

Custo-efetividade do uso do dispositivo de *by-pass* trabecular (*iStent*[®] *Trabecular Micro-Bypass*) associado a cirurgia de catarata para o tratamento conjunto do glaucoma primário de ângulo aberto e da catarata sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar no Brasil

Cost-effectiveness of using the trabecular by-pass device (iStent[®] Trabecular Micro-Bypass) combined with cataract surgery for the treatment of primary open-angle glaucoma and cataract from the Supplementary Health System perspective in Brazil

Ricardo Augusto Paletta Guedes^{1,2,3}, Camila Pepe⁴, Vanessa Teich⁵, Daniela Marcelo Gravina^{1,2}, Vanessa Maria Paletta Guedes^{1,2}, Alfredo Chaoubah²

DOI: 10.21115/JBES.v12.n2.p109-20

Palavras-chave:

catarata, glaucoma de ângulo aberto, cirurgia, análise de custo, custo-efetividade

Keywords:

cataract, open angle glaucoma, surgery, cost analysis, cost-effectiveness

RESUMO

Objetivo: Avaliar se a incorporação do implante trabecular *iStent*[®] *Trabecular Micro-Bypass* é custo-efetiva para o tratamento do glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) em pacientes que serão submetidos a cirurgia de catarata sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar no Brasil. **Métodos:** Foi elaborado um modelo analítico de Markov, cujos custos foram obtidos a partir da perspectiva da saúde suplementar brasileira (custos médicos diretos). A efetividade foi medida em "anos de vida livres de progressão (PFLY)". O horizonte temporal foi a expectativa de vida média da população brasileira. Os dados foram obtidos por meio da revisão e da análise crítica da literatura. O caso base foi: portadores de GPAA e catarata submetidos a cirurgia de catarata isolada e manutenção do uso de colírios antiglaucomatosos. Testou-se se a incorporação do *iStent*[®] *Trabecular Micro-Bypass* nesse cenário seria custo-efetiva. A medida de desfecho foi a razão de custo-efetividade incremental (RCEI: R\$/PFLY). Realizou-se análise de sensibilidade univariada e probabilística para testar a robustez do modelo. **Resultados:** A incorporação do *iStent*[®] *Trabecular Micro-Bypass* gera um aumento dos custos inicialmente, mas melhora o controle da doença, tornando o glaucoma estável por mais tempo e diminuindo os custos futuros relacionados à progressão da doença. A RCEI foi de R\$ 5.491,99/PFLY. O modelo mostrou-se robusto nas análises de sensibilidade. **Conclusão:** Esta análise sugere que a incorporação do implante *iStent*[®] *Trabecular Micro-Bypass* combinado com a cirurgia de catarata seria custo-efetiva para o tratamento conjunto da catarata e do GPAA no cenário da saúde suplementar no Brasil.

ABSTRACT

Objective: To evaluate whether the incorporation of the *iStent*[®] *Trabecular Micro-Bypass* implant is cost-effective for the treatment of primary open-angle glaucoma (POAG) in patients undergoing cataract surgery from the perspective of the supplementary healthcare system in Brazil. **Methods:** An

Recebido em: 31/12/2019. Aprovado para publicação em: 13/05/2020.

1. Instituto de Olhos Paletta Guedes, Juiz de Fora, MG, Brasil.

2. Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

3. Sociedade Brasileira de Glaucoma, São Paulo, SP, Brasil.

4. Sense Company, São Paulo, SP, Brasil.

5. Consultora em Economia da Saúde, São Paulo, SP, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Sociedade Brasileira de Glaucoma (São Paulo, SP, Brasil); Universidade Federal de Juiz de Fora (Juiz de Fora, MG, Brasil) e Sense Company (São Paulo, SP, Brasil), para o Grupo de Trabalho da Sociedade Brasileira de Glaucoma.

Financiamento: Glaukos Inc.

Autor correspondente: Ricardo Augusto Paletta Guedes. Rua Oscar Vidal, 79, Centro, Juiz de Fora, MG, Brasil. CEP: 36010-060. Telefone/Fax: (32) 3213-1927. E-mail: palettaguedes@yahoo.com

analytical Markov model was developed and costs were obtained from the Brazilian supplementary health perspective (direct medical costs). Effectiveness was measured in “progression free life years (PFLY)”. The time horizon was the average life expectancy of the Brazilian population. Data were obtained through review and critical analysis of the literature. The base case was: glaucomatous patients with cataract who underwent isolated cataract surgery and continued use of anti-glaucomatous eye drops. We tested whether incorporating *iStent® Trabecular Micro-Bypass* in this scenario would be cost effective. The outcome measure was the incremental cost-effectiveness ratio (ICER: R\$/PFLY). We performed univariate and probabilistic sensitivity analyses to test the robustness of the model. **Results:** Incorporating the *iStent® Trabecular Micro-Bypass* increases initial costs but improves disease control, making glaucoma stable longer and reducing future costs due to disease progression. The ICER was R\$ 5,491.99/PFLY. The model was robust in sensitivity analyses. **Conclusion:** This analysis suggests that the incorporation of the *iStent® Trabecular Micro-Bypass* combined with cataract surgery would be cost-effective for joint cataract and POAG treatment in the supplementary health setting in Brazil.

Introdução

O glaucoma é uma neuropatia óptica com repercussão característica no campo visual, cujo principal fator de risco é o aumento da pressão intraocular (PIO) (Kwon *et al.*, 2009; Weinreb & Khaw, 2004). Entre os muitos tipos de glaucoma, o glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) é o mais comum, sendo responsável por aproximadamente 80% dos casos no mundo (Kwon *et al.*, 2009; Weinreb & Khaw, 2004).

No GPAA, a PIO se eleva por uma obstrução progressiva da via trabecular de escoamento do humor aquoso, o que ocasiona a elevação da PIO. Essa PIO elevada resulta na morte de células ganglionares da retina e consequentes alterações estruturais na cabeça do nervo óptico e alterações funcionais no campo visual (Weinreb & Khaw, 2004).

O GPAA é a principal causa de cegueira irreversível no cenário mundial e brasileiro. Para 2020, estimam-se aproximadamente 76 milhões de casos de glaucoma no mundo, com 52,68 milhões referentes ao GPAA. Para 2040, estimam-se 111,8 milhões e 79,76 milhões de casos, respectivamente (Tham *et al.*, 2014). No Brasil, há escassez de dados epidemiológicos referentes ao glaucoma. Em um estudo conduzido por Sakata *et al.* (2007), denominado Projeto Glaucoma, entre os 1.635 indivíduos da região sul do país que foram analisados, 56 apresentaram diagnóstico de glaucoma (taxa de prevalência de 3,4%) e 40 apresentaram diagnóstico de GPAA (2,4%) (Sakata *et al.*, 2007).

O glaucoma causa impactos significativos na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dos indivíduos acometidos, afetando atividades cotidianas relacionadas à produtividade e ao lazer, além de comprometer o estado psicossocial ao proporcionar um medo crescente do desenvolvimento de cegueira permanente. Foi observado que indivíduos com acometimento bilateral apresentam maiores probabilidades de experimentarem quedas e acidentes de carro (Varma *et al.*, 2011).

Com relação ao impacto econômico, os custos do tratamento do glaucoma de ângulo aberto tendem a aumentar segundo a progressão da doença. Uma porção considerável

dos custos voltados ao tratamento de glaucoma são para o uso crônico de medicamentos hipotensores oculares (Varma *et al.*, 2011).

Os tratamentos para glaucoma considerados efetivos consistem nos que diminuam os valores da PIO de maneira sustentável, segura e custo-efetiva (Vass *et al.*, 2007).

O tratamento de primeira linha para pacientes com GPAA consiste no uso de medicamentos tópicos anti-hipertensivos, que, muitas vezes, não são eficientes no tratamento de manutenção da PIO-alvo em longo prazo. A progressão da doença faz com que seja necessária a utilização de medicamentos tópicos adicionais, que, em longo prazo, podem ocasionar diversos eventos adversos (EAs) oculares, como síndrome do olho seco, vermelhidão, ardência, coceira e visão embaçada (Vass *et al.*, 2007). Adicionalmente, o uso em longo prazo desses medicamentos pode ocasionar alterações na superfície ocular, levando a quadros de desconforto, instabilidade do filme lacrimal, inflamação conjuntival e comprometimento da superfície da córnea, além de diminuir as taxas de sucesso de cirurgias filtrantes (ex.: trabeculectomias) futuras (Baudouin, 1996; Baudouin *et al.*, 2010).

Devido à natureza assintomática do glaucoma, a adesão ao tratamento com medicamentos tópicos é considerada insatisfatória, com valores médios de persistência entre 19% e 68% após um ano de tratamento (Reardon *et al.*, 2011). Tal fato colabora para o controle inadequado da PIO e para o aumento das taxas de comprometimento e perda visual (Heijl *et al.*, 2002; Leske *et al.*, 2003).

Atualmente, observa-se a necessidade de melhora dos resultados de procedimentos cirúrgicos voltados para o tratamento de glaucoma, uma vez que as técnicas existentes possuem relação sucesso/perfil de segurança inadequada. O padrão-ouro da cirurgia antiglaucomatosa é a trabeculectomia, contudo ela apresenta importantes complicações como, por exemplo, hiperfiltração, atalâmia, hipotonia, infecção tardia e excesso de cicatrização (Jampel *et al.*, 2012).

Nesse cenário, as cirurgias angulares, como o *iStent® Trabecular Micro-Bypass*, configuram uma nova classe de tratamentos cirúrgicos antiglaucomatosos de baixo risco, que

ocasionam danos estruturais mínimos aos pacientes com glaucoma com falha no tratamento com medicamentos tópicos. Tais procedimentos proporcionam rápida recuperação pós-operatória e podem ser realizados em associação com cirurgias de catarata ou ainda como procedimentos isolados (Samuelson, 2014; Sng *et al.*, 2017).

A catarata consiste na opacidade do cristalino, cuja principal causa é a senilidade ocular. Como tanto a catarata quanto o GPAA têm sua incidência e sua prevalência aumentando com o envelhecimento, a associação dessas duas patologias oculares é frequente na população (Heijl & Leske, 2007; Resnikoff *et al.*, 2004; Weinreb & Khaw, 2004).

A maior parte dos estudos clínicos sobre o *iStent*[®] *Trabecular Micro-Bypass* é em associação com a cirurgia de catarata. A implantação de *iStent*[®] *Trabecular Micro-Bypass* associado a cirurgia de catarata foi considerada eficaz ao proporcionar diminuição significativa do valor médio da PIO e da média de consumo de colírios hipotensores oculares em até 48 meses de seguimento. O perfil de segurança de *iStent*[®] *Trabecular Micro-Bypass* associado a cirurgia de catarata, por sua vez, foi considerado favorável em curto e longo prazo, não sendo reportados EAs relacionados à implantação do *stent* (Fea, 2010; Fea *et al.*, 2015; Lavia *et al.*, 2017).

A viabilidade econômica desse dispositivo ainda não está definida para o sistema de saúde brasileiro, seja ele público ou privado.

O objetivo deste estudo foi avaliar a relação de custo-efetividade do uso do dispositivo *iStent*[®] *Trabecular Micro-Bypass* associado a cirurgia de catarata, no ambiente do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro.

Métodos

O tipo de estudo selecionado foi a análise de custo-efetividade. A população-alvo considerada para a análise foi de pacientes adultos com GPAA, leve ou moderado, submetidos a cirurgia de catarata (facoemulsificação), que necessitam de redução da PIO, ou que se beneficiariam da diminuição do número de medicamentos tópicos antiglaucomatosos.

A perspectiva adotada foi a do Sistema de Saúde Suplementar, na qual foram considerados os custos médicos diretos, incluindo o custo de exames, diárias, materiais e procedimentos. Os medicamentos foram considerados na análise, mas, uma vez que eles não são reembolsados pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), seus custos não foram incluídos.

Adotou-se um horizonte temporal de 15 anos, considerando suficientemente longo para o acompanhamento até o fim da vida do paciente, uma vez que a idade média dos pacientes avaliados foi de 69 anos, referente à média dos estudos utilizados como base para a avaliação econômica (Fea, 2010; Samuelson *et al.*, 2011).

O comparador para esta análise foi o uso de medicamentos tópicos para tratamento do glaucoma associados

à cirurgia de catarata (facoemulsificação). O uso de medicamentos tópicos para o glaucoma foi considerado apenas para efeitos da eficácia clínica, já que os pacientes comumente os adquirem em regime *out-of-pocket* ou pela assistência farmacêutica governamental, mas os custos não existem sob a perspectiva das operadoras de planos de saúde, pois a sua cobertura não é obrigatória pelo Rol da ANS.

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde (Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, 2014).

A análise contou com o desfecho de saúde de “anos de vida livres de progressão” (AVLP, sigla em inglês PFLY), avaliando o tempo até a ocorrência da progressão da doença e, conseqüentemente, a realização da primeira trabeculoplastia a *laser*. Foram considerados como desfechos econômicos os custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento e acompanhamento do paciente, como os custos de exames, diárias, materiais e procedimentos.

Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde (Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, 2014).

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

Um modelo analítico de decisão (modelo de Markov), com ciclos anuais, foi desenvolvido com o objetivo de reproduzir o ciclo de vida de pacientes adultos com GPAA, leve ou moderada, submetidos a cirurgia de catarata (facoemulsificação), até a sua morte. O modelo é composto de três estados de saúde mutuamente excludentes: doença estável, progressão da doença e morte.

Os pacientes iniciam no modelo em doença estável, podendo evoluir para os estados de saúde predefinidos de maneira unidirecional, isto é, não é permitido o retorno ao estado de saúde prévio.

O estado de progressão da doença foi subdividido em quatro estados de saúde, sendo eles: 1) primeira trabeculoplastia a *laser*, 2) segunda trabeculoplastia a *laser*, 3) primeira cirurgia antiglaucomatosa tradicional (trabeculectomia) e 4) segunda trabeculectomia. Também não é permitido o retorno ao estado de saúde prévio e a partir de todos os estados os pacientes estão sujeitos à morte.

Após a progressão, adotou-se a conduta utilizada no modelo econômico desenvolvido pelo *Center for Eye Research in Australia* (CERA, 2008), considerando a trabeculoplastia a *laser* como primeira opção cirúrgica e a trabeculectomia como opção subsequente.

Considerou-se que os pacientes são submetidos a uma trabeculoplastia a *laser*, repetindo o procedimento após a falha no primeiro procedimento. Após a falha no segundo procedimento de trabeculoplastia a *laser*, os pacientes são submetidos a trabeculectomia convencional, sendo encaminhados a um segundo procedimento em caso de falha no primeiro. Após a segunda trabeculectomia convencional, os pacientes são acompanhados no modelo até a morte ou fim do horizonte temporal considerado.

Para a mortalidade, foram considerados os dados da tábua de mortalidade publicado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), apresentando dados de mortalidade da população geral para ambos os sexos ou segmentado por sexo (IBGE, 2013).

Combinando os dados dos estudos de Fea (2010) e Samuelson *et al.* (2011), 62,42% dos pacientes são mulheres e 37,58% são homens. Essa proporção de pacientes por sexo foi utilizada para ponderar a mortalidade do sexo e obter uma mortalidade para a população geral para ser aplicada no modelo. Vale ressaltar que, ao considerar a mortalidade geral da população, se parte da premissa de que a presença do glaucoma não altera o risco de morte (Fea, 2010; Samuelson *et al.*, 2011).

O estudo de Heijl *et al.* (2002), *Early Manifest Glaucoma Trial* (EMGT), demonstrou que cada 1 mmHg de redução na PIO resulta em uma redução de risco de aproximadamente 10% na progressão da doença. A partir dessa informação, desenvolveu-se um modelo baseando a progressão da doença em função da redução da PIO alcançada com o uso de *iStent® Trabecular Micro-Bypass* associado a cirurgia de catarata (facoemulsificação) ou medicamentos tópicos para tratamento do glaucoma associados à cirurgia de catarata (Heijl *et al.*, 2002).

Assumiu-se a premissa de que os dados do estudo de Samuelson *et al.* (2011) podem ser extrapolados para a

população com GPAA, uma vez que o estudo é composto por mais de 90% de pacientes com GPAA. Dessa forma, a redução da PIO foi obtida da combinação dos estudos de Fea (2010) e sua extensão, Fea *et al.* (2015), e do estudo de Samuelson *et al.* (2011) e sua extensão, Craven *et al.* (2012) (Craven *et al.*, 2012; Fea, 2010; Fea *et al.*, 2015; Samuelson *et al.*, 2011). Os dados desses estudos foram combinados em uma metanálise, considerando um modelo com efeitos aleatórios (DerSimonian & Laird, 1986), sendo a PIO inicial média (intervalo de confiança 95% – IC 95%) de 18,33 mmHg (17,58-19,07) para o grupo facoemulsificação + *iStent®* e de 17,58 mmHg (16,54-18,62) para o grupo de facoemulsificação + medicamentos. Já a PIO média (IC 95%) ao final de 12 meses nessa mesma análise foi de 15,85 mmHg (13,60-18,10) e de 16,31 mmHg (14,94-17,68) para o grupo "*iStent®*" e para o grupo "medicações", respectivamente (Tabela 1).

Ao avaliar os dados combinados, houve uma redução da PIO em 12 meses de 2,48 mmHg para o grupo tratados com facoemulsificação + *iStent®*, representando uma redução relativa de 13,51%. Para o comparador facoemulsificação + medicamentos, a redução foi de 1,27 mmHg (7,25%).

De acordo com o estudo EMGT, os pacientes alocados para o grupo sem tratamento para glaucoma apresentavam uma PIO inicial de 20,90 mmHg. No presente estudo, os dados combinados de PIO inicial considerados para as opções terapêuticas avaliadas são de aproximadamente 18 mmHg. Dada a diferença entre as PIOs iniciais, optou-se por ajustar a redução de PIO considerando a redução relativa da PIO de cada comparador em função da PIO inicial do estudo EMGT (Heijl *et al.*, 2002).

Para o uso de *iStent® Trabecular Micro-Bypass*, a redução relativa de 13,51% foi aplicada na PIO inicial do estudo EMGT (20,90 mmHg), resultando em uma redução ajustada de 2,82 mmHg para o uso de *iStent® Trabecular Micro-Bypass* associado a cirurgia de catarata (Heijl *et al.*, 2002). Já para o grupo em uso de medicamentos tópicos associados a cirurgia de catarata, a redução ajustada da PIO é de 1,51 mmHg.

Considerando os valores de redução da PIO ajustados e que, conforme já citado, cada 1 mmHg de redução na PIO

Tabela 1. Pressão intraocular (PIO) inicial e em 12 meses e redução da PIO

PIO	<i>iStent® Trabecular Micro-Bypass + Facoemulsificação</i>	Facoemulsificação
PIO inicial (IC 95%)	18,33 (17,58-19,07)	17,58 (16,54-18,62)
Fea <i>et al.</i> , 2010/2015	17,8 (2,7)	16,7 (3,0)
Samuelson <i>et al.</i> , 2011/Craven <i>et al.</i> , 2012	18,6 (3,4)	17,9 (3,0)
PIO em 12 meses (IC 95%)	15,85 (13,60-18,10)	16,31 (14,94-17,68)
Fea <i>et al.</i> , 2010/2015	14,7 (1,3)	15,6 (1,1)
Samuelson <i>et al.</i> , 2011/Craven <i>et al.</i> , 2012	17,0 (2,87)	17,0 (3,1)
Redução da PIO em 12 meses	2,48 (13,51%)	1,27 (7,25%)

PIO: pressão intraocular; IC: intervalo de confiança.

resulta em uma redução de risco de aproximadamente 10% na progressão da doença, ao se analisar os pacientes sem tratamento do estudo EMGT, chega-se a uma redução de risco de progressão de 28,23% e 15,14% para facoemulsificação + *iStent*[®] versus facoemulsificação + medicamentos, respectivamente (Heijl *et al.*, 2002).

A curva de progressão de catarata em pacientes sem tratamento do estudo EMGT foi parametrizada por uma distribuição de Weibull, ajustando-se as curvas de progressão para *iStent*[®] Trabecular Micro-Bypass associado a cirurgia de catarata e para medicamentos tópicos associados a cirurgia de catarata, com base na redução de risco de progressão previamente apresentada.

Segundo a revisão sistemática desenvolvida por Armstrong *et al.* (2017), a cirurgia de catarata apresenta uma redução temporária na PIO, mas ela volta a subir após três anos. Os resultados demonstraram que a redução da PIO em relação à PIO inicial foi de 12%, 14%, 15% e 9%, depois de 6, 12, 24 e 36 meses após a cirurgia de catarata (Armstrong *et al.*, 2017).

A partir desses dados, calculou-se a redução de eficácia ocorrida no terceiro ano, sendo ela de 40% em relação ao segundo ano. Como o modelo foi desenvolvido para considerar a progressão com base na PIO, para o comparador medicamentos tópicos associados a cirurgia de catarata, considerou-se a redução de eficácia de 40% a partir do terceiro ano, considerando-a constante nos anos seguintes. Os estudos publicados até o momento não mostraram que tenha ocorrido perda de eficácia em cinco anos de *follow-up* (Neuhann *et al.*, 2019).

Considerou-se que a proporção de pacientes sem necessidade de tratamento com colírios após os procedimentos testados neste estudo foi de 75,84% no grupo de facoemulsificação associada a *iStent*[®] e de 44,41% para o grupo de

facoemulsificação isolada. Esses valores correspondem a uma média obtida dos resultados apresentados nos estudos de Fea (2010) e de Samuelson *et al.* (2011) (Fea, 2010; Samuelson *et al.*, 2011).

Devido à baixa adesão ao tratamento com medicamentos tópicos e considerando que parte dos pacientes necessita desse tratamento após a cirurgia de catarata, a presente análise considerou a aderência aos medicamentos tópicos na modelagem.

A aderência aos medicamentos tópicos no glaucoma foi baseada no estudo de Nordstrom *et al.* (2005) (Nordstrom *et al.*, 2005). A fim de simplificar o modelo, as curvas apresentadas no estudo foram ponderadas de acordo com o percentual de pacientes em cada classe de medicamentos, obtendo, assim, uma curva única. Os valores ponderados resultaram em 20,08%, 12,25% e 9,38% de pacientes que permaneceram em uso de medicamentos tópicos em 1, 2 e 3 anos, respectivamente.

Para os pacientes em uso de medicamentos que não aderem ao tratamento, consideraram-se os dados de progressão de pacientes sem tratamento inicial do EMGT. Essa premissa foi aplicada apenas no braço de medicamentos tópicos associados a cirurgia de catarata, uma vez que esse procedimento não é tratamento para o glaucoma.

A Figura 1 apresenta as curvas de progressão ajustadas utilizadas no modelo para facoemulsificação + *iStent*[®] e o grupo de facoemulsificação + medicamentos, além de apresentar a curva de progressão de pacientes sem tratamento inicial do estudo EMGT parametrizada pela distribuição de Weibull.

Para o ajuste da curva de progressão de facoemulsificação + *iStent*[®], aplicou-se a redução de risco de 28,23%. Já para ajustar a curva de progressão de facoemulsificação + medicamentos, considerou-se a redução de risco de 15,14% e a perda da redução da PIO alcançada após 12 meses em 40%

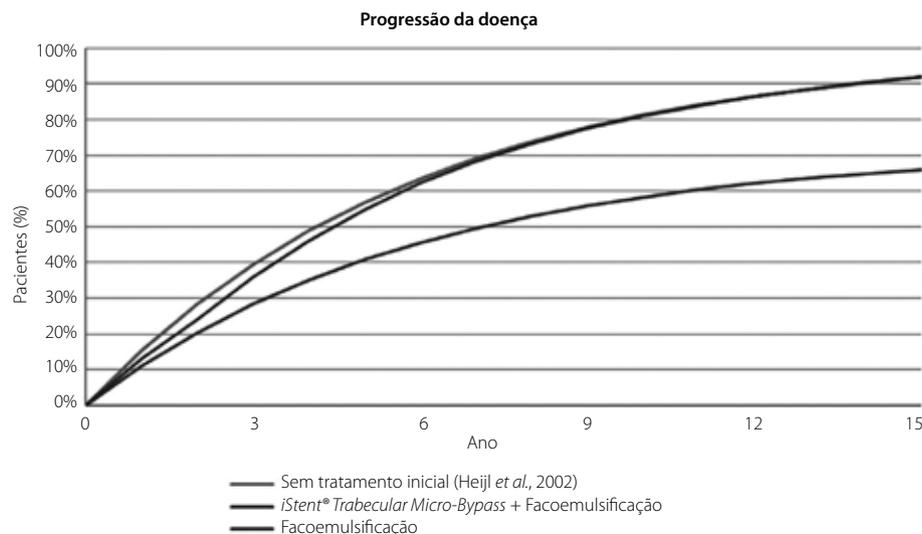


Figura 1. Curvas de progressão do glaucoma de acordo com o tratamento proposto.

a partir do terceiro ano, além de se considerar que pacientes que cessaram o uso tópico de medicamentos apresentariam a mesma taxa de progressão dos pacientes sem tratamento inicial do estudo EMGT.

Após a ocorrência da progressão em quaisquer dos grupos, considerou-se que o paciente seria submetido a uma primeira trabeculoplastia a *laser*, podendo repetir o procedimento após a falha dele. A taxa de falha da trabeculoplastia a *laser* foi extraída do estudo realizado por Patel *et al.* (2015) (Patel *et al.*, 2015). Segundo o estudo, 68% dos pacientes progridem após cinco anos da realização do procedimento. Esse dado foi ajustado para períodos anuais, resultando em uma taxa anual de progressão de 20,38%. Foi considerado que a taxa anual de progressão da trabeculoplastia a *laser* manteve-se constante ao longo do horizonte temporal da análise.

De acordo com o estudo de Edmunds *et al.* (2001), para trabeculectomia, espera-se que 66,6% dos pacientes apresentem sucesso no controle da doença no primeiro ano, ou seja, 33,4% falham no controle da PIO. Considerou-se que essa taxa também se mantém constante ao longo do horizonte temporal (Edmunds *et al.*, 2001).

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados a *iStent® Trabecular Micro-Bypass*, cirurgia de catarata, trabeculoplastia a *laser*, trabeculectomia convencional, acompanhamento e manejo de EAs.

Os padrões de uso de recursos foram estimados de acordo com a opinião de especialistas e custeados por meio da quinta edição da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) e do Sistema de Assistência à Saúde dos Servidores Públicos Estaduais (PlanServ) (Associação Médica Brasileira (AMB), 2008; PlanServ, 2018).

Os custos dos tratamentos incluem consultas, exames pré-operatórios, procedimentos, materiais, diárias e demais

taxas, e refletem o custo da realização de um procedimento. Os custos de acompanhamentos incluem consultas e exames, sendo o custo apresentado referente ao de um ano de acompanhamento. Consideraram-se ainda os custos referentes a possíveis efeitos adversos dos procedimentos testados. Foram eles: atrofia de íris, infecção da bolsa filtrante (blebíte), oclusão venosa, elevação da PIO, endoftalmite, hifema, hipotonia, irite, olho seco, opacidade de cápsula posterior, vazamento da bolsa filtrante, distúrbio visual, mau posicionamento do *stent* e obstrução do *stent*.

A robustez do modelo foi testada por meio de análise de sensibilidade univariada e probabilística. Nesta última, todos os parâmetros da análise foram variados de acordo com a distribuição apropriada para cada item. A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 1.000 iterações. Foi utilizado um limite de disposição a pagar de R\$ 94.761 por PFLY, equivalente a três vezes o PIB *per capita* nacional, no ano de 2017.

A análise estatística foi realizada por meio do *software* Microsoft Excel (Microsoft Inc., 2019, EUA).

Resultados

Os parâmetros considerados no modelo incluem os recursos usados em cada estratégia de tratamento testada com seus respectivos custos, as probabilidades de transição entre os estados de saúde e a medida de desfecho, e os anos de vida livre de progressão (PFLY).

Os recursos e os respectivos custos utilizados no modelo são apresentados nas Tabelas 2, 3 e 4.

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela RCEI. O desfecho principal

Tabela 2. Recursos e respectivos custos relacionados aos tratamentos utilizados no modelo

Tratamentos	Custo por tratamento
Facoemulsificação	R\$ 4.562,22
Exames pré-operatórios	R\$ 1.730,93
Procedimento (CBHPM: 30306027)	R\$ 2.831,29
<i>iStent® Trabecular Micro-Bypass</i>	R\$ 14.184,18
Exames pré-operatórios	R\$ 1.977,25
Facoemulsificação (Procedimento) (CBHPM: 30306027)	R\$ 2.831,29
<i>iStent® Trabecular Micro-Bypass</i>	R\$ 8.516,43
Procedimento de colocação do <i>iStent®</i> (CBHPM: 30310040)	R\$ 859,21
Trabeculoplastia <i>laser</i>	R\$ 2.330,70
Exames pré-operatórios	R\$ 474,05
Procedimento (CBHPM: 30310067)	R\$ 1.856,65
Trabeculectomia	R\$ 4.550,82
Exames pré-operatórios	R\$ 933,26
Procedimento (CBHPM: 30310032)	R\$ 3.617,56

CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos.

analisado foi o de PFLY. Portanto, a RCEI foi calculada indicando o total de recursos necessários para que se salve um PFLY. Os resultados de custo e efetividade da comparação entre o uso de *iStent*[®] *Trabecular Micro-Bypass* associado a cirurgia de catarata *versus* medicamentos tópicos antiglaucomatosos

associados a cirurgia de catarata (facoemulsificação) estão apresentados na Tabela 5.

Na análise de sensibilidade univariada, os parâmetros considerados críticos foram variados a partir do seu valor no cenário-base para os valores limite, e os resultados obtidos

Tabela 3. Recursos e respectivos custos relacionados ao acompanhamento pós-tratamento

Acompanhamento	Custo anual
Após facoemulsificação ou facoemulsificação + <i>iStent</i> [®] <i>Trabecular Micro-Bypass</i>	R\$ 1.864,24
Após trabeculoplastia a <i>laser</i>	R\$ 1.062,80
Após trabeculectomia	R\$ 1.708,10
Doença estável	R\$ 864,08
Progressão da doença	R\$ 2.912,00

Tabela 4. Custos dos eventos adversos incluídos no modelo

Eventos adversos	Custo anual
Atrofia da íris	R\$ 183,30
Inflamação da bolha filtrante	R\$ 363,81
Hemorragia vítrea	R\$ 931,06
Elevação da PIO	R\$ 183,30
Endoftalmite	R\$ 3.150,21
Hifema	R\$ 183,30
Hipotonia	R\$ 1.933,89
Irite	R\$ 183,30
Mau posicionamento do <i>stent</i>	R\$ 1.531,02
Obstrução do <i>stent</i>	R\$ 879,36
Olho seco	R\$ 183,30
Opacificação da cápsula posterior	R\$ 1.039,75
Vazamento da bolha filtrante	R\$ 743,72
Visão embaçada ou distúrbio visual	R\$ 272,16

Tabela 5. Resultados de custo e efetividade

Resultados	<i>iStent</i> [®] <i>Trabecular Micro-Bypass</i> + Facoemulsificação	Facoemulsificação	Incremental
Custos	R\$ 31.700,81	R\$ 24.988,14	R\$6.712,67
Tratamento	R\$ 14.184,18	R\$ 4.562,22	R\$9.621,96
Trabeculoplastia a <i>laser</i>	R\$ 1.768,17	R\$ 2.418,25	-R\$650,07
Trabeculectomia	R\$ 1.293,52	R\$ 1.740,88	-R\$447,37
Complicações	R\$ 360,33	R\$ 416,41	-R\$56,08
Acompanhamento	R\$ 14.094,60	R\$ 15.850,38	-R\$1.755,77
Doença estável	R\$ 6.079,09	R\$ 5.022,95	R\$1.056,13
Progressão	R\$ 8.015,52	R\$ 10.827,42	-R\$2.811,91
Eficácia			
Anos de vida livre de progressão	5,88	4,66	1,22
RCEI por ano de vida livre de progressão salvo			R\$ 5.491,99

foram documentados para avaliar a robustez dos resultados encontrados no cenário-base da análise. Considerando a variação dos parâmetros da análise, foi avaliado o impacto sobre o desfecho PFLY, considerando todas as comparações da análise. Todos os parâmetros foram variados de acordo com seus limites inferior e superior ou 20% para mais ou para menos, com exceção da taxa de desconto, que variou de 0% a 10%. Os parâmetros e seus limites estão apresentados na Tabela 6 e o resultado da análise, na Figura 2. Considerando a RCEI do

cenário-base (R\$ 5.491,99) apresentada nos resultados, a variação da RCEI ficou entre R\$ 2.706,68 e R\$ 9.186,18 por PFLY salvo.

A Figura 3 mostra o resultado da análise de sensibilidade probabilística por meio da apresentação do plano de custo-efetividade incremental. Os resultados desta análise mostraram que 96,3% dos resultados permaneceram como no cenário-base, apresentando custo incremental com ganho em PFLY quando comparado ao uso de medicamentos em associação à cirurgia de catarata.

Tabela 6. Variáveis para a análise de sensibilidade univariada

Parâmetros	Cenário-base	Limite inferior	Limite superior
<i>iStent</i> ® Trabecular Micro-Bypass – PIO: no <i>baseline</i>	18,33	17,58	19,07
Facoemulsificação – PIO: no <i>baseline</i>	17,58	16,54	18,62
Facoemulsificação – PIO: em 12 meses	16,31	14,94	17,68
<i>iStent</i> ® Trabecular Micro-Bypass – Sem medicação	75,84%	60,67%	91,00%
Facoemulsificação – Sem medicação	44,41%	35,52%	53,29%
Facoemulsificação – Perda de eficácia em 3 anos	40,00%	32,00%	48,00%
Trabeculoplastia a <i>laser</i> – Progressão anual	20,38%	16,30%	24,45%
Trabeculectomia – Progressão anual	33,40%	26,72%	40,08%
Desconto	5,00%	0,00%	10,00%

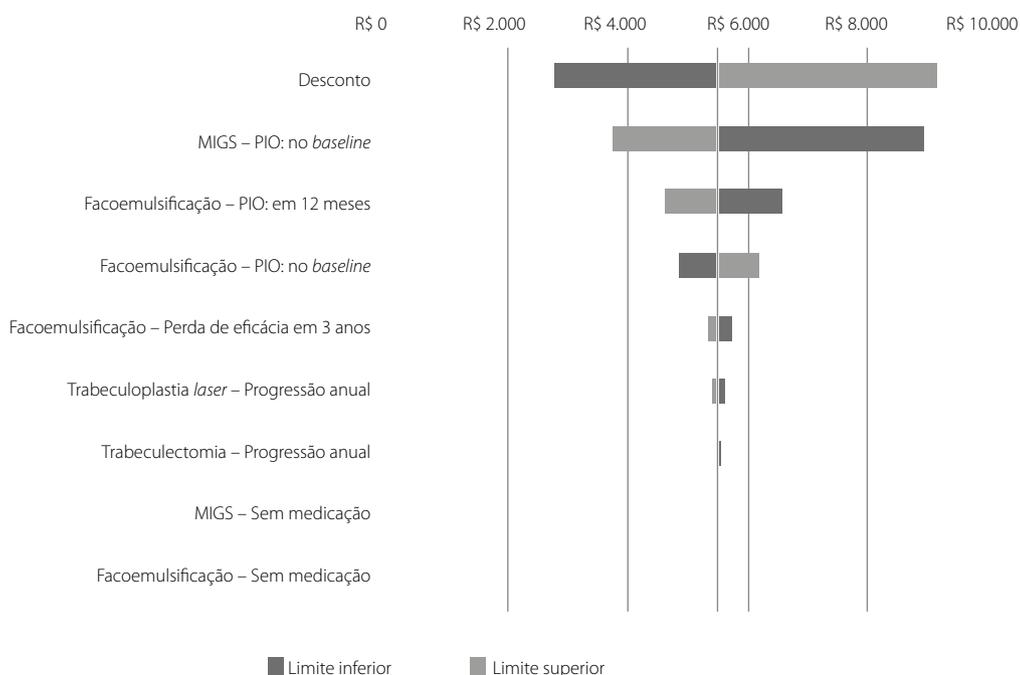


Figura 2. Análise de sensibilidade univariada (Diagrama de Tornado).

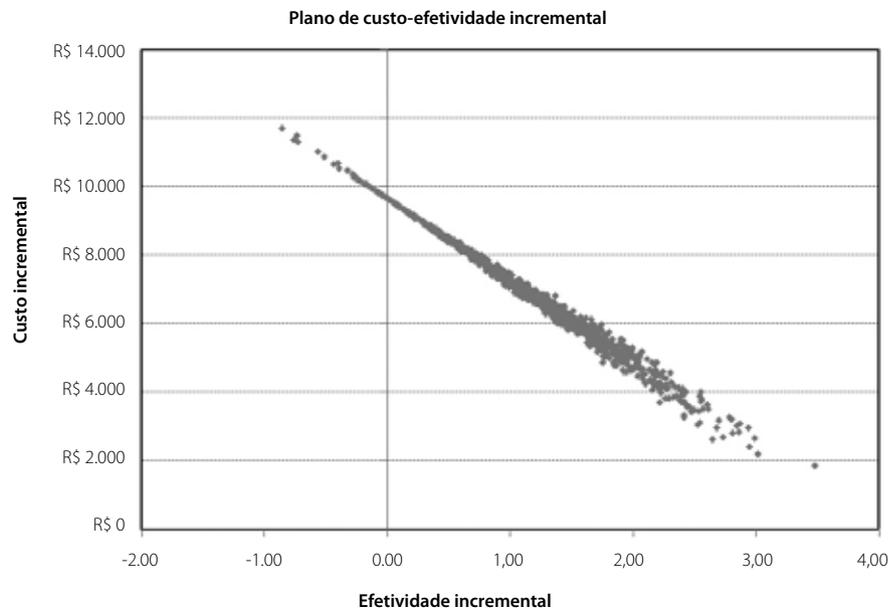


Figura 3. Análise de sensibilidade probabilística (plano de custo-efetividade incremental).

Discussão

O resultado da análise em diversos cenários foi consistente com os achados dos ensaios clínicos, mostrando que o *iStent*[®] *Trabecular Micro-Bypass* em associação com a cirurgia de catarata, no âmbito da saúde suplementar, é capaz de ampliar a vida livre de progressão dos pacientes tratados, porém com custo superior ao da estratégia de tratamento comparador.

Uma proporção não negligenciável da população brasileira tem seus cuidados médicos realizados por operadoras de planos de saúde. Dados da ANS mostram que, em agosto de 2019, 24,2% dos brasileiros eram cobertos pela saúde suplementar (ANS, 2019).

Toda nova tecnologia médica deve ter seu benefício clínico comprovado (efetividade e segurança adequados). Porém, diante da grande variabilidade clínica existente, não menos importante é a comprovação de sua eficiência (valor e custos) para os indivíduos e para a coletividade.

O *iStent*[®] *Trabecular Micro-Bypass* possui seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) desde outubro de 2016. O benefício clínico da incorporação do *iStent*[®] já está bem definido na literatura tanto no Brasil quanto no mundo (Guedes *et al.*, 2019a; Guedes *et al.*, 2019b; Lavia *et al.*, 2017). No entanto, o seu real benefício para o sistema de saúde brasileiro, seja ele o público ou o da saúde suplementar, não tinha sido avaliado ainda. Neste estudo, procurou-se avaliar a relação de custo-efetividade do uso de *iStent*[®] em associação à cirurgia de catarata para os pacientes portadores de GPAA e catarata em tratamento no âmbito da saúde suplementar do Brasil. Este foi o primeiro estudo de avaliação econômica de uma cirurgia microinvasiva para glaucoma no

Brasil. Estes resultados, portanto, não se aplicam aos pacientes em tratamento no sistema público brasileiro (SUS).

Diversos autores já avaliaram o impacto econômico do uso de *iStent*[®] *Trabecular Micro-Bypass* em outros países (Agrawal & Bradshaw, 2018). No Reino Unido, Tan & Au (2016) conduziram um estudo de série de casos prospectivo, não controlado e intervencional, denominado *Manchester iStent study*, que teve por objetivo avaliar a segurança, a eficácia e o custo da implantação de um *iStent*[®] *Trabecular Micro-Bypass* associado a facoemulsificação em pacientes com glaucoma de ângulo aberto – GAA (primário, pseudoesfoliativo e recessão angular). Os autores concluíram que o uso combinado de *iStent*[®] *Trabecular Micro-Bypass* com a facoemulsificação foi considerado potencialmente custo-efetivo no manejo de pacientes com GAA ao longo de três anos de seguimento, especialmente se utilizados os medicamentos de referência, e não os genéricos, como comparadores (Tan & Au, 2016).

Economicamente, o implante *iStent*[®] *Trabecular Micro-Bypass* parece ser um tratamento custo-efetivo para pacientes com glaucoma que são submetidos à cirurgia de catarata no setor de saúde público da Nova Zelândia, particularmente para aqueles utilizando medicação tópica de maior custo (como os análogos de prostaglandinas) (Ngan *et al.*, 2018).

Esses dois estudos citados acima mostram que o implante de *iStent*[®] pode ser custo-efetivo dependendo do valor monetário dos medicamentos usados como comparadores. Medicamentos mais caros, como os análogos de prostaglandinas e os medicamentos de referência (de marca), geram custos elevados para os sistemas de saúde que os reembolsam aos pacientes. Nesses cenários, o uso de *iStent*[®] tem sua custo-efetividade muito facilmente comprovada, pois esse

implante tem a capacidade de reduzir o número de medicações que os pacientes utilizam diariamente. No presente estudo, os custos dos colírios não foram incluídos, visto que, no ambiente da saúde suplementar brasileira, as operadoras de planos de saúde não fornecem os medicamentos para os pacientes. Incluíram-se somente os benefícios/risco clínicos do uso dos colírios (redução da PIO, EAs), considerando-se que o custo da aquisição desses medicamentos fica por conta dos próprios pacientes.

Ordóñez *et al.* (2019) conduziram um estudo com o objetivo de estimar o custo-efetividade do *iStent® Trabecular Micro-Bypass* versus trabeculoplastia a laser ou medicamentos, para pacientes com GAA, no cenário do sistema de saúde da Colômbia. O uso do *iStent® Trabecular Micro-Bypass* foi considerado uma estratégia dominante versus todas as demais estratégias de tratamento. Os custos totais descontados do *iStent® Trabecular Micro-Bypass*, durante o horizonte temporal *lifetime*, foram menores que os observados com os comparadores. Por sua vez, os QALYs com desconto do *iStent® Trabecular Micro-Bypass* foram maiores que os observados nos comparadores. As análises de sensibilidade confirmaram a robustez dos achados (Ordóñez *et al.*, 2019).

Neste último estudo realizado na Colômbia, os autores usaram como desfecho a qualidade de vida (medida em QALY) e o uso do *iStent® Trabecular Micro-Bypass* foi custo-efetivo. Esses autores também levaram em consideração o custo dos medicamentos, o que torna a comprovação de custo-efetividade mais fácil.

Além da redução do número de colírios e da redução da PIO média, já comprovadas clinicamente, existem outras importantes vantagens teóricas provenientes da adoção do *iStent® Trabecular Micro-Bypass* como estratégia de tratamento do GAA. Algumas delas incluem: redução do impacto negativo dos colírios na superfície ocular; minimização ou mesmo eliminação do problema da fidelidade (adesão) ao tratamento; diminuição da flutuação da PIO; redução da taxa de progressão do glaucoma; redução da quantidade de consultas e exames complementares; diminuição da necessidade da utilização de tratamentos mais invasivos e mais arriscados no futuro (trabeculectomias, agulhamentos, implantes de drenagem valvulares).

No presente estudo, o desfecho usado (PFLY) possui uma grande importância clínica, não somente para os pacientes e para os médicos assistentes, mas também, e não menos importante, para o Sistema de Saúde Suplementar. Pacientes que têm sua doença estável exigem menos dos planos de saúde ao necessitarem de menos exames complementares, menos intervenções cirúrgicas agressivas e menos recursos, cujos custos são mandatórios para as operadoras de planos de saúde.

Os resultados desta análise de custo-efetividade mostram que os pacientes teóricos submetidos à cirurgia de catarata associada ao *iStent® Trabecular Micro-Bypass* obtiveram

mais anos de doença estável do que os submetidos somente à facoemulsificação (5,88 versus 4,66 anos).

Comprovou-se ainda que no âmbito da saúde suplementar brasileira o custo para se tratar o GPAA difere se a doença está estável ou não. Pacientes que progridem geram custos superiores àqueles estáveis. Isso aconteceu para ambos os grupos testados nesta análise, porém a diferença entre custo de doença estável e custo de doença progressiva foi bem maior no grupo da facoemulsificação isolada. O GPAA progressivo no grupo do *iStent®* custou 31,9% a mais que o estável. Já no grupo da cirurgia de catarata isolada, esse acréscimo no custo pela progressão da doença foi de 115,6%.

Mesmo sem levar em conta os custos dos medicamentos, a incorporação do *iStent®* parece custo-efetiva sob a perspectiva do sistema suplementar de saúde brasileiro, por propiciar um melhor controle da doença, tornando-a mais estável.

A RCEI foi de aproximadamente R\$ 5.500,00 por PFLY. Isso já era esperado, pois toda tecnologia nova gera novos custos. Além disso, um dos grandes benefícios do *iStent®* é a eliminação/redução do custo do uso de colírios antiglaucomatosos de uso contínuo e esse custo não foi incluído na presente análise. Espera-se que em outros cenários da saúde brasileira, como no SUS, onde os custos dos medicamentos são levados em conta, o uso do implante *iStent®* comprove sua forte dominância.

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados, bem como a identificação das variáveis que mais afetam essa incerteza. De acordo com os resultados das análises de sensibilidade, o presente modelo de avaliação econômica pode ser considerado robusto.

Na análise de sensibilidade univariada, considerando a RCEI do cenário-base (R\$ 5.491,99) apresentada nos resultados, os parâmetros apresentaram pouca influência no resultado, sendo a variação da RCEI entre R\$ 2.706,68 e R\$ 9.186,18.

A análise de sensibilidade probabilística representa um elemento importante na avaliação de um modelo econômico. É usada como forma de representar as variações entre pacientes encontradas na prática clínica. Cada um desses pacientes que integram a coorte simulada tem sua própria variação de custo e efetividade, gerando, assim, uma RCEI própria. A partir desses dados é possível avaliar, por meio da análise de quadrantes, qual a probabilidade média do procedimento ser custo-efetivo e estar dentro de um limite de disposição a pagar, podendo, assim, ser chamado de custo-efetivo. Os resultados desta análise demonstram que 96,3% das vezes o resultado é o mesmo: a incorporação do *iStent®* gera ganhos em anos livre de progressão, porém com custos superiores em relação à cirurgia de catarata isolada.

Algumas limitações devem ser consideradas ao se analisarem os presentes resultados. O presente estudo utilizou, como fonte de dados, a literatura escassa sobre o assunto.

O modelo não estratificou os pacientes de acordo com fatores de risco para progressão, tais como raça, espessura e biomecânica da córnea, história familiar de cegueira, pressão de perfusão etc. Como qualquer estudo baseado em modelo, os resultados são influenciados pela disponibilidade de dados na literatura e pela adoção de pressupostos.

As probabilidades de transição entre os estados de saúde dos modelos foram obtidas na literatura e são oriundas de ensaios clínicos multicêntricos. Sabe-se que neste tipo de estudo muitas vezes os resultados não são os mesmos daqueles obtidos na prática clínica diária.

Finalmente, é muito importante ter cuidado na generalização dos resultados deste estudo para pacientes com outros tipos de glaucoma e aqueles em tratamento no ambiente dos centros de referência para tratamento de glaucoma do SUS. Neste último caso, espera-se um benefício econômico ainda maior, pois no sistema público de saúde há a dispensação de todas as classes terapêuticas de colírios antiglaucomatosos. No âmbito do sistema público, apesar de os custos dos procedimentos possuírem valores menores que no sistema suplementar, a diminuição da necessidade do uso crônico de colírios nos olhos submetidos ao uso do *iStent® Trabecular Micro-Bypass* geraria uma economia potencialmente significativa. Esta avaliação está em andamento pelos mesmos pesquisadores.

Conclusão

A análise econômica conduzida baseou-se num modelo de custo-efetividade para projetar os ganhos em eficácia e os custos relacionados ao tratamento num horizonte temporal de longo prazo. O resultado da análise em diversos cenários mostrou que o *iStent® Trabecular Micro-Bypass* em associação com a cirurgia de catarata é capaz de ampliar a vida livre de progressão dos pacientes tratados a um custo aceitável.

Referências bibliográficas

- Agrawal P, Bradshaw SE. Systematic Literature Review of Clinical and Economic Outcomes of Micro-Invasive Glaucoma Surgery (MIGS) in Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmol Ther*. 2018;7(1):49-73.
- ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar. Taxa de Cobertura por Planos Privados no Brasil. 2019 [cited 2019, October 20]. Available from: <https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>.
- Armstrong JJ, Wasiuta T, Kiatos E, Malvankar-Mehta M, Hutnik CML. The Effects of Phacoemulsification on Intraocular Pressure and Topical Medication Use in Patients With Glaucoma: A Systematic Review and Meta-analysis of 3-Year Data. *J Glaucoma*. 2017;26(6):511-22.
- Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. São Paulo: AMB; 2008.
- Baudouin C, Labbe A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(4):312-34.
- Baudouin C. Mechanisms of failure in glaucoma filtering surgery: a consequence of antiglaucomatous drugs? *Int J Clin Pharmacol Res*. 1996;16(1):29-41.
- CERA – Center for Eye Research in Australia. Tunnel Vision. The economic impact of primary open angle glaucoma – A dynamic model. Melbourne: University of Melbourne; 2008.
- Craven ER, Katz LJ, Wells JM, Giamporcaro JE; iStent Study Group. Cataract surgery with trabecular micro-bypass stent implantation in patients with mild-to-moderate open-angle glaucoma and cataract: two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38(8):1339-45.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-88.
- Edmunds B, Thompson JR, Salmon JF, Wormald RP. The National Survey of Trabeculectomy. II. Variations in operative technique and outcome. *Eye (Lond)*. 2001;15(Pt 4):441-8.
- Fea AM, Consolandi G, Zola M, Pignata G, Cannizzo P, Lavia C, et al. Micro-Bypass Implantation for Primary Open-Angle Glaucoma Combined with Phacoemulsification: 4-Year Follow-Up. *J Ophthalmol*. 2015;2015:795357.
- Fea AM. Phacoemulsification versus phacoemulsification with micro-bypass stent implantation in primary open-angle glaucoma: randomized double-masked clinical trial. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36(3):407-12.
- Guedes RAP, Gravina DM, Lake JC, Guedes VMP, Chaoubah A. Intermediate Results of iStent or iStent inject Implantation Combined with Cataract Surgery in a Real-World Setting: A Longitudinal Retrospective Study. *Ophthalmol Ther*. 2019a;8(1):87-100.
- Guedes RAP, Gravina DM, Lake JC, Guedes VMP, Chaoubah A. One-Year Comparative Evaluation of iStent or iStent inject Implantation Combined with Cataract Surgery in a Single Center. *Adv Ther*. 2019b;36(10):2797-810.
- Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(10):1268-79.
- Heijl A, Leske MC. Cataract epidemiology. *Ophthalmology*. 2007;114(1):201.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábua completa de mortalidade. Rio de Janeiro: IBGE; 2013.
- Jampel HD, Solus JF, Tracey PA, Gilbert DL, Loyd TL, Jefferys JL, et al. Outcomes and bleb-related complications of trabeculectomy. *Ophthalmology*. 2012;119(4):712-22.
- Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, Alward WL. Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med*. 2009;360(11):1113-24.
- Lavia C, Dallorto L, Maule M, Ceccarelli M, Fea AM. Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183142.
- Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E, et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(1):48-56.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132p.
- Neuhann TH, Hornbeak DM, Neuhann RT, Giamporcaro JE. Long-term effectiveness and safety of trabecular microbypass stent implantation with cataract surgery in patients with glaucoma or ocular hypertension: Five-year outcomes. *J Cataract Refract Surg*. 2019;45(3):312-20.
- Ngan K, Fraser E, Buller S, Buller A. A cost minimisation analysis comparing iStent accompanying cataract surgery and selective laser trabeculectomy versus topical glaucoma medications in a public healthcare setting in New Zealand. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(11):2181-9.
- Nordstrom BL, Friedman DS, Mozaffari E, Quigley HA, Walker AM. Persistence and adherence with topical glaucoma therapy. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(4):598-606.
- Ordóñez JE, Ordóñez A, Osorio UM. Cost-effectiveness analysis of iStent trabecular micro-bypass stent for patients with open-angle glaucoma in Colombia. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(2):329-340.

- Patel V, El Hawy E, Waisbourd M, Zangalli C, Shapiro DM, Gupta L, et al. Long-term outcomes in patients initially responsive to selective laser trabeculoplasty. *Int J Ophthalmol*. 2015;8(5):960-4.
- Planserv. Tabelas Planserv [internet] [database on the Internet]. 2018. Available from: <http://www.planserv.ba.gov.br/prestador/tabelas-planserv/>.
- Reardon G, Kotak S, Schwartz GF. Objective assessment of compliance and persistence among patients treated for glaucoma and ocular hypertension: a systematic review. *Patient Prefer Adherence*. 2011;5:441-63.
- Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*. 2004;82(11):844-51.
- Sakata K, Sakata LM, Sakata VM, Santini C, Hopker LM, Bernardes R, et al. Prevalence of glaucoma in a South Brazilian population: Projeto Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(11):4974-9.
- Samuelson TW, Katz LJ, Wells JM, Duh YJ, Giamporcaro JE; US iStent Study Group. Randomized evaluation of the trabecular micro-bypass stent with phacoemulsification in patients with glaucoma and cataract. *Ophthalmology*. 2011;118(3):459-67.
- Samuelson TW. Microinvasive glaucoma surgery – coming of age. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(8):1253-4.
- Sng CCA, Harasymowycz P, Barton K. Microinvasive Glaucoma Surgery. *J Ophthalmol*. 2017;2017:9845018.
- Tan SZ, Au L. Manchester iStent study: 3-year results and cost analysis. *Eye (Lond)*. 2016;30(10):1365-70.
- Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081-90.
- Varma R, Lee PP, Goldberg I, Kotak S. An assessment of the health and economic burdens of glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(4):515-22.
- Vass C, Hirn C, Sycha T, Findl O, Bauer P, Schmetterer L. Medical interventions for primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD003167.
- Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet*. 2004;363(9422):1711-20.