ranibizumabe). Bula ANVISA. 2020;94.
99. Pontarolli D, Rossignoli P, Moretoni C. Panorama da Judicialização de Medicamentos na Secretaria Estadual de Saúde do Paraná. 2018;
100. Izidoro JB, Piazza T, Andrade EIG, Alvares-Teodoro J. Budget impact of the incorporation of second-line drug treatment for diabetic macular edema in the Brazilian Unified National Health System from the perspective of the Minas Gerais State Health Department, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2019;35(8):1–13.

101. Kiss S, Malangone-Monaco E, Wilson K, Varker H, Stetsovsky D, Smith D, et al. Real-world injection frequency and cost of ranibizumab and aflibercept for the treatment of neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(3):253–66.
102. Ciulla TA, Bracha P, Pollack J, Williams DF. Real-world Outcomes of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema in the United States. *Ophthalmol Retin [Internet]*. 2018;2(12):1179–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.oret.2018.06.004>
103. Ziemssen F, Wachtlin J, Kuehlewein L, Gamulescu MA, Bertelmann T, Feucht N, et al. Intravitreal Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema in Routine Practice: Two-Year Real-Life Data from a Non-interventional, Multicenter Study in Germany. *Diabetes Ther [Internet]*. 2018;9(6):2271–89. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0513-2>
104. Maggio E, Sartore M, Attanasio M, Maraone G, Guerriero M, Polito A, et al. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Diabetic Macular Edema in a Real-World Clinical Setting. *Am J Ophthalmol [Internet]*. 2018;195:209–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.08.004>
105. Korobelnik JF, Daien V, Faure C, Tadayoni R, Giocanti-Auregan A, Dot C, et al. Real-world outcomes following 12 months of intravitreal aflibercept monotherapy in patients with diabetic macular edema in France: results from the APOLLON study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020 Mar 1;258(3):521–8.
106. Holbach B, Zeman F, Helbig H, Gamulescu MA. Ranibizumab and aflibercept for diabetic macular edema—retrospective study with real-life data after 12 months. *Ophthalmologie*. 2019;
107. Kodjikian L, Bellocq D, Mathis T. Pharmacological Management of Diabetic Macular Edema in Real-Life Observational Studies. *Biomed Res Int*. 2018;2018.
108. Ross EL, Hutton DW, Stein JD, Bressler NM, Jampol LM, Glassman AR. Cost-effectiveness of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for diabetic macular edema treatment analysis from the diabetic retinopathy clinical research network comparative effectiveness trial. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(8):888–96.
109. Ehlken C, Ziemssen F, Eter N, Lanzl I, Kaymak H, Lommatzsch A, et al. Systematic review: non-adherence and non-persistence in intravitreal treatment. Vol. 258, *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020. p. 2077–90.
110. Mota DM, Vigo Á, De Souza Kuchenbecker R. Adverse drug reactions reported to the Brazilian pharmacovigilance system from 2008 to 2013: Descriptive study. *Cad Saude Publica*. 2019;35(8).
111. Becker C, Schneider C, Aballéa S, Bailey C, Bourne R, Jick S, et al. Cataract in patients with diabetes mellitus - Incidence rates in the UK and risk factors. *Eye*. 2018 Jun 1;32(6):1028–35.

112. Laursen SB, Erichsen JH, Holm LM, Kessel L. Prevention of macular edema in patients with diabetes after cataract surgery. *J Cat Refract Surg* [Internet]. 2019;45(6):854–69. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2019.04.025>

APÊNDICE A – Termo de Consentimentos Livre e Esclarecido

Campo Grande, 08 de abril de 2019

*Ao Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos
Hospital São Julião*

Solicitação de Dispensa de TCLE

Prezado Coordenador,

Solicito dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido referente ao projeto de pesquisa intitulado “ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS DE PACIENTES PORTADORES DE EDEMA MACULAR DIABÉTICO E ASPECTOS ECONÔMICOS DA TERAPÊUTICA ANTIANGIOGÊNICA DISPONIBILIZADA POR PEDIDO JUDICIAL”, por tratar-se de um estudo que utilizará dados secundários, os quais serão coletados dos prontuários dos pacientes.

Atenciosamente,

Autorização
Am
Amilton Fernandes Albuquerque
Administrador - Hospital São Julião
CRF/MS 6212


Alexandre Augusto Tutes
Farmacêutico- Bioquímico
CRF nº 2016

APÊNDICE B – Formulário de Coleta de Dados

| FICHA DE COLETA DE DADOS | |
|---|-------------------|
| ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS DE PACIENTES PORTADORES DE EDEMA MACULAR DIABÉTICO E ASPECTOS ECONÔMICOS DA TERAPÊUTICA ANTIANGIOGÊNICA DISPONIBILIZADA POR PEDIDO JUDICIAL | |
| 1. DATA COLETA: | 2. NÚMERO COLETA: |
| 3. INICIAIS DO NOME: | 4. PRONTUÁRIO: |
| 5. DATA NASCIMENTO: | 6. IDADE: |
| 7. SEXO: () FEMININO () MASCULINO | |
| 8. CIDADE DE RESIDÊNCIA: | |
| 9. DATA ADMISSÃO SÃO JULIAO: | |
| 10. COMORBIDADES: Tratamento utilizados (comorbidades): | |
| 11. DATA DO DIAGNÓSTICO: | |
| 12. SERVIÇO ONDE FOI REALIZADO DIAGNÓSTICO: SUS Convênio | |
| 13. OLHO AVALIADO () DIREITO () ESQUERDO | |
| 14. MEDICAMENTO ANTIANGIOGÊNICO UTILIZADO: Troca de tratamento? () Não () Sim, qual ? ir para questão 23 | |
| 15. POSOLOGIA: | |
| 16. DATAS APLICAÇÕES ANTIANGIOGÊNICOS: OLHO DIREITO (/ /) OLHO ESQUERDO (/ /) OLHO DIREITO (/ /) OLHO ESQUERDO (/ /) OLHO DIREITO (/ /) OLHO ESQUERDO (/ /) OLHO DIREITO (/ /) OLHO ESQUERDO (/ /) OLHO DIREITO (/ /) OLHO ESQUERDO (/ /) OLHO DIREITO (/ /) OLHO ESQUERDO (/ /) OLHO DIREITO (/ /) OLHO ESQUERDO (/ /) OLHO DIREITO (/ /) OLHO ESQUERDO (/ /) OLHO DIREITO (/ /) OLHO ESQUERDO (/ /) | |

| |
|---|
| <p>17. () ADESÃO AO TRATAMENTO () NÃO ADESÃO AO TRATAMENTO</p> <p>Motivo para não adesão:</p> |
| <p>18. EXAMES OFTALMOLÓGICOS REALIZADOS NO SEGUIMENTO:</p> |
| <p>19. REAÇÕES ADVERSAS:</p> <p>Realizado monitoramento de reações adversas? () Sim, () Não, motivo _____</p> <p>Descrição do Manejo:</p> |
| <p>20. ACUIDADE VISUAL INICIAL:</p> <p>ACUIDADE VISUAL FINAL:</p> <p>DIFERENÇA:</p> <p>< 1,0 1,0-1,3 > 1,3 (CD ou pior)</p> |
| <p>21. TRATAMENTOS REALIZADOS:</p> <p>() VITRECTOMIA () FOTOCOAGULAÇÃO</p> |
| <p>22. OUTROS TRATAMENTOS REALIZADOS:</p> |
| <p>23. OUTRAS APLICAÇÕES INTRAVÍTREAS? QUAIS?</p> |
| <p>24. CUSTO APLICAÇÃO + MEDICAMENTO + OCT POR ATENDIMENTO:</p> |
| <p>25. JUSTIFICATIVA MÉDICA PARA INTERRUÇÃO DO TRATAMENTO:</p> |
| <p>26. OBSERVAÇÕES:</p> |

ANEXO 1 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS DE PACIENTES PORTADORES DE EDEMA MACULAR DIABÉTICO E ASPECTOS ECONÔMICOS DA TERAPÊUTICA ANTIANGIOGÊNICA ORIUNDOS DE PEDIDO JUDICIAL

Pesquisador: ALEXANDRE AUGUSTO TUTES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 13857819.6.0000.0021

Instituição Proponente: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.588.900

Apresentação do Projeto:

O pesquisador ressalta o contexto de que a judicialização da saúde é um fenômeno relativamente recente, que aumenta a cada ano, tanto em volume de ações como em recursos financeiros alocados para o seu cumprimento. Ao judiciário cabe agora um papel de protagonista nas políticas públicas de saúde. Entre as motivações para este novo protagonismo do judiciário temos a deficiência assistencial do SUS, e o não cumprimento das políticas públicas de saúde por parte dos gestores. Os antiangiogênicos aflibercepte, bevacizumabe e ranibizumabe têm sido disponibilizados por meio de pedido judicial para pacientes portadores de Edema Macular Diabético (EMD). Em Campo Grande, desde 2013, foi feito um Convênio (nº 319) entre Secretaria Municipal de Saúde de Campo Grande, Secretaria de Estado de Saúde e Hospital São Julião para fornecimento e administração destes medicamentos. O pesquisador afirma que é necessário ampliar o conhecimento acerca da efetividade da terapia antiangiogênica e suas reações adversas nestes pacientes, face ao custo elevado deste tratamento. Assim, o presente estudo de coorte retrospectivo, descritivo, baseado em dados secundários, terá como local de pesquisa inicial o Núcleo de Apoio Técnico do Tribunal de Justiça do MS (NAT-JUS do TJ/MS). Será utilizado o banco de dados desta instituição para identificação dos pedidos judiciais contra a rede pública de saúde para o fornecimento de terapêutica antiangiogênica para portadores de EMD. Em seguida, os pacientes que forem identificados terão seus prontuários médicos avaliados no Hospital São Julião

Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande

Bairro: Caixa Postal 549

CEP: 79.070-110

UF: MS

Município: CAMPO GRANDE

Telefone: (67)3345-7187

Fax: (67)3345-7187

E-mail: cepconep.propp@ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 3.588.900

de Campo Grande - Setor de Oftalmologia –Retina. O período analisado será de agosto de 2013 a agosto de 2019. Também serão avaliados relatórios financeiros do Hospital São Julião, que são encaminhados mensalmente à SES, em que consta lista de pacientes atendidos e procedimentos realizados.

Critérios de inclusão: todos os pacientes portadores de EMD que realizaram terapêutica antiangiogênica no período do estudo no hospital São Julião de Campo Grande, cujo atendimento seja originado de decisão judicial contra a rede pública de saúde.

Critérios de exclusão: pacientes que não tiverem medicamento antiangiogênico descrito em prescrição médica e pacientes de origem indígena, quilombolas e pertencentes a populações de fronteira ou institucionalizados (de acordo com a Resolução CNS 466 de 12 de dezembro de 2012).

Tamanho da amostra: 500 indivíduos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário: Avaliar os aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos por meio da análise de prontuários de pacientes portadores de EMD (Edema Macular Diabético) e aspectos econômicos da terapêutica antiangiogênica no Hospital São Julião de Campo Grande, cujo atendimento se origina de pedido judicial contra a rede pública de saúde.

Objetivos secundários: a) Descrever os dados sociodemográficos dos pacientes com EMD em tratamento antiangiogênico por pedido judicial; b) Avaliar o esquema terapêutico realizado no nosocômio; c) Avaliar adesão dos pacientes à terapêutica antiangiogênica; d) Avaliar o monitoramento e as reações adversas decorrentes da terapêutica antiangiogênica; e) Descrever o desfecho clínico dos pacientes que receberam tratamento antiangiogênico; f) Descrever o impacto orçamentário da terapêutica antiangiogênica para o Poder Público Estadual.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- Afirmação do pesquisador em relação à previsão dos riscos da pesquisa: “Por ser estudo retrospectivo observacional, apenas com análise de prontuário, com garantias de sigilo dos dados dos pacientes, não consideramos que hajam riscos.”

Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande
Bairro: Caixa Postal 549 **CEP:** 79.070-110
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br

Página 02 de 05



Continuação do Parecer: 3.588.900

- Benefícios apontados pelo pesquisador: “Os resultados desse estudo poderão compor subsídio ao poder público para a implementação de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Edema Macular Diabético com medicamentos antiangiogênicos, com relação ao tratamento em contexto de vida real, dia-a-dia de um ambulatório da especialidade, aspectos econômicos quanto a terapêutica (escolha do medicamento, posologia, esquema terapêutico, seguimento do tratamento).”

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- Trata-se de projeto de pesquisa relevante para a temática da saúde, com embasamento na literatura científica atual e com metodologia adequada para alcançar os objetivos propostos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Foram anexados Projeto detalhado, orçamento e cronograma da pesquisa, instrumento de coleta de dados, autorização institucional (Diretor Administrativo da Associação de Auxílio e Recuperação dos Hansenianos - Mantenedora do Hospital São Julião), carta de autorização do responsável pelo NAT-JUS do TJ/MS, termo de compromisso para utilização de informações de prontuários, termo de responsabilidade para utilização de banco de dados (NAT-JUS do TJ/MS).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Lista de inadequações apontadas no parecer dado à primeira versão do projeto:

- Faltou apresentar carta de anuência do responsável pelo NAT-JUS do TJ/MS. Nesta carta, deve estar incluída, de forma clara, a permissão para que o pesquisador utilize, em sua pesquisa, o banco de dados da instituição. - feita adequação da pendência.

- Necessário anexar Termo de Responsabilidade para utilização de banco de dados (pesquisador informa que utilizará o banco de dados do NAT-JUS do TJ/MS). - feita adequação da pendência.

- O pesquisador lista como um dos objetivos secundários da pesquisa: “Descrever o impacto orçamentário da terapêutica antiangiogênica para o Poder Público Estadual” e, na descrição da metodologia do projeto, afirma que “Também serão avaliados relatórios financeiros do Hospital São Julião, que são encaminhados mensalmente à SES, em que consta lista de pacientes atendidos e procedimentos realizados.”. Porém, a autorização institucional assinada pelo Diretor Administrativo do Hospital São Julião, permite acesso apenas ao arquivo da instituição. Para poder ter acesso aos relatórios financeiros da instituição, é necessário que tal permissão esteja também

Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande
Bairro: Caixa Postal 549 **CEP:** 79.070-110
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 3.588.900

expressa claramente na carta de anuência. Alternativamente, a Secretaria de Estado de Saúde poderia fornecer tal permissão, mas tal documento também não foi apresentado pelo pesquisador. - feita adequação da pendência.

- Na Plataforma Brasil, o pesquisador cita como centro co-participante a ASSOC DE AUX E RECUP DOS HANSENIANOS, colocando como responsável Eduardo Lacerda. Porém, a carta de autorização institucional deste local que foi apresentada está assinada por Amilton Fernandes Alvarenga. Solicita-se esclarecer esta inconsistência quanto a quem é o responsável pelo local. - feita adequação da pendência.

Conclusão: Apresenta todos os itens necessários para aprovação do projeto de pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|--|---|------------------------|-------------------------------|----------|
| Recurso do Parecer | recurso.pdf | 11/06/2019 15:02:07 | | Aceito |
| Recurso Anexado pelo Pesquisador | Recurso.docx | 11/06/2019 15:01:19 | ALEXANDRE AUGUSTO TUTES | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Termo_de_compromisso_TJMS.pdf | 11/06/2019 14:48:02 | ALEXANDRE AUGUSTO TUTES | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Autorizacao_NATJUS_TJMS.pdf | 11/06/2019 14:47:12 | ALEXANDRE AUGUSTO TUTES | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Autorizacao_HSJ018.pdf | 11/06/2019 14:46:22 | ALEXANDRE AUGUSTO TUTES | Aceito |
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1313263.pdf | 26/04/2019 19:05:51 | | Aceito |
| Orçamento | orcamento.pdf | 26/04/2019 19:05:17 | Vanessa T. Gubert de Matos | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | termo_uso_protuarios.pdf | 26/04/2019 18:59:13 | Vanessa T. Gubert de Matos | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | projeto_pesquisa.pdf | 26/04/2019 18:56:11 | Vanessa T. Gubert de Matos | Aceito |
| Outros | instrumento_coleta_dados.pdf | 26/04/2019 | Vanessa T. Gubert | Aceito |

Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande

Bairro: Caixa Postal 549

CEP: 79.070-110

UF: MS

Município: CAMPO GRANDE

Telefone: (67)3345-7187

Fax: (67)3345-7187

E-mail: cepconep.propp@ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 3.588.900

| | | | | |
|---|------------------------------|------------------------|----------------------------|--------|
| Outros | instrumento_coleta_dados.pdf | 18:51:58 | de Matos | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | dispensa_tcle.pdf | 26/04/2019 18:50:09 | Vanessa T. Gubert de Matos | Aceito |
| Folha de Rosto | folha_de_rosto.pdf | 26/04/2019 18:48:40 | Vanessa T. Gubert de Matos | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPO GRANDE, 20 de Setembro de 2019

Assinado por:
Fernando César de Carvalho Moraes
(Coordenador(a))

Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande

Bairro: Caixa Postal 549

CEP: 79.070-110

UF: MS

Município: CAMPO GRANDE

Telefone: (67)3345-7187

Fax: (67)3345-7187

E-mail: cepconep.propp@ufms.br

ANEXO 2 – Aprovação do Hospital São Julião



AARH - Associação de Auxílio e Recuperação dos Hansenianos
Mantenedora do Hospital São Julião, Cedami e Vovô Túlia
CNPJ – 03.273.885/0001-90 – Insc. Isento
Rua Lino Vilachá, 1250 – Nova Lima 79.017-200 Campo Grande/MS
Fone: (67)3358-1500 – Fax: (67)3358-1555 – e-mail: saojuliao@saojuliao.org.br

Autorização para Pesquisa n. 018

| | | | |
|---|--|-----------------------|-----------------------------|
| IDENTIFICAÇÃO DA INSTITUIÇÃO EMISSORA DA AUTORIZAÇÃO | | | |
| Razão Social: AARH – Associação de Apoio e Recuperação dos Hansenianos | | | |
| CNPJ: 03.273.885/0001-90 | Endereço: Rua Lino Vilachá, 1250 – Bairro Nova Lima | | |
| Cidade: Campo Grande | Estado: MS | CEP: 79017-200 | Fone: (67) 3358-1500 |
| Responsável pela Instituição: Amilton Fernandes Alvarenga | | | |
| Cargo: Diretor Administrativo | CPF: 160.523.401-00 | | |

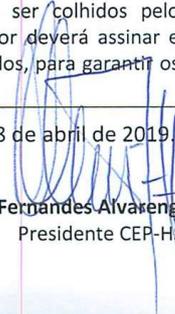
| | | |
|---|---------------------------------------|----------------|
| IDENTIFICAÇÃO DO PESQUISADOR QUE TERÁ AUTORIZAÇÃO DE ACESSO AO ARQUIVO | | |
| | Nome completo (sem abreviação) | CPF |
| 1. | Alexandre Augusto Tutes | 899.672.831-49 |
| 2. | | |
| 3. | | |

| | |
|----------------------------------|--|
| IDENTIFICAÇÃO DA PESQUISA | |
| Título do Projeto: | Aspectos Epidemiológicos, clínicos e terapêuticos de pacientes portadores de edema macular diabético e aspectos econômicos da terapêutica antiangiogênica disponibilizada por pedido judicial. |
| a) Departamento/Faculdade/Curso: | UFMS – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul |
| b) Professor Orientador: | Profª Vanessa Terezinha Gubert de Matos |
| c) Pesquisador Responsável: | Alexandre Augusto Tutes |

| | |
|---------------------------------------|---|
| ASSUNTO PESQUISADO NO ARQUIVO: | Prontuários dos referidos pacientes e Controle financeiro mensal das AGF. |
|---------------------------------------|---|

| | |
|---|--|
| DECLARAÇÃO | |
| Eu, AMILTON FERNANDES ALVARENGA , Presidente do CEP-HSJ autorizo os pesquisadores indicados no item 2, ao nosso arquivo, nas seguintes condições: | |
| a) O uso das informações coletadas devem respeitar os itens III.3.i e III.3.i das Diretrizes e Normas Reguladoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS n. 466/2012) e da Diretriz 12 das Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (CIOMS/93); | |
| b) O acesso aos dados registrados em nosso arquivo, para fins de pesquisa científica, será permitido somente após aprovação do projeto de pesquisa; | |
| c) O acesso aos dados será supervisionado por um colaborador indicado pelo Coordenador do Serviço do Hospital São Julião; | |
| d) O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos sujeitos, deverão ser colhidos pelo pesquisador e entregues ao CEP-HSJ. Na sua impossibilidade o pesquisador deverá assinar e entregar ao CEP-HSJ, um Termo de Consentimento de Uso de Banco de Dados, para garantir os direitos dos sujeitos. | |

Campo Grande (MS), 18 de abril de 2019.


Amilton Fernandes Alvarenga
Presidente CEP-HSJ

ANEXO 3 – Autorização do TJ/MS



Poder Judiciário do Estado de Mato Grosso do Sul
Tribunal de Justiça
Comitê Estadual do Fórum do Judiciário Para a Saúde
Núcleo de Apoio Técnico - NAT Jus

Termo de Autorização para Utilização de Informações do Banco de Dados

Título da Pesquisa – ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS DE PACIENTES PORTADORES DE EDEMA MACULAR DIABÉTICO E ASPECTOS ECONÔMICOS DA TERAPÊUTICA ANTIANGIÓGENICA DISPONIBILIZADA POR PEDIDOS JUDICIAL

Nome do Pesquisador: ALEXANDRE AUGUSTO TUTES

Bases de dados a serem utilizados: Núcleo de Apoio Técnico do Tribunal de Justiça do Mato Grosso do Sul (NAT-JUS/TJMS)

Autorizo a utilização das informações contidas nas bases de dados acima citadas, protegendo a imagem das pessoas envolvidas e a sua não estigmatização, garantindo a não utilização das informações em seu prejuízo ou das comunidades envolvidas, inclusive em termos de auto-estima, de prestígio e/ou econômico-financeiro. Estando ciente da necessidade de respeito à privacidade das pessoas envolvidas em conformidade com os dispostos legais citados abaixo e que, os dados destas bases serão utilizados somente neste projeto, pelo qual se vinculam. Todo e qualquer outro uso que venha a ser necessário ou planejado, deverá ser objeto de novo projeto de pesquisa e que deverá, por sua vez, sofrer o trâmite legal institucional para o fim a que se destina.

Campo Grande(MS), 03 de junho de 2019.

Desembargador NÉLIO STÁBILE

**Coordenador do Comitê Estadual do Fórum do Judiciário para a Saúde
e Coordenador do Núcleo de Apoio Técnico - NAT Jus**