



**Uma Nova Visão para a América Latina:
Promovendo a Melhora do Tratamento e
da Evolução da Degeneração Macular
Exsudativa Relacionada à Idade**

Artigo Baseado no Encontro Latinoamericano de Especialistas
Realizado em Bogotá, Colômbia, em Março de 2012



Sociedade Panamericana de Retina e Vítreo
The Angiogenesis Foundation

**Uma Nova Visão para a América Latina:
Promovendo a Melhora do Tratamento e
da Evolução da Degeneração Macular
Exsudativa Relacionada à Idade**

**Artigo Baseado no Encontro
Latinoamericano de Especialistas**

Realizado em Bogotá, Colômbia
Março de 2012

Sociedade Panamericana de Retina e Vítreo
The Angiogenesis Foundation

Pontos-Chave

1. Embora não tão reconhecida como muitas outras doenças, a DMRI (degeneração macular relacionada à idade) é a principal causa de perda de visão e de cegueira em adultos com idade superior a 65 anos.
2. Projeta-se que o percentual de latinoamericanos com idade acima de 65 anos irá triplicar de 6,3 por cento em 2005 para 18,5 em 2050.
3. Durante a última década, novas terapias e técnicas diagnósticas - terapia dirigida ao VEGF e tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT) - produziram uma mudança de paradigma no diagnóstico e tratamento da DMRI exsudativa. Os pacientes atualmente dispõem de opções terapêuticas eficazes, que podem auxiliá-los a evitar a cegueira.
4. A maioria dos pacientes, incluindo os habitantes da América Latina, não está recebendo o tratamento ideal necessário para manter a visão e prevenir a perda progressiva da visão. A janela terapêutica para a DMRI exsudativa é relativamente estreita, e qualquer atraso pode fazer diferença entre a manutenção da visão e a cegueira.
5. Os obstáculos na América Latina para receber o tratamento a tempo e de forma adequada são muitos. Eles incluem:

- O elevado custo para os pacientes dos tratamentos anti-VEGF aprovados, no longo prazo.
- A falta de cobertura privada e governamental para tratamentos para DMRI exsudativa.
- As restrições de opções terapêuticas impostas pelas autoridades nacionais de saúde.
- O acesso limitado dos pacientes aos centros de retina e aos especialistas em retina.
- A falta de conhecimento acerca da doença entre o público leigo e os profissionais de saúde não-especialistas.

Pontos-Chave

6. Como resultado desses e de outros obstáculos:

- Pacientes estão lutando contra a carga advinda da necessidade de tratamento mensal envolvendo uma terapia eficaz, porém invasiva e custosa.
- Oftalmologistas especializados em doenças da retina estão lidando com uma grande quantidade de pacientes que supera a capacidade deles de oferecer terapia eficaz.
- Tanto os sistemas nacionais de saúde quanto as seguradoras privadas da América Latina estão tentando se adaptar ao crescimento repentino do custo das terapias eficazes que, para a maioria dos pacientes, irão requerer administração por toda a vida.

7. Superar os grandes desafios atuais para o diagnóstico precoce e tratamento eficaz da DMRI exsudativa irá requerer esforços orquestrados de todas as partes interessadas na América Latina: pacientes, cuidadores, médicos, pesquisadores, cientistas, líderes da indústria, legisladores, reguladores, pagadores, mídia, e a sociedade de forma geral.

Índice

Pontos-Chave	i
Introdução	
• O que é DMRI?	1
• Mudança de Paradigma	2
• O Encontro Latinoamericano de Especialistas	4
• O Papel da Angiogenesis Foundation	5
• O Papel da Sociedade Panamericana de Retina e Vítreo	5
Status Atual	
• Definindo o Estado do Gerenciamento da DMRI	6
• Conhecimento Atual da Biologia e da Progressão da DMRI Exsudativa	7
• Análise Comparativa das Terapias Atuais e Emergentes para a DMRI exsudativa, com Foco nas Terapias Anti-VEGF	8
• Traduzindo a Evidência em Políticas de Saúde Pública na América Latina	9
Onde Queremos Estar	
• O Estado Futuro Desejado para o Tratamento da DMRI na América Latina	10
• Barreiras Existentes	13
Soluções em Desenvolvimento na América Latina	
• Melhorando a Conscientização e a Detecção Precoce	15
• Melhorando o Acesso à Intervenção Eficaz	16
• Análise de Valor: Definindo Evolução Bem Sucedida	18
• Definindo Cronograma de Pesquisa	19
Ações Recomendadas	21
Referências	23
Agradecimentos	25

Introdução

O que é DMRI?

Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) é uma doença associada ao envelhecimento que gradualmente destrói a nitidez da visão central necessária para reconhecer faces, dirigir e, em geral, ver qualquer coisa claramente. Como o nome sugere, a DMRI afeta a mácula, que está localizada no centro da retina, um tecido sensível à luz na parte posterior do olho. A mácula é a parte do olho necessária para ver detalhes finos.

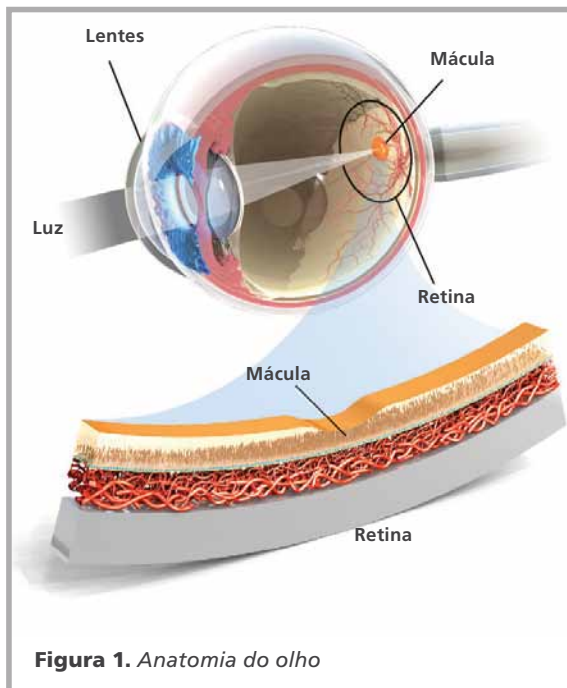


Figura 1. Anatomia do olho

Existem dois tipos de DMRI, conhecidos como DMRI 'seca' e 'exsudativa'. Ambas as formas podem ocorrer em um ou ambos os olhos, embora o desenvolvimento de DMRI em um olho pareça aumentar o risco da doença surgir no segundo olho. Nenhuma das formas de DMRI produz dor e, por isso, pode se manter indetectável até que produza alterações na visão. Quando a DMRI afeta um olho, ela geralmente se mantém indetectada porque o cérebro usa a informação do segundo olho para compensar por qualquer perda de visão no primeiro olho.

A DMRI seca, a forma mais comum de degeneração macular, é caracterizada pelo acúmulo de drusas, pequenos depósitos amarelados que se acumulam atrás da mácula. À medida que o número de drusas ou o tamanho deles aumenta, as células na retina podem se tornar danificadas, produzindo

distorções na visão que são mais aparentes quando se lê. A DMRI seca geralmente não causa perda total da visão central.

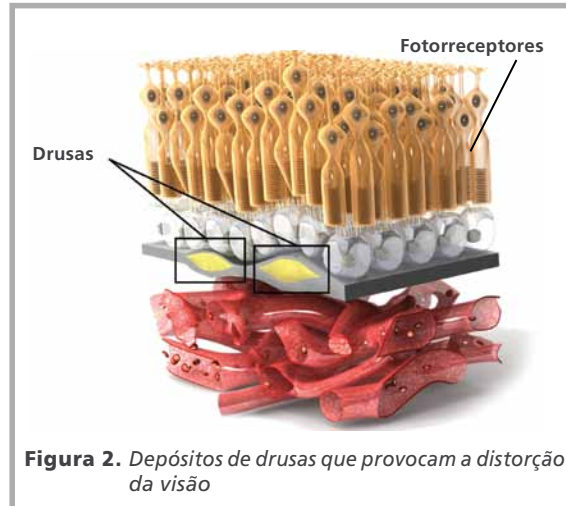


Figura 2. Depósitos de drusas que provocam a distorção da visão

A DMRI exsudativa é a forma mais grave da doença. Por razões ainda desconhecidas, 10 a 15 por cento dos adultos com DMRI seca irão desenvolver DMRI exsudativa e apresentar crescimento anormal de vasos sanguíneos sob a mácula. O crescimento de novos vasos sanguíneos, conhecido como angiogênese ou neovascularização, ocasionalmente leva ao vazamento de sangue e fluido que pode lesar a mácula e a retina, produzindo perda rápida e permanente da visão central em período tão curto quanto três meses. Um sintoma precoce da DMRI exsudativa são linhas retas parecendo onduladas.

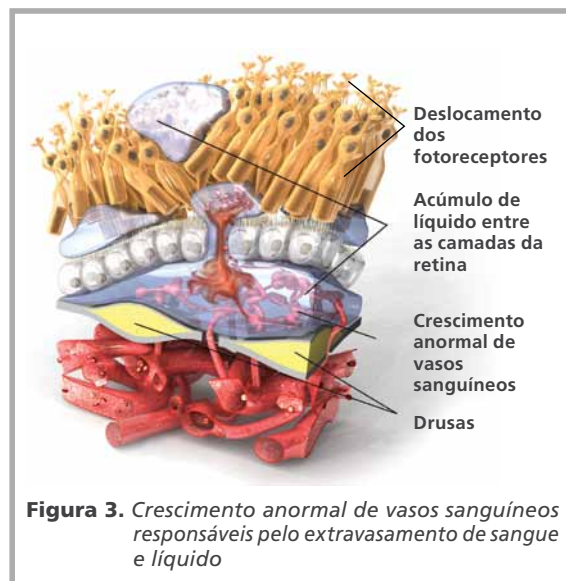


Figura 3. Crescimento anormal de vasos sanguíneos responsáveis pelo extravasamento de sangue e líquido

Na maior parte do mundo, a DMRI é uma doença relativamente pouco reconhecida, embora seja a principal causa de perda de visão e de cegueira em adultos com idade superior a 65 anos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que a DMRI exsudativa afete 3 milhões de pessoas globalmente, correspondendo a 8,7 por cento de todos os casos de cegueira e a 50 por cento dos casos de cegueira nos países industrializados.¹ A OMS projeta que esses números irão duplicar em 2020, à medida que a população dos países industrializados envelhecer.



Mudança de Paradigma

A área de pesquisa focada na angiogênese, que começou nos anos 1960, apresentou avanços significativos no final dos anos 1990, culminando com a identificação de abordagens terapêuticas específicas para controlar o crescimento indesejado de vasos sanguíneos em doenças variando entre o câncer, doenças de pele, e doenças causadoras de cegueira pela proliferação anormal de vasos sanguíneos, com a DMRI exsudativa. Atualmente, mais de 10.000 laboratórios ao redor do mundo estão envolvidos em pesquisa sobre angiogênese, e mais de 5 bilhões de dólares foram investidos globalmente na pesquisa e desenvolvimento orientados para o tratamento. Essa área de rápida evolução tem testemunhado importantes avanços, sobretudo na última década, com grande impacto na vida dos pacientes. Há 10 anos, a DMRI era uma relevante causa de cegueira em idosos. Hoje em dia, a perda de visão e a cegueira por DMRI é altamente passível de prevenção com os cuidados precoces e apropriados.

Em dezembro de 2004, a Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos aprovou o pegaptanibe, o primeiro inibidor da angiogênese a ser desenvolvido de forma bem sucedida para DMRI exsudativa. Estudos clínicos mostraram que o pegaptanibe reduziu a taxa de perda de visão

causada pela DMRI úmida.² A terapia angiogênica, dirigida à inibição do crescimento anormal de vasos sanguíneos, tornou-se reconhecida com uma classe de tratamento inteiramente nova.

Em junho de 2006, uma droga ainda mais eficaz, o ranibizumabe, foi aprovada para o tratamento da DMRI úmida. O ranibizumabe, assim como o pegaptanibe, interfere com uma pequena proteína conhecida como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Esse fator de crescimento estimula a angiogênese que ocorre no cerne da DMRI exsudativa. Estudos clínicos demonstraram que 95 por cento dos pacientes tratados com uma injeção ocular mensal de ranibizumabe mantiveram a visão, enquanto as injeções foram mantidas ao longo do estudo.^{3,4} Além disso, cerca de 40 por cento dos pacientes tratados com ranibizumabe por 1 ano apresentaram melhora significativa da acuidade visual, de forma suficiente para recuperar a visão para 20/40 no olho tratado. Hoje em dia, o ranibizumabe está aprovado em mais de 80 países em todos os continentes, exceto na Antártica.

Pela primeira vez, os médicos puderam oferecer aos pacientes a oportunidade de salvar a visão, e mesmo de reverter a perda de visão em alguns indivíduos. O maior obstáculo dessa nova terapia, contudo, era seu preço, de cerca de 2 mil dólares por injeção, e o fardo que a necessidade de injeções mensais representava para pacientes e cuidadores.

Antes do ranibizumabe ser aprovado pela FDA, especialistas em retina começaram a experimentar outro agente anti-VEGF, o bevacizumabe. O bevacizumabe havia recebido aprovação da FDA em 2004 para o tratamento do câncer colorretal, e foi também subsequentemente aprovado para o tratamento de outros cânceres. O bevacizumabe é uma molécula muito maior, conhecida como anticorpo monoclonal, da qual o ranibizumabe, uma droga menor, é derivado.

O bevacizumabe não está indicado para doenças oculares, e não foi aprovado por nenhuma autoridade regulatória para o uso no olho. Mesmo assim, ele tem se mostrado eficaz para o tratamento da DMRI exsudativa, e tem sido usado de forma off-label a um custo de cerca de 50 dólares por injeção.⁵ (Medicamentos off-label são aqueles prescritos para um uso não aprovado pela agência regulatória do país). Por ser produzido em frascos grandes para tratamentos de câncer, o bevacizumabe precisa ser fracionado em uma farmácia de manipulação em quantidades diluídas e muito menores para o tratamento do olho.

Diversos casos documentados de infecção por uso de bevacizumabe no olho foram reportados. Esses casos são, provavelmente, devidos a más práticas farmacêuticas no fracionamento do produto, e não à molécula propriamente dita. O governo colombiano também emitiu uma advertência a respeito do uso do bevacizumabe no olho.^{5a} Estudos clínicos comparando o ranibizumabe ao bevacizumabe sugeriram, contudo, que ambos os medicamentos são eficazes em conter a progressão da doença e em recuperar a acuidade visual, ao menos quando administrados mensalmente durante o primeiro ano de tratamento.⁵

Em 18 de novembro de 2011, uma terceira droga, o VEGF Trap-Eye (aflibercept) recebeu aprovação da FDA para o tratamento da DMRI exsudativa.⁶ Baseado em uma proteína de fusão que neutraliza o VEGF e bloqueia o mecanismo da angiogênese patológica, o VEGF Trap-Eye é concebido para ser administrado por injeção bimestral, após três injeções mensais iniciais. Em março de 2012, a Austrália tornou-se o segundo país a aprovar o VEGF Trap-Eye para o tratamento da DMRI, e submissões regulatórias estão pendentes em outros países, incluindo os da América Latina.

A ampliação global do uso de terapias anti-VEGF está melhorando de forma dramática a qualidade de vida de inúmeros indivíduos com DMRI exsudativa em todo o mundo. Muito mais pessoas são agora capazes de manter sua visão e, conseqüentemente, sua independência. Todavia,

mais inovações são necessárias para melhorar os tratamentos e os sistemas de saúde existentes.

O surgimento inesperado de terapias eficazes desencadeou uma série de eventos com impacto dramático na vida profissional dos oftalmologistas especializados em doença da retina, e está sobrecarregando o orçamento da saúde, em uma época em que muitos países industrializados estão lidando com um aumento de desafios financeiros. Muitos pacientes não têm acesso às terapias anti-VEGF aprovadas, e aqueles que têm encontram diversos desafios relacionados ao pagamento e à sua capacidade de manter o tratamento contínuo e o monitoramento necessário da doença. Aqueles benefícios da mudança de paradigma para DMRI úmida não vieram sem um fardo pesado para pacientes e cuidadores. Assim, a avaliação estratégica dos benefícios e dos desafios para melhorar a vida dos pacientes com DMRI exsudativa é oportuno e importante.



Figura 5. Encontro Latinoamericano de Especialistas realizado em Bogotá, Colômbia, em Março de 2012

O Encontro Latinoamericano de Especialistas

Dadas às mudanças resultantes do advento de múltiplas terapias eficazes, e do fato dessas terapias terem revolucionado a área em um piscar de olhos, talvez seja uma oportunidade para a comunidade interessada em DMRI dar um passo atrás e rever o progresso que foi feito, os desafios que enfrenta, e as questões que precisam ser respondidas, para melhor satisfazer as necessidades dos pacientes com DMRI úmida. A Angiogenesis Foundation, uma organização científica sem fins lucrativos, cuja missão é de superar a doença através do controle da neovascularização, está bem posicionada para desempenhar a função de facilitador neutro dessa revisão.

Iniciando em 2009, a Angiogenesis Foundation se lançou na área de degeneração macular e começou a buscar formas de aplicar as lições aprendidas em suas interações com a Oncologia e a comunidade de cicatrização de feridas nessa nova área de oportunidade clínica. Como seu primeiro grande passo global, ela organizou um grupo interdisciplinar de líderes internacionais em tratamento de DMRI e ciência translacional, e realizou seu primeiro Encontro Internacional de Especialistas em DMRI em Berlim, Alemanha, em novembro de 2011. Nesse encontro, os 16 especialistas escolhidos identificaram, discutiram, e alcançaram consenso para: o uso racional da terapia antiangiogênica no tratamento da DMRI exsudativa; o papel intervenção precoce na prevenção da cegueira associada com DMRI úmida; a segurança da terapia repetida de longo prazo; e o papel da terapia antiangiogênica crônica para DMRI úmida. Um protocolo de intenções foi produzido como resultado desse encontro. Ele ofereceu um panorama das discussões do grupo e apresentou etapas-chave necessárias ao avanço do tratamento da DMRI exsudativa usando terapias anti-VEGF para o alcance do maior número possível de pacientes.

Ficou claro do encontro em Berlim que diferentes regiões do mundo enfrentam seus desafios específicos com relação à prevenção, diagnóstico e tratamento da DMRI. Para auxiliar as diversas regiões na identificação e na busca de soluções para esses desafios, a Angiogenesis Foundation e os líderes regionais organizarão uma série de encontros regionais. O primeiro deles, em parceria com o Encontro de Coalizão de Especialistas Latinoamericanos em DMRI exsudativa da Sociedade Panamericana de Retina e Vítreo, foi realizado em Bogota, Colômbia, em 10 de março

de 2012. Nesse encontro, um grupo interdisciplinar de 12 líderes latinoamericanos no tratamento de DMRI e em ciência translacional:

- Analisou o estado atual da prevenção, diagnóstico e tratamento da DMRI na região.
- Definiu onde a região quer estar em termos de detecção e tratamento da DMRI exsudativa.
- Delineou obstáculos no caminho para a obtenção desses objetivos; e
- Identificou as medidas imediatas e de longo prazo a serem tomadas na região para a superação desses obstáculos.

O encontro não foi um congresso científico tradicional, mas uma série de apresentações breves e mesas-redondas interativas e profissionalmente moderadas, que buscaram estabelecer um diálogo e um consenso entre os participantes. O encontro começou com quatro apresentações breves que recapitularam o estado atual da terapia para a DMRI úmida, o conhecimento presente da biologia e da angiogênese da DMRI exsudativa, e como as evidências em DMRI podem ser traduzidas em políticas de saúde pública na América Latina. Sob a direção de um moderador, os especialistas reunidos então dedicaram o resto da manhã a uma série de discussões que definiram onde a região quer estar em termos de detectar e tratar a DMRI exsudativa e delineou os obstáculos no caminho para a obtenção desses objetivos. O moderador capturou os pontos-chave da discussão, permitindo aos participantes rever de forma visual o conteúdo de suas conversas, à medida que eles trabalhavam nas tarefas designadas.

Durante a sessão vespertina do encontro, os especialistas concentraram-se em desenvolver soluções para superar os obstáculos identificados anteriormente. Foi dada ênfase na superação de barreiras para a detecção precoce da DMRI exsudativa e para melhorar o acesso às intervenções eficazes. As práticas atuais foram discutidas. O grupo engajou-se na análise do que seria a evolução positiva do tratamento para os interessados-chave da comunidade de DMRI, especialmente é claro, os pacientes. Trabalhando as bases lançadas por essas discussões, os especialistas então desenvolveram um programa de pesquisa específico para a América Latina, que pudesse levar a região em direção ao estado futuro da DMRI em termos de prevenção, diagnóstico e tratamento. Esse protocolo de intenções oferece um panorama das discussões do grupo.

O Papel da Angiogenesis Foundation

Fundada em 1994, a Angiogenesis Foundation é a primeira organização mundial sem fins lucrativos a superar doenças usando uma nova abordagem baseada na angiogênese, o crescimento de novos vasos sanguíneos no organismo. Baseada em Cambridge, (MA, EUA), a Angiogenesis Foundation está comprometida em ajudar as pessoas ao redor do mundo a se beneficiar completamente da Medicina baseada na angiogênese, e tornar tratamentos capazes de preservar a visão, os membros e a vida disponíveis para todos que deles necessitarem.

Como uma organização científica, a Angiogenesis Foundation é independente de qualquer indivíduo, instituição, ou entidade comercial, e como tal, adota uma abordagem única para alcançar sua missão de auxiliar pessoas a levar uma vida mais saudável, melhor, e mais longa. A Fundação possui amplo conhecimento acerca dos fatores-chave de sucesso com as terapias que estimular e inibem a angiogênese, em diversos estágios de doenças, e dos desafios da otimização do tratamento e dos resultados com tecnologias que mudam paradigmas. Com conhecimento, tempo e recursos requeridos para a profunda compreensão das complexas necessidades das diversas partes interessadas, incluindo pacientes, cuidadores, médicos, pesquisadores, cientistas, líderes da indústria, reguladores, legisladores, e

fontes pagadoras e financiadoras, a Angiogenesis Foundation facilita o processo que alcança resultados cada vez melhores para os pacientes. Sua filosofia de direção é que os pacientes se beneficiam coletivamente quando as necessidades dos diferentes grupos envolvidos tanto no desenvolvimento quanto no tratamento estão bem alinhadas e satisfeitas.

O Papel da Sociedade Panamericana de Retina e Vítreo

Fundada em 2004, a Sociedade Panamericana de Retina e Vítreo (SPRV) não tem fins lucrativos e é a organização líder de retina e vítreo na América Latina. Sua missão tem quatro partes: 1) promover e incentivar a prevenção, o tratamento, e a reabilitação de doenças que afetam a retina e o vítreo; 2) promover e incentivar o intercâmbio de conhecimentos entre especialistas em retina e vítreo na América do Norte, Central e do Sul; 3) realizar encontros médicos e científicos periódicos com especialistas e convidados provenientes de seus países membros; e 4) participar de simpósios, cursos e outros eventos organizados pela Associação Panamericana de Oftalmologistas.

A SPRV está sediada em San José, Costa Rica, e faz parte do Conselho Internacional de Oftalmologistas.

Status Atual

Para abrir o encontro latinoamericano, três especialistas realizaram quatro apresentações de 15 minutos cada, como painel de fundo para as discussões subsequentes em mesas-redondas. O Dr. Francisco Rodriguez, diretor científico da Fundación Oftalmológica Nacional na Colômbia, descreveu o estado atual do manejo da DMRI e apresentou uma análise comparativa das terapias para DMRI exsudativa. O Dr. Patricio Schlottmann, da Organización Médica de Investigación de Buenos Aires na Argentina, resumiu o conhecimento atual da biologia e da progressão da DMRI. O Dr. Juan Manuel Lozano, da International University of Florida nos Estados Unidos, discutiu a natureza das evidências relacionadas com a DMRI e como elas podem ser traduzidas em políticas de saúde pública na América Latina.

Definindo o Estado do Gerenciamento da DMRI

O envelhecimento é considerado o principal fator de risco para DMRI. Nos países desenvolvidos, a DMRI é a principal causa de cegueira irreversível entre pessoas com idade de 50 anos ou mais, e a principal causa de cegueira em pessoas com idade acima de 65 anos. Embora nenhum estudo

epidemiológico tenha sido conduzido na América Latina em termos de DMRI e perda de visão, um estudo colombiano observou que a DMRI tem se tornado mais comum, à medida que a expectativa de vida aumenta e a população envelhece.⁷

Existe evidência clara de que, se a DMRI permanece sem tratamento, o prognóstico visual do pacientes é ruim, e que a progressão natural da doença é dramática. Estudos demonstraram que, 12 meses após o diagnóstico da DMRI exsudativa, pacientes não tratados perderam em média duas a três linhas de visão.⁸ Estudo recente analisando diversos fatores observou que a idade, o tabagismo, o índice de massa corporal, o tamanho das drusas, a presença de DMRI avançada em um olho, e os (polimorfismo em nucleotídeos únicos (SNPs) em cinco genes diferentes estiveram todos associados de forma independente com a progressão.⁹ Além disso, a ingestão de altas doses de vitaminas C e E, beta caroteno e zinco tem sido relacionada ao retardo da progressão da DMRI a estágios mais avançados¹⁰. Outro estudo observou que características particulares das drusas também foram preditoras de alto risco de progressão.¹¹

A boa notícia é que a história natural da DMRI exsudativa não está "gravada em rocha". Múltiplos estudos clínicos já mostraram que a terapia

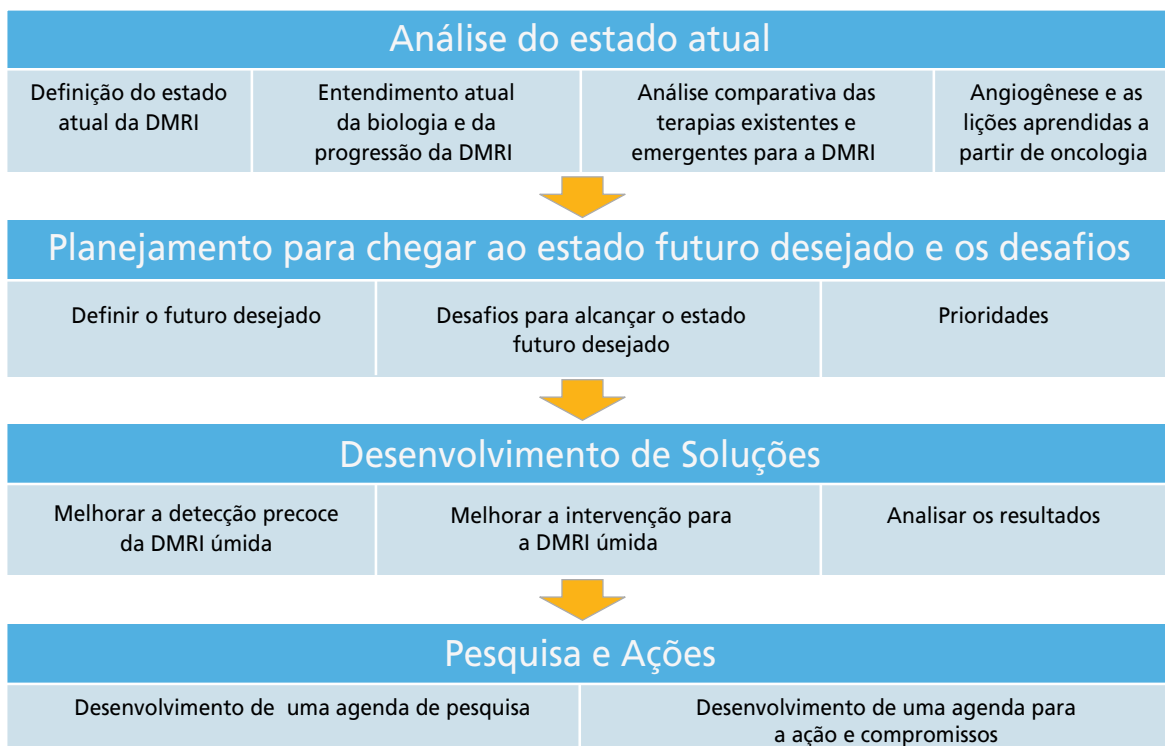


Figura 6. Diagrama de fluxo esquemático

antiangiogênica dirigida ao VEGF bloqueia a progressão da doença e, em alguns casos, pode reverter parcialmente a perda da visão. Em dois estudos clínicos diferentes,^{3,4} pacientes regulares recebendo injeções mensais de ranibizumabe apresentaram rápido ganho de acuidade visual. Após 1 ano de tratamento, os pacientes ganharam quase duas linhas de visão, e esse ganho permaneceu estável após 24 meses.

Outro estudo clínico mostrou que cerca de 40 por cento dos pacientes recebendo ranibizumabe podem manter seus ganhos de acuidade visual com dosagens menos frequentes após três injeções iniciais.¹² A distinção entre os pacientes que mantêm e que não mantêm o ganho com injeções menos frequentes torna-se aparente cerca de 60 dias após a terceira injeção. Dada a natureza crônica da DMRI, não está claro ainda quão esparsas as doses podem ser ou se existem alguns pacientes que poderão descontinuar completamente a terapia em algum ponto. Os resultados combinados de dois estudos clínicos apresentados publicamente mostraram, contudo, que as injeções do mais novo inibidor do VEGF, VEGF Trap-Eye, podem ser administradas cada dois meses após de uma aplicação mensal durante os primeiros três meses de tratamento, com resultados comparáveis àqueles das injeções mensais de ranibizumabe.^{13,14}

Embora esteja claro que a terapia anti-VEGF possa tratar de forma bem sucedida e até mesmo reverter os sintomas da DMRI exsudativa, existem diversas preocupações com as opções atuais de tratamento. A DMRI é uma doença crônica com diferentes respostas a cada uma das terapias, o que resulta em uma alta taxa de retratamento, dessa forma, representando um fardo considerável tanto para pacientes como para os especialistas em retina. O alto custo da terapia está criando desafios econômicos para muitos sistemas nacionais de saúde, incluindo os da América Latina, que já estão sobrecarregados. Além disso, o regime ideal de tratamento para subgrupos específicos de pacientes ainda precisa ser definido em estudos clínicos, e muitos pacientes não compreendem que a DMRI é uma doença crônica que requer tratamento clínico durante toda a vida. Finalmente, o ganho de acuidade visual tem sim um limite, e uma pequena parcela dos pacientes com DMRI parece não responder, seja funcional ou anatomicamente, às terapias anti-VEGF atuais. Estratégia terapêutica diferenciada é necessária aos não respondedores.

Conhecimento Atual da Biologia e da Progressão da DMRI Exsudativa

A DMRI não surge repentinamente nos pacientes. Nos estágios mais precoces da doença, os pacientes podem não se dar conta de que a visão deles se modificou ou podem, por outro lado, comentar ou se queixar dos óculos que “não estão mais funcionando”. Optometristas, oftalmologistas generalistas, e clínicos gerais precisam estar atentos para esses indícios sutis de doença precoce, assim como para suas apresentações clínicas, para garantir que os pacientes recebam tratamento eficaz e de forma oportuna.

Pesquisas têm estabelecido que a DMRI está relacionada com certas alterações do olho em envelhecimento. As drusas, uma complexa mistura de múltiplas proteínas e lipídeos que resultam do desprendimento natural de debris celulares, são características marcantes da DMRI seca, e elas refletem o microambiente da retina. Dados de estudo clínico multicêntrico envolvendo mais de 3.600 participantes mostraram que o formato e o tamanho das drusas parecem se correlacionar com os estádios da DMRI seca, os quais são preditivos de progressão para a DMRI exsudativa.¹⁰ Durante o período de 5 anos do estudo, apenas 1 por cento dos participantes com drusas “leves” em um olho progrediram para DMRI úmida, enquanto 6,3 por cento daqueles com drusas “intermediárias” em um olho, 26 por cento daqueles com drusas “intermediárias” em ambos os olhos desenvolveram DMRI exsudativa. Entre os participantes do estudo com drusas “avançadas” em um olho, 43 por cento progrediram para DMRI úmida. Apesar dessas correlações, contudo, atualmente não existe consenso claro de como as drusas se relacionam com a neovascularização e o desenvolvimento da DMRI exsudativa.

Também não se sabe se a doença se apresenta ou progride da mesma forma em diferentes grupos populacionais. Uma metanálise de nove estudos envolvendo quatro populações asiáticas mostrou que a prevalência específica para a idade da DMRI avançada entre essas populações foi comparável à de populações caucasianas, mas que os sinais precoces de DMRI eram menos comuns nos grupos asiáticos.¹⁵ Conforme observado pelos autores da metanálise, esses achados sugerem a possibilidade de diferenças étnicas entre os fenótipos ou subtipos de DMRI.

De fato, apesar da idade ser o principal fator de risco associados à DMRI exsudativa, ela não é o único. Outros fatores incluem genética, tabagismo, sexo, doença cardiovascular, dieta, ingestão de suplementos, ametropia (erro de refração), exposição ao sol, e história de cirurgia de catarata.

A visão atual da fisiopatologia da DMRI é de que se trata de uma doença sistêmica progressiva, que pode começar com inflamação, talvez como resposta ao estresse oxidativo, e que afeta a matriz extracelular da região da retina.¹⁶ À medida que a doença progride, as alterações da matriz extracelular podem alterar o balanço de substâncias pró e antiangiogênicas que incluem o VEGF, o qual estimula o crescimento de vasos sanguíneos, e outra substância, conhecida como fator de crescimento derivado do epitélio pigmentar (PEDF) que inibe o VEGF.¹⁷ Outros estudos sugerem que a endostatina, outra proteína inibitória envolvendo a regulação da angiogênese, pode estar diminuída na fisiopatologia da DMRI úmida.¹⁷

Pode ser que outros processos além da angiogênese estejam envolvidos na progressão da DMRI. Vários estudos demonstraram que o sistema do complemento e os macrófagos envolvidos na inflamação promovem neovascularização na retina. Em uma série de experimentos, por exemplo, pesquisadores demonstraram que o bloqueio do recrutamento de macrófagos na retina permitiu o acúmulo de diversos fatores do complemento, o que, por sua vez, induziu produção de VEGF na retina.¹⁸

Embora o estado atual do conhecimento sobre a DMRI exsudativa esteja longe de estar completo, a angiogênese é um processo-chave no desenvolvimento da doença. Terapias combinadas dirigidas a diferentes aspectos da biologia da DMRI exsudativa podem levar, portanto, a resultados clínicos melhores e mais duradouros no futuro.

Análise Comparativa das Terapias Atuais e Emergentes para a DMRI exsudativa, com Foco nas Terapias Anti-VEGF

Até março de 2012, três drogas anti-VEGF haviam recebido aprovação regulatória para o uso em humanos. O pegaptanibe foi a primeira dessas drogas aprovadas para a injeção intraocular para tratar a DMRI exsudativa,¹⁹ mas seu uso hoje é raro porque o ranibizumabe e o bevacizumabe se mostraram superiores na prática clínica em

todos os aspectos.²⁰ O VEGF Trap-Eye foi aprovado nos Estados Unidos em novembro de 2011,⁶ com base na demonstração de não inferioridade ao ranibizumabe em estudos clínicos.^{12,13} Pedidos de aprovação estão pendentes na Colômbia e em outros países latinoamericanos. Os estudos clínicos demonstraram que o VEGF Trap-Eye é eficaz quando administrado a cada dois meses após três aplicações iniciais mensais; enquanto o ranibizumabe só foi estudado em estudos clínicos utilizando um regime de injeção mensal. Além disso, enquanto o pegaptanibe e o ranibizumabe são dirigidos ao VEGF-A, o membro-chave da família de fatores de crescimento endoteliais vasculares, o VEGF Trap-Eye tem um espectro mais amplo. Ele tem como alvo o VEGF-A e dois outros fatores de crescimento relacionados - o VEGF-B e o PIGF (fator de crescimento placentário).^{20a}

Apesar de muitos estudos clínicos terem investigado o ranibizumabe, existe apenas um estudo comparativo e randomizado publicado comparando o ranibizumabe ao bevacizumabe, o Comparisons of Age-Related Macular Degeneration Treat Trials (CATT).⁵ Todos os estudos clínicos randomizados atuais são limitados em suas conclusões em relação a desfechos relevantes, e não há nenhum estudo verdadeiramente de longo prazo para nenhuma das drogas aprovadas no cenário do manejo de uma doença crônica (>5 anos), uma importante consideração porque a DMRI é considerada uma doença crônica. Outra limitação dos estudos conduzidos até o momento é que eles não refletem nem comparam o espectro de regimes de dose atualmente em uso. Os resultados do estudo de fase III do VEGF Trap-Eye ainda não foram publicados em revista científica, embora eles tenham sido incluídos na bula do produto.²¹

A partir dos dados dos estudos clínicos que foram apresentados, fica claro que os tratamentos com ranibizumabe, bevacizumabe, e VEGF Trap-Eye todos produzem benefícios funcionais relevantes da visão, medidos pelas alterações de acuidade visual, mas com diferentes necessidades em termos de frequência de injeções. Até o momento, o VEGF Trap-Eye é a única droga que demonstrou, em estudos clínicos, ser eficaz quando administrada cada dois meses, em vez de mensalmente. Dados do CATT mostram que, nos primeiros 12 meses e na população tratada, o ranibizumabe mensal e o bevacizumabe mensal foram comparáveis em termos de ganhos funcionais, com os dados de 24 meses ainda não publicados. Dados clínicos mostram que injeções bimestrais de VEGF Trap-Eye são equivalentes a injeções mensais de ranibizumabe em termos de ganhos funcionais. Em termos de ganhos anatômicos, medidos pela alterações na área total da lesão, o ranibizumabe mensal e

o bevacizumabe mensal parecem comparáveis em estabilizar o impacto anatômico da DMRI exsudativa. Os estudos do VEGF Trap-Eye usaram uma medida diferente das alterações anatômicas que não pode ser comparada com a área total da lesão, mas, por essa medida, o tratamento com VEGF Trap-Eye demonstrou reduziu o tamanho anatômico das lesões.

Em suma, os dados clínicos publicados até o momento mostram que o ranibizumabe, o VEGF Trap-Eye, e o bevacizumabe produzem benefícios comparáveis em termos de acuidade visual e do crescimento da lesão, e que o uso dessas terapias anti-VEGF produz o melhor resultado clínico no tratamento da DMRI exsudativa. Parece que não há preocupações graves de curto prazo acerca de segurança intraocular entre as terapias aprovadas (ranibizumabe, VEGF Trap-Eye e pegaptanibe), e o potencial global para os eventos adversos sistêmicos parece aceitável no curto prazo. Existe menos certeza a respeito da segurança e das complicações advindas do uso off-label do bevacizumabe, o qual é fornecido para o uso no câncer e fracionado em farmácias locais em quantidades menores para a injeção no olho. Está claro, contudo, que estudos de longo prazo são necessários para confirmar tanto a eficácia quanto a segurança desses achados e que investigações devem ser realizadas para determinar se existem formas de se evitar a troca de bons resultados por injeções menos frequentes através do uso de estratégias alternativas de dose. Atualmente, muitos especialistas em retina começam a prolongar o intervalo entre as injeções quando a doença do paciente começa a estabilizar ou demonstrar melhora. Além disso, seria útil se os estudos clínicos refletissem de forma mais precisa a prática clínica do “mundo real”.

Traduzindo a Evidência em Políticas de Saúde Pública na América Latina

O desenvolvimento de diferentes tipos de tratamento baseados na angiogênese nos últimos anos trouxe uma nova esperança para os pacientes com DMRI exsudativa. Mas, traduzir a evidência relativa a esses tratamentos em políticas de saúde pública, especificamente na América Latina, apresenta diversos desafios.

Diversos fatores devem ser considerados na formulação de políticas públicas: a qualidade da evidência, sua aplicabilidade em um cenário específico, e o equilíbrio entre os efeitos desejados e indesejados. Legisladores devem determinar se uma política ou programa específico é técnica, administrativa e financeiramente factível, e se está em conformidade com os valores predominantes e com o clima político do país ou da região onde sua implementação está sendo considerada. Além disso, o processo legislativo deve ser sistemático e transparente. E ele deve também incluir contribuições de todas as partes relevantes e interessadas: prestadores de serviços de saúde, fontes pagadoras (públicas e privadas), pacientes, e a sociedade em geral.²²

Essa avaliação da evidência em relação aos riscos e benefícios pode ser observada em várias políticas latinoamericanas relacionadas aos tratamentos anti-VEGF para a DMRI exsudativa. No Brasil, por exemplo, muitos pagadores do mercado privado de saúde decidiram que os riscos em relação à segurança associada ao uso off-label do bevacizumabe para o tratamento da DMRI exsudativa superava os benefícios do custo mais baixo. Essa decisão foi tomada após ter sido aprovada uma lei em janeiro de 2012 que obrigava as fontes pagadoras privadas a cobrir o tratamento da DMRI exsudativa, e estas fontes pagadoras detectaram problemas de co-reponsabilidade legal pela utilização de um produto off-label. Portanto, em muitos casos o bevacizumabe, não é mais coberto no Brasil por alguns planos de saúde e seguradoras privadas e também não está disponível no sistema público de saúde, embora os pacientes possam ainda ser tratados com a droga se eles pagarem pelo tratamento de seus próprios bolsos. Em outros países latinoamericanos, contudo, o bevacizumabe permanece como a principal droga para o tratamento da DMRI exsudativa, primariamente devido ao seu custo mais baixo, e por causa da necessidade dos pacientes pagarem por tratamentos não disponíveis ou cobertos por seus sistemas de saúde.

Onde Queremos Estar

A terapia anti-VEGF está indubitavelmente fazendo uma grande diferença nas vidas dos pacientes com DMRI exsudativa, incluindo aqueles da América Latina. Entretanto, existe muito espaço para melhoria, no que tange como os pacientes são trazidos para o sistema de tratamento e como eles são tratados uma vez que a doença é diagnosticada. O sistema de saúde propriamente dito, particularmente em relação aos especialistas em retina que se viram subitamente por um lado dotados de poderes e por outro lado sobrecarregados quando os primeiros tratamentos eficazes para a DMRI exsudativa se tornaram disponíveis, não foi concebido para oferecer cuidados ideais para a enxurrada inesperada de pacientes que o advento da terapia anti-VEGF trouxe para a porta dos consultórios.

Para iniciar a discussão sobre como melhorar o tratamento e a evolução da DMRI exsudativa na América Latina, os participantes do encontro revisaram os achados de uma enquete informal que 75 por cento deles responderam antes da chegada ao encontro. A enquete continha questões sobre o estado atual dos tratamentos para DMRI sobre os resultados nos países dos participantes. Ela solicitava ainda aos participantes que identificassem os principais obstáculos em seus países que impediam os esforços no sentido de melhorar esses tratamentos e resultados. Os resultados da pesquisa forneceu um “aquecimento” útil exercício para a conversa que se seguiu.

O Estado Futuro Desejado para o Tratamento da DMRI na América Latina

Após os achados da enquete haverem sido apresentados, foi solicitado aos participantes que discutissem a primeira questão-chave do encontro: na opinião deles, como profissionais líderes na área de quem trata ou interage diariamente com portadores de DMRI, qual seria o estado futuro desejado de um sistema centrado no paciente que oferecesse os melhores resultados aos portadores da DMRI exsudativa na América Latina?

Os participantes concordaram que uma das características centrais deste estado futuro ideal seria um tratamento com maior duração de ação e que possivelmente fosse administrado de forma

oral ou na forma de gotas oftalmológicas ao invés de injeções. Tal tratamento reduziria a carga sobre pacientes e cuidadores no que se refere à necessidade de visitas mensais aos especialistas em retina, e poderia inclusive reduzir o custo da terapia, tanto para o paciente quanto para o sistema de saúde. Essa terapia também reduziria de forma importante o fardo que o limitado número de especialistas em retina da América Latina tem carregado na tentativa de suprir a demanda de tratar e monitorar repetidamente um número crescente de pacientes com DMRI exsudativa.

Nem todos os participantes do encontro estavam convencidos, contudo, que uma terapia menos invasiva, ainda que desejável, levaria a uma melhor adesão ao tratamento. Foi destacado que a adesão do paciente nem sempre é boa em tratamentos tópicos, como ilustrado pela dificuldade que os profissionais de saúde encontram para fazer com portadores de glaucoma obedeçam à terapia prescrita na suas casas.

Todavia, os participantes concordaram que, em um estado futuro de um sistema de tratamento de DMRI centrado no paciente, os sistemas de saúde reconheceriam o valor desses tratamentos para a sociedade e ofereceriam acesso integral a estes tratamentos. O alto custo dos tratamentos atuais foi repetidamente citado ao longo de todo o encontro, como o principal obstáculo para o tratamento eficaz e oportuno da DMRI exsudativa na América Latina. Também foi discutida a carga emocional e financeira que os pacientes e seus cuidadores assumem na tentativa de interagir com o sistema atual de obtenção de autorização e reembolso do tratamento.

Outra característica do estado futuro desejável à qual os participantes concordaram, é em relação a uma maior consciência sobre a DMRI, tanto do público quanto dos membros da comunidade de médicos não especializados em retina. Se ambos os grupos tivessem mais conhecimento sobre a DMRI, haveria um aumento do número de indivíduos realizando rastreamento a partir dos sinais mais precoces de perda de visão e também um aumento no número de pacientes encaminhados aos especialistas em retina na fase em que a DMRI exsudativa é mais facilmente tratável.

Alguns pacientes disseram que eles esperaram para procurar o médico porque pensaram que

precisavam de novos óculos. Eles não perceberam que estavam experimentando um grande comprometimento da visão e que não sabiam que tinham uma janela de oportunidade para receber o tratamento e salvar suas visões. Muitos indivíduos ficam cegos de um olho antes de compreender completamente as consequências devastadoras de não procurar tratamento precocemente no curso da doença.

Um melhor conhecimento da doença também poderia melhorar a adesão. Se os pacientes e cuidadores soubessem como a doença funciona, eles poderiam ser mais proativos na procura de acesso ao tratamento padrão. Além disso, um maior conhecimento público também poderia inspirar os legisladores a remover algumas das barreiras financeiras e burocráticas para o tratamento eficaz e oportuno. Através da conscientização do valor da visão nos idosos, os legisladores entenderiam como a visão está ligada à economia de seus países. Com o crescente envelhecimento da população, a visão desempenha papel-chave na redução de custos associados à velhice. Por exemplo, a má visão pode levar a quedas e acidentes que requerem internações hospitalares caras. Ela também pode reduzir a independência dos indivíduos mais idosos, fazendo com que se tornem um fardo financeiro para a sociedade mais precocemente que o esperado.

Considerando-se os elevados custos dos cuidados domiciliares de enfermagem e a necessidade de manter a população idosa como membros contribuintes para a sociedade, os custos do tratamento não parecem tão importantes. Por causa de seu impacto para a economia global, a prevenção da cegueira é um ponto-chave das reuniões do Programa de Doenças Não Notificadas da Organização Mundial da Saúde (Non-Communicable Disease Meetings). Para ajudar a melhorar a situação na América Latina, foi sugerido que os países latinoamericanos iniciassem campanhas de conscientização pública relacionada à DMRI, similares àquelas que aumentaram de forma bem sucedida a conscientização na região sobre a necessidade de detecção precoce e rastreamento do câncer de mama.

Um participante destacou que a Colômbia tem um Dia Nacional da Visão, no qual os indivíduos são encorajados a testar sua própria visão; esse programa tem aumentado dramaticamente o número de pessoas que vão ao médico para um exame do olho. Esse país também está usando as mídias sociais para entrar em contato com pessoas jovens e encorajá-las a conversar com seus pais e avós sobre a DMRI. Além disso, a

Sociedade Colombiana de Oftalmologia tem um programa para o treinamento de médicos de atendimento primário e optometristas, e tem trabalhado com a indústria farmacêutica para educar cardiologistas e geriatras sobre a DMRI.

Os participantes concordaram que um componente essencial de qualquer campanha de conscientização pública é o esforço orquestrado para explicar aos pacientes, seus familiares, e o grande público que a DMRI é uma doença crônica que, como as doenças cardíacas e a diabetes, requer cuidados e monitoramento clínico constante. Os pacientes devem também se conscientizar da progressão natural da doença, de forma que eles entendam o quão importante é receber o tratamento de forma oportuna e o que esperar desses tratamentos de modo realista. De particular importância é que os pacientes entendam que as injeções não vão restaurar de maneira “mágica” a visão que já foi perdida.

Além disso, outra característica do estado futuro desejado seria o acesso mais oportuno ao tratamento. Após o diagnóstico de DMRI exsudativa, a janela para tratar de forma bem sucedida a doença é relativamente curta. Qualquer atraso pode significar uma diferença entre o paciente manter a visão ou tornar-se cego. Os participantes do encontro também concordaram que o tratamento deveria incluir reabilitação visual, de forma que a qualidade de vida de cada paciente permaneça tão boa quanto possível após o diagnóstico. Essa reabilitação inclui o acesso a ferramentas de magnificação da visão.

Para melhorar o acesso ao tratamento, são também necessárias tecnologias diagnósticas e menos custosas para a DMRI. Essas tecnologias deveriam não apenas auxiliar o diagnóstico da doença, mas também auxiliar a prever sua evolução de forma a reduzir a pressão sobre os especialistas em retina para rastrear e monitorar os pacientes. Ainda que a SD-OCT seja uma tecnologia altamente precisa e eficaz, ela requer equipamento caro e treinamento extensivo que impede seu uso amplo por oftalmologistas generalistas e médicos de atendimento primário.

Um conhecimento mais profundo da complexa etiologia da DMRI, particularmente da DMRI exsudativa, foi identificado com uma característica adicional de um estado futuro desejado do atendimento da DMRI centrado no paciente. Atualmente, pouco se sabe sobre a sequência de eventos moleculares que levam à deposição de drusas e o início da angiogênese anormal na retina. E, embora esteja claro que

a genética desempenha papel fundamental na determinação da suscetibilidade à doença e que algumas populações têm maior probabilidade de desenvolver DMRI exsudativa que outras, o papel que genes específicos desempenham na fisiopatologia da doença permanece desconhecido. Além disso, pouco se sabe atualmente sobre o porquê de muitos portadores de DMRI exsudativa não responderem ao tratamento anti-VEGF. Em um estado futuro desejado, os participantes do encontro concordaram que não apenas os profissionais de saúde entenderiam porque alguns pacientes são não respondedores mas também eles teriam alternativas terapêuticas eficazes para esses pacientes.

Finalmente, os participantes afirmaram que o estado futuro desejado incluiria estudos epidemiológicos sobre a DMRI na América Latina. Esses estudos ainda não foram conduzidos, portanto pouco se sabe sobre a doença nessa região do mundo. O que se sabe, contudo, é que a população idosa na América Latina está crescendo em um ritmo elevado. As Nações Unidas, por exemplo, projetam que o percentual de pessoas com idade igual ou maior a 65 anos na América Latina vai triplicar nos meados deste século, passando de 6,3 por cento em 2005 para 18,5 por cento em 2050.²³ Uma vez que a DMRI é uma doença primariamente do olho em envelhecimento, essas estatísticas sugerem que a DMRI irá requerer uma quantidade crescente de recursos na América Latina. Isso também ressalta a urgência de se desenvolver

sistemas de saúde que estejam equipados para lidar com o número substancial de indivíduos que irão necessitar de tratamento para a DMRI nos anos vindouros.

Em suma, o estado futuro ideal do sistema de tratamento da DMRI centrado no paciente, na América Latina, deveria ter:

- Tratamentos de maior duração de ação e menos invasivos, a um custo mais baixo ou gratuitos para os pacientes.
- Um público que fosse bem educado acerca de todos os aspectos do diagnóstico e do tratamento da DMRI.
- Legisladores que compreendessem o impacto da visão na economia do país.
- Ferramentas diagnósticas oportunas, tecnologicamente avançadas e mais acessíveis, assim como médicos mais bem treinados no seu diagnóstico.
- Um conhecimento mais profundo da DMRI, incluindo suas causas genéticas e biológicas.
- Conhecimento epidemiológico sobre a incidência, a prevalência e a progressão da DMRI na América Latina.
- Um sistema de saúde que pudesse oferecer acesso integral aos tratamentos, com mínimas barreiras de acesso.

Barreiras Existentes

Com o estado futuro desejado na América Latina definido, o moderador pediu aos participantes para listarem os obstáculos que existem no caminho da região para alcançar aquele estado. As barreiras-chave identificadas foram as seguintes.

Barreiras Relacionadas com o Diagnóstico e Tratamento Precoce

- Conhecimento incompleto da fisiopatologia e das causas de base da doença.
- Falta de dados epidemiológicos específicos para a América Latina acerca da doença.
- Falta de dados eficazes para o rastreamento diagnóstico.
- Ausência de diretrizes sobre quando os pacientes devem ser encaminhados para o especialista em retina.
- Falta de diretrizes de tratamento universalmente seguidas.
- Falta de prioridade para o tratamento da DMRI na presença de comorbidades.
- Falta de opções terapêuticas para a DMRI seca.
- Indicadores prognósticos ruins.
- Todas as terapias atuais são de curta ação e, assim, requerem injeções repetidas.

Barreiras Relacionadas aos Pacientes

- Sistema burocrático de seguro de saúde que limita, e às vezes impede o acesso a tratamentos aprovados para a DMRI.
- Sistema de reembolso complicado que frequentemente leva ao atraso do início do tratamento.
- Falta de conscientização do público geral e de médicos não especializados em retina sobre a DMRI.
- Má adesão dos pacientes, porque os pacientes não querem ser um fardo para as famílias no que se refere ao custo do tratamento e às dificuldades de garantir transporte para as consultas de tratamento.
- Inadequado nível de compreensão por parte dos pacientes em relação ao que se pode esperar do tratamento.
- Inadequado nível de compressão por parte dos cuidadores sobre como ajudar os membros de sua família.
- Falta de entidades e organizações que lutem e apoiem os direitos dos pacientes nos países.

Barreiras Relacionadas com o Sistema de Saúde

- Falta de conhecimento dos legisladores a respeito do impacto da perda de visão nos idosos.
- Falha das seguradoras em considerar a DMRI exsudativa uma doença prioritária.
- O alto custo dos equipamentos de rastreamento e dos tratamentos anti-VEGF para o sistema de saúde.
- Treinamento insuficiente no que se refere à DMRI dos optometristas, oftalmologistas generalistas, e outros médicos generalistas.
- Má distribuição geográfica dos centros especializados em retina.
- Acesso limitado aos especialistas em reabilitação da visão.
- Falta de comunicação entre médicos que tratam pacientes com comorbidades.
- Decisões regulatórias que limitam as opções de tratamento em alguns países.
- Falta de transparência das agências governamentais, companhias farmacêuticas, médicos e outros, acerca das decisões de como a DMRI exsudativa vai ser diagnosticada e tratada.

Soluções em Desenvolvimento na América Latina

Com as barreiras-chave identificadas, os participantes do encontro engajaram-se em uma discussão acerca dos achados. Eles conversaram sobre como essas barreiras poderiam ser superadas com melhorias nas práticas atuais relacionadas à conscientização, detecção precoce, e tratamento da DMRI exsudativa. Eles então discutiram sobre como definir o sucesso do tratamento e quais pesquisas deveriam ser realizadas para ajudar a alcançar os resultados que fossem valiosos para todas as partes interessadas.

Melhorando a Conscientização e a Detecção Precoce

Um grande obstáculo para melhorar a detecção precoce da DMRI exsudativa na América Latina é a falta de conscientização em relação à doença tanto por parte dos pacientes como por parte dos médicos que não são especialistas em retina. Receber os pacientes no consultório na fase mais precoce do surgimento da DMRI exsudativa, iniciar e mantê-los em tratamento irá prevenir que a maioria dos indivíduos perca sua visão.

Alguns esforços para melhorar a conscientização pública da DMRI já estão obviamente em desenvolvimento na América Latina. O Dia Colombiano da Visão tem como objetivo introduzir os pacientes no sistema de saúde o mais precoce possível, designando a DMRI exsudativa como uma “doença prioritária”. Médicos membros da Sociedade Colombiana de Oftalmologia ressaltaram que sempre que possível participam de entrevistas na mídia. No Brasil, a informação sobre a DMRI exsudativa é disseminada para o público através da entidade Retina Brasil e da AMD Alliance International; essas organizações promovem uma “Semana da Conscientização sobre a DMRI” a cada mês de setembro. Outras organizações não lucrativas específicas de cada país tentam campanhas similares, mas foi geralmente aceito entre os participantes do encontro que esforços maiores e mais coesos - talvez um adotado simultaneamente em toda a região - teria um impacto mais profundo no aumento da conscientização pública. Os participantes discutiram a replicação de campanhas como os esforços bem sucedidos para educar o público sobre a AIDS e o câncer de mama. Eles também discutiram a importância de envolver todas as partes interessadas nesse esforço, incluindo médicos, pacientes, legisladores, a indústria farmacêutica e a mídia.

Também foi consenso que os estudos epidemiológicos sobre a incidência e a prevalência da MDRI entre a população latinoamericana aumentaria sobremaneira a eficácia de qualquer campanha de conscientização pública sobre a doença. Os dados de tais estudos poderiam ser usados para demonstrar - particularmente para os legisladores - qual será o impacto que o crescimento projetado da população idosa acarretará em relação ao número e qualidade dos serviços relacionados à DMRI. Esses dados poderiam ainda ser usados para destacar o custo-efetividade de longo prazo da detecção precoce e do tratamento.

Melhorar a detecção precoce da DMRI exsudativa também requer a educação acerca dos sinais e sintomas precoces da doença de optometristas e médicos não especializados em retina, em particular os médicos generalistas, geriatras, cardiologistas e outros profissionais da saúde que tratam de grandes grupos de pacientes idosos,. Esses profissionais médicos também devem ser treinados para saber quando referir os pacientes com suspeita de DMRI para um especialista em retina - e os seguros de saúde deveriam encorajar esses encaminhamentos. Os atrasos de encaminhamento são a principal causa de perda de visão desnecessária entre pacientes com DMRI. Os participantes do encontro enfatizaram que, atualmente, a América Latina não tem profissionais de saúde bem treinados, sobretudo em áreas rurais, para lidar com a demanda para o rastreamento da DMRI.

Para acomodar o crescimento do número de latinoamericanos que irão requerer rastreamento para DMRI nos próximos anos, mais e melhores equipamentos serão também necessários. Entretanto o custo dos equipamentos precisa ser reduzido de tal modo que possam ser mais amplamente distribuídos. Nesse ínterim, a expansão do uso da tecnologia de telemedicina poderá ajudar a resolver em parte a demanda para o rastreamento da DMRI. Um participante do encontro observou que a comunidade médica no Chile usa a telemedicina para ajudar no diagnóstico de diabetes e que algo similar poderia ser tentado com a DMRI exsudativa.

Um último tópico que os participantes do encontro identificaram como barreira à detecção precoce foi a falta de definições claras para a DMRI exsudativa precoce. Diferentes países usam diferentes terminologias e critérios diagnósticos em suas diretrizes. Por exemplo, a Sociedade

Colombiana de Oftalmologia publicou suas próprias diretrizes enquanto os médicos do Panamá usam preferencialmente os padrões da American Academy of Ophthalmology. Os participantes do encontro concordaram, contudo, que não está claro quão amplamente qualquer das diretrizes diagnósticas e terapêuticas existentes são utilizadas em seus países. Eles também concordaram que uma série de diretrizes transnacionais - uma que pudesse ser amplamente distribuída e implementada - seria um projeto importante de ser realizado pelas sociedades médicas da América Latina.

Melhorando o Acesso à Intervenção Eficaz

O diagnóstico precoce e o tratamento imediato e agressivo da DMRI exsudativa, sobretudo nos primeiros anos de doença, são essenciais para melhorar a evolução visual dos pacientes.²⁴ A maioria dos pacientes latinoamericanos com DMRI exsudativa, no entanto, não estão recebendo o tratamento clínico ideal que é necessário para a manutenção e prevenção da perda progressiva da visão. Diversos fatores estão envolvidos.

Para começar, a maioria dos latinoamericanos - até 95 por cento em alguns países- recebe o tratamento através de programas governamentais ou através de programas de seguridade social oferecidos por seus empregadores. Esses programas podem não oferecer tratamento para a DMRI exsudativa ou, se oferecem, tornam o acesso a esses tratamentos um pesadelo burocrático. No Brasil, por exemplo, pode-se levar entre 2 a 3 meses após o diagnóstico para que indivíduos possam receber o tratamento anti-VEGF por intermédio de ações judiciais impetradas contra o estado. Muitos pacientes, sobretudo aqueles com déficit de mobilidade e/ou falta de acesso fácil a transporte, desiste de obter o tratamento anti-VEGF após o diagnóstico por causa destes obstáculos burocráticos. Para outros, o processo é tão demorado que o tratamento é realizado demasiado tarde para salvar a visão.

O acesso a tratamento anti-VEGF para a DMRI exsudativa também é difícil para muitos pacientes latinoamericanos com seguro saúde privado. Um representante de organização de apoio a pacientes da Colômbia falou de forma emocionante no encontro acerca de sua luta para obter acesso e reembolso para o tratamento anti-VEGF oportuno para o marido dela, após ele ter sido diagnosticado com DMRI exsudativa.

Ela foi encaminhada de agência em agência, na tentativa de preencher a complicada e redundante papelada que o segurador requeria para autorizar o pagamento do tratamento, requerendo até mesmo a certidão de casamento como prova de identidade. Esse esforço levou meses e requereu viagens a múltiplas cidades na Colômbia. Com medo de que a janela terapêutica para o tratamento bem sucedido da doença se fechasse, o casal optou por pagar pelos dois primeiros meses de tratamento do próprio bolso, a um custo de aproximadamente 2 mil dólares cada. Poucos indivíduos na América Latina, no entanto, são capazes de navegar por esse sistema, não apenas por causa das múltiplas barreiras burocráticas, mas também porque poucos estão aptos a arcar com os custos privados do pagamento.

Tanto os seguros públicos quanto os privados colocam entraves que têm o efeito de impedir um resultado positivo do tratamento anti-VEGF para a DMRI exsudativa. Por exemplo, embora a DMRI exsudativa tipicamente requeira entre cinco e doze injeções de anti-VEGF por ano a depender da resposta do paciente e do tratamento escolhido, os seguros frequentemente cobrem apenas um número limitado de tratamentos, às vezes tão poucos como um ou dois. Os pacientes devem pagar pelos tratamentos subsequentes do próprio bolso, uma despesa que é proibitiva para a maioria dos idosos latinoamericanos e suas famílias. Mesmo nos raros casos em que o seguro cobre todo o tratamento, os copagamentos podem ser bem elevados.

Tendo em vista que os pacientes latinoamericanos precisam frequentemente arcar com a responsabilidade financeira das terapias anti-VEGF, muitos estão preferindo receber o bevacizumabe, o qual não é indicado para doenças oculares, mas é usado de forma off-label para a DMRI exsudativa, primariamente por causa de seu custo significativamente mais baixo. Embora os achados iniciais do estudo clínico comparando o bevacizumabe ao ranibizumabe tenham sugerido que as duas drogas são eficazes na preservação e na melhora da acuidade visual, ao menos no primeiro ano de tratamento⁵, preocupações foram levantadas acerca da segurança do bevacizumabe. Ele não é disponibilizado pelo fabricante na dose padrão ou na formulação adequada para o tratamento da DMRI exsudativa e, portanto, deve ser fracionado em doses menores por farmacêuticos em um processo que pode levar ao risco de contaminação bacteriana. O fracionamento e a manipulação inadequadas do medicamento constituem uma importante preocupação na América Latina, e a Colômbia

emitiu um alerta sobre o uso do bevacizumabe no olho.^{5a}

Após pesar essas preocupações de segurança, varios planos de saúde e seguradoras privadas no Brasil decidiram que o ranibizumabe seria o único agente anti-VEGF a ser coberto ou reembolsado a partir de 1º de janeiro de 2012. Os pacientes podem ainda solicitar o bevacizumabe, mas estas companhias não vão mais pagar pelo medicamento. Na Colômbia, o bevacizumabe não está aprovado para uso em enfermidades oculares e a INVIMA (Agencia Regulatória Colombiana) emitiu um alerta a respeito dos riscos do uso do bevacizumab em oftalmologia. Recentemente, entretanto, o valor original de recuperação de ranibizumab foi reduzido em 85porcento.^{5a} Isso levou algumas seguradoras a oferecer cobertura apenas para o bevacizumabe. Nos países latinoamericanos, onde há pouco acesso ou cobertura a medicações anti-VEGF, o percentual de pacientes usando bevacizumabe em vez de ranibizumabe é bastante alto: 80 por cento na Argentina, por exemplo, e 90 por cento no Peru, conforme estimativas dos especialistas em retina participantes do encontro.

Discussões sobre a redução dos custos das terapias anti-VEGF foi um tópico recorrente de discussão durante o encontro e, mesmo assim, houve consenso que mais discussões são necessárias para que se identifiquem soluções factíveis. Os pontos de partida sugeridos incluíram a possibilidade de que as agências de saúde latinoamericanas pudessem tentar negociar a compra em conjunto de medicamentos anti-VEGF aprovados e, portanto, a um preço menor.

Entretanto, devido às diferenças dos sistemas de compra dos países, essa proposta requereria um alto nível de cooperação entre as agências governamentais. Alternativamente, devido ao fato de que a visão é essencial para manter os idosos independentes, os governos poderiam oferecer subsídios para ajudar a pagar os custos do tratamento. Outras sugestões encorajaram abordagens mais inovadoras, como as parcerias público-privadas, nas quais o governo, as organizações de pacientes e a indústria farmacêutica trabalhariam em conjunto para encontrar uma nova solução. De qualquer forma, foi consenso que muito mais discussão se faz necessária para identificar soluções que abordem o custo dos tratamentos.

Foi também ressaltado que o mais novo agente anti-VEGF, o VEGF Trap-Eye, pode mostrar-se menos caro que o ranibizumabe. Não apenas pelo fato de as injeções individuais de VEGF Trap-

Eye estarem atualmente precificadas em cerca de 100 dólares menos que as de ranibizumabe nos Estados Unidos, mas também pelo fato dos dados dos estudos clínicos com VEGF Trap-Eye sugerirem que na sequência de uma aplicação mensal durante os três primeiros meses de tratamento, a administração pode ser cada dois meses, em vez de mensais, diminuindo o fardo do tratamento para o paciente e especialista em retina devido a menor necessidade de retorno em consulta. O VEGF Trap-Eye atualmente não está aprovado em nenhum país latinoamericano, mas espera-se que as aprovações ocorram em breve.

Outro fator que impede o tratamento oportuno e agressivo da DMRI exsudativa na América Latina é a má adesão dos pacientes ao tratamento. Embora uma parte desta falha de adesão ao tratamento possa ser explicada tanto pelas barreiras de acesso quanto de custo, a falta de conhecimento dos pacientes sobre a patologia e a progressão da DMRI exsudativa também desempenha um papel importante. Os pacientes frequentemente não sabem ou não entendem como os tratamentos anti-VEGF funcionam ou porque o regime desses tratamentos é tão essencial para o resultado positivo. Quando eles não vêem uma melhora imediata após o tratamento inicial, muitos pacientes não retornam para a segunda dose. (Os participantes do encontro ressaltaram, contudo, que os pacientes que perderam a visão em um dos olhos devido à doença são quase sempre totalmente obedientes ao tratamento efetuado para o segundo olho.) Além disso, às vezes médicos não especializados em retina dão aos pacientes descrições imprecisas sobre o que fazer em relação ao tratamento e o que esperar dos resultados. Uma solução para esse problema urgente da adesão dos pacientes, conforme consenso dos participantes, seria a padronização das diretrizes de prática clínica, incluindo um conjunto destinado especificamente para pacientes e seus familiares. Essas diretrizes descreveriam exatamente os passos envolvidos no tratamento da DMRI exsudativa.

Os participantes do encontro também discutiram o que se sabe sobre a prevenção da DMRI, uma vez que esta seria a melhor intervenção de todas. Estudos relacionados à prevenção têm sido realizados para ajudar a determinar como a doença pode ser atenuada, mas os resultados têm sido desanimadores. Entre os fatores de risco modificáveis, o tabagismo é o que tem sido associado de forma mais consistente com a DMRI. Um estudo recente reportou que os fumantes atuais apresentavam risco quatro vezes maior que de seus pares que nunca haviam fumado

de desenvolver DMRI avançada, mas não da precoce.²⁵ Outro estudo sugeriu que a dieta rica em grandes quantidades de antioxidantes, sobretudo os carotenoides, luteína e zeaxantina (encontrados em frutas e vegetais verdes, amarelos e laranjas), poderiam também diminuir a incidência de DMRI tardia, mas não da precoce.²⁶ Talvez o mais encorajador tenha sido um estudo clínico randomizado de 10 anos que encontrou uma significativa redução do risco de desenvolver DMRI avançada entre pessoas de alto risco que usaram suplementação contendo diversas vitaminas antioxidantes e zinco.¹⁰ Mas a segurança de usar esses suplementos em altas doses, sobretudo por longos períodos de tempo, não está clara. Além disso, vitaminas em altas doses não estão sempre disponíveis sem prescrição na América Latina. Elas não podem ser vendidas diretamente nas gôndolas na Argentina, por exemplo, e apenas recentemente tornaram-se disponíveis sem receita na Colômbia.

Análise de Valor: Definindo os Resultados Positivos

Após discutir as soluções possíveis para a melhora do diagnóstico e tratamento da DMRI exsudativa, os participantes do encontro voltaram seus focos para como eles poderiam definir o sucesso em relação aos resultados desses esforços. Quais são os resultados desejados centrados no pacientes para o tratamento da DMRI exsudativa? Quais ações podem ser tomadas na esfera da saúde nacional ou das fontes pagadoras para aumentar o valor do tratamento da DMRI exsudativa?

O moderador explicou que as diferentes partes interessadas no tratamento da DMRI exsudativa - pacientes, médicos, fontes pagadoras, e a sociedade em geral - podem atribuir valores mais altos ou baixos a diferentes resultados. Isso levou a uma discussão sobre o que é atualmente usado com desfecho primário de eficácia do tratamento anti-VEGF: melhora da acuidade visual, que é medida pela conhecida tabela de visão com suas 11 linhas de letras capitais (“tabela optométrica”).

Mas, como ressaltado por diversos participantes do encontro, a acuidade visual pode não refletir a visão real dos pacientes. Aqueles que estão recebendo tratamento para DMRI exsudativa

valorizam mais os desfechos funcionais da “vida real”, como a capacidade deles de ler, costurar, discar ao telefone ou ver os rostos de seus netos. Eles não estão necessariamente interessados em quantas letras a mais eles podem ou não ler em uma tabela de visão. Estudos clínicos de DMRI têm, por vezes, incluído medidas de qualidade de vida,¹⁰ mas esses achados não têm sido traduzidos em desfechos utilizáveis para medir o sucesso do tratamento.

A SD-OCT, que produz imagens seccionais de alta resolução da retina, é também comumente usada para medir a eficácia das drogas anti-VEGF, e tem sido recentemente adicionada aos estudos clínicos como um desfecho secundário. A SD-OCT pode identificar escape de fluido de vasos sanguíneos. A segurança também foi discutida como um valor que precisa ser considerado quando se comparam vários tratamentos para a DMRI exsudativa e seus resultados. Em que ponto os riscos do tratamento para DMRI superam seus benefícios? Efeitos colaterais importantes associados às medicações anti-VEGF incluem hemorragia conjuntival, descolamento de retina, dor no olho, “moscas volantes”, e pressão ocular aumentada. Endoftalmite bacteriana também é uma preocupação, sobretudo quando o bevacizumabe é usado, devido à forma como o bevacizumabe tem que ser preparado. Esses eventos adversos em potencial evidenciam a necessidade de 1) mais pesquisa sobre os efeitos sistêmicos de longo prazo das drogas e 2) melhores diretrizes sobre como usar as pesquisas realizadas até o momento para determinar uma análise de risco-benefício para o tratamento de pacientes diagnosticados com DMRI exsudativa.

Análises de custo-efetividade também são necessárias. Quanto vale um olho, para os indivíduos e para a sociedade? Os participantes do encontro destacaram que alguns pacientes decidem que o custo do tratamento para DMRI é muito elevado para justificar o salvamento de ambos os olhos, e frequentemente optam por tratar apenas um olho. Mas, isso é, na verdade, um cenário de escolha tipo “pegar ou largar” que, se os pacientes tivessem acesso amplo e barato ao tratamento, eles não teriam que enfrentar.

Definindo um Programa de Pesquisa

Um tema constantemente destacado durante todo o encontro foi a necessidade de mais pesquisa e, como item final de trabalho, os participantes listaram as prioridades em pesquisa nas áreas de ciência básica, ciência translacional e prestação de serviços de saúde. As discussões terminaram com uma avaliação das lacunas atuais em termos de conhecimento, principalmente sobre como elas se relacionam com a melhora dos resultados para os latinoamericanos com DMRI exsudativa.

Mundialmente, o objetivo final de um programa de pesquisa em DMRI deve ser o desenvolvimento de uma cura para a doença, assim como formas de alcançar a prevenção primária. Contudo, devido ao fato de a DMRI ser uma doença crônica do envelhecimento, terapias novas e melhores abordando os fatores de base, como o equilíbrio da angiogênese, são essenciais. Um melhor entendimento de como as alterações patológicas se relacionam com as alterações funcionais ainda é necessário. Embora a SD-OCT revele alterações estruturais e funcionais, a relação entre essas alterações ainda tem que ser mais bem compreendida. Alcançar esses objetivos irá requerer um conhecimento detalhado da patologia da doença. Considerando-se que 50 a 70 por cento da fisiopatologia da DMRI é determinada por fatores genéticos,^{27,28} investimento significativo deve ser feito no esforço de se correlacionar o genótipo e o fenótipo da doença, tanto para se chegar às raízes das causas da DMRI quanto para se identificar subtipos da doença baseados na genética. A compreensão da biologia molecular deveria também levar ao desenvolvimento de melhores modelos animais para a doença e, quiçá, à identificação de biomarcadores intraoculares ou circulantes para a DMRI.

Questões críticas não respondidas dizem respeito à progressão da doença, particularmente a transição da DMRI seca para a DMRI exsudativa. Entender os eventos moleculares e genéticos envolvidos na progressão da doença ofereceria não apenas novos alvos para drogas, as rotas de prevenção, e a cura da DMRI, mas também marcadores moleculares - além das medidas de acuidade visual - para avaliar a eficácia da terapia medicamentosa. É provável que tais pesquisas discriminem o papel que outros fatores de crescimento além do VEGF, como o PDGF (platelet-derived growth factor), o PlGF (placental

growth factor), e os FGFs (fibroblast growth factors) desempenham na neovascularização e também identifiquem vias moleculares que desencadeiam a angiogênese.

De forma similar a outros campos da terapia alvo, é provável que a pesquisa sobre os grupos de não respondedores seja também produtiva. A compreensão de porque algumas pessoas são boas respondedoras à terapia anti-VEGF, enquanto outras podem responder apenas de forma limitada ou não são respondedoras, é importante. Uma questão ainda mais fundamental é porque alguns indivíduos idosos nunca desenvolvem drusas ou outras alterações na retina. Também pode ser produtivo entender como as alterações na retina relacionadas à idade podem estar conectadas com alterações relacionadas à idade em outras partes do corpo. Além disto, mais conhecimento se faz necessário sobre o papel que certas comorbidades desempenham na progressão da DMRI e na resposta do paciente ao tratamento. Estas comorbidades incluem hipertensão arterial, hipercolesterolemia, aterosclerose, artrite, doença coronariana, catarata e glaucoma.²⁹

Na área de ciência translacional, os participantes do encontro, destacaram a necessidade do desenvolvimento global de modalidades terapêuticas com administração otimizada e de maior período de ação. Avanços em áreas como a nanotecnologia, microfluidos e biologia celular precisam ser realizados no que se refere à administração de medicamentos no olho. Deve-se também dar suporte aos esforços para desenvolver instrumentos de rastreamento novos e menos caros que pudessem ser usados de forma eficaz pelos clínicos gerais, oftalmologistas e optometristas. Pesquisa também é necessária para desenvolver métodos eficazes e custo-efetivos de prestação de serviços de diagnóstico, tratamento e monitoramento da população em envelhecimento.

Os participantes do encontro então compuseram uma lista de questões relacionadas a pesquisa que precisam ser abordadas especificamente na América Latina:

Como a DMRI exsudativa afeta a região? Existe algum fator de risco genético ou outro fator relacionado à DMRI que sejam mais prevalentes na América Latina? Além disso, como as comorbidades, como o diabetes e a doença cardiovascular, afetam a incidência e a progressão da DMRI exsudativa nas populações latinoamericanas?

Quais são os biomarcadores relacionados à DMRI nas populações latinoamericanas?

Quais são os desfechos de qualidade de vida considerados mais importantes na população latinoamericana com DMRI exsudativa? (Os participantes do encontro destacaram que a dependência atual dos questionários de outras partes do mundo, em particular dos Estados Unidos para avaliar itens de qualidade de vida leva a achados imprecisos devido a diferenças culturais.)

Quais são os problemas de adesão do paciente ao tratamento da DMRI que são únicos à América Latina e quais as ações específicas que podem ser mais eficazes na abordagem desses problemas?

Existem preocupações de segurança sobre as terapias anti-VEGF que podem ser de particular importância na América Latina? Por exemplo, existem fatores genéticos entre grupos étnicos da América Latina que levantam preocupações específicas de segurança?

Como pode ser aumentado o número de estudos clínicos em DMRI na América Latina? (Os participantes salientaram que as taxas de retenção tendem a ser mais altas na América Latina do que nos Estados Unidos.)

Os participantes do encontro concordaram que o preenchimento dessas e de outras lacunas relacionadas ao conhecimento da DMRI requer esforço unificado de todas as partes interessadas.

Resumo das Ações Desejadas

Ao longo do encontro de um dia, os especialistas reunidos concordaram que certas ações-chave devem ser tomadas para melhorar o tratamento - e a qualidade de vida - do número crescente de latinoamericanos diagnosticados com DMRI exsudativa.

1. Melhorar a conscientização e detecção precoce da DMRI exsudativa.

- Realizar campanhas de conscientização pública para aumentar o conhecimento do público geral sobre os sinais precoces da DMRI exsudativa e a importância do auto-exame.
- Trabalhar com os médicos de atendimento primário e oftalmologistas generalistas para melhorar a detecção precoce da DMRI exsudativa e aumentar os encaminhamentos para os especialistas em retina para exames de seguimento e tratamento.
- Desenvolver abrangentes programas de treinamento de como diagnosticar a DMRI que alcancem uma grande variedade de médicos além dos oftalmologistas especializados em doenças da retina.
- Aumentar o acesso a tecnologias diagnósticas para todos os pacientes da América Latina.
- Aumentar o conhecimento dos legisladores a respeito do impacto econômico da perda de visão em idosos.

2. Melhorar o acesso a intervenções eficazes.

- Garantir o acesso irrestrito a terapias anti-VEGF aprovadas.
- Estabelecer sistemas de reembolso simples, que garantam o tratamento oportuno e permitam a adesão total do paciente.
- Desenvolver diretrizes práticas que retenham mais pacientes com DMRI exsudativa no sistema de saúde, de forma que eles recebam tratamento ótimo e que se evite que eles percam a visão.
- Melhorar a coordenação entre os sistemas de saúde latinoamericanos para o manejo de comorbidades associadas com a DMRI exsudativa.
- Melhorar o acesso aos tratamentos de reabilitação da visão, incluindo ferramentas de magnificação da visão.

Resumo das Ações Desejadas

3. Aumentar o “ valor” para as partes interessadas.

- Garantir que os riscos e benefícios das medicações anti-VEGF sejam abertamente discutidos entre especialistas de retina e seus pacientes.
- Garantir que as novas diretrizes práticas sejam centradas no paciente, minimizando a carga do tratamento para os pacientes e maximizando os resultados terapêuticos.
- Determinar quais medidas de evolução são mais valiosas para os pacientes latinoamericanos.
- Desenvolver o conhecimento de base para a determinação de a custo-efetividade das diferentes opções de tratamento.

4. Melhorar a pesquisa translacional.

- Iniciar estudos epidemiológicos para aumentar o conhecimento sobre a incidência, prevalência e progressão da DMRI entre populações latinoamericanas.
- Promover pesquisa que elucide a fisiopatologia da DMRI e sua progressão da forma seca para a forma exsudativa.
- Estabelecer quais dados de qualidade de vida são mais relevantes para a população latino-americana portadora de DMRI.
- Aumentar a participação dos latinoamericanos em estudos clínicos.

Referências

1. World Health Organization (WHO). Vision 2010: The Right to Sight. Geneva, Switzerland: WHO. 2007.
2. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(27):2805-16.
3. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S, for the ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(14):1432-44.
4. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY, for the MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(14):1419-31.
5. CATT Research Group. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GL. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(20):1897-908.
- 5a. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) Alert 004-09. Ophthalmic use of Avastin® (bevacizumab) poses a risk to patients' health. Bogota, Colombia: INVIMA; May 12, 2009.
6. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves Eylea for eye disorder in older people. Silver Spring, MD: FDA; Nov. 18, 2011.
7. Rodríguez FJ, Posso H, Abdala C, Vergara O, Varón C. Prevalencia y factores de riesgo en degeneración macular relacionada con la edad en Colombia. *Revista SCO*. 2009;42(2):117-27.
8. Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, Mitchell P, Zlateva G, Buggage R, Fahrback K, Probst C, Sledge I. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2008;115(1):116-26.
9. Seddon JM, Reynolds R, Yu Y, Daly MJ, Rosner B. Risk models for progression to advanced age-related macular degeneration using demographic, environmental, genetic, and ocular factors. *Ophthalmology*. 2011;118(11):2203-11.
10. Age-related Eye Disease Study Research Group (AREDS). A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Archives of Ophthalmology*. 2001;119(10):1417-36.
11. Zweifel SA, Imamura Y, Spaide TC, Fujiwara T, Spaide RF. Prevalence and significance of subretinal drusenoid deposits (reticular pseudodrusen) in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2010;117(9):1775-81.
12. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW, and Esquiabro M. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2009;148(1):43-58.
13. Nguyen Q et al. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52:E-abstract 3073.
14. Schmidt-Erfurth U, et al. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52:E-abstract 1650.

15. Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ, Chen SJ, Jonas JB, Wang JJ, Mitchell P, Wong TY. The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2010;117(5):921-7.
16. Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology*. 2004;122:598-614.
17. Holekamp NM, Bouck N, Volpert O. Pigment epithelium-derived factor is deficient in the vitreous of patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology*. 2002;134(2):220-7.
18. Jayakrishna Ambati, Akshay Anand, Stefan Fernandez, Eiji Sakurai, Bert C Lynn, William A Kuziel, Barrett J Rollins & Balamurali K Ambati. An animal model of age-related macular degeneration in senescent Ccl-2- or Ccr-2-deficient mice. *Nature Medicine*. 2003;9(11):1390-97.
19. D'Amico DJ, and the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) Clinical Trial Group. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION): second year efficacy data. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005;46:E-Abstract 2309.
20. Folk JC, Stone EM. Ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*. 2011;363(17):1648-55.
- 20a. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, Pyles EA, Yancopoulos GD, Stahl N, Wiegand SJ. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012; Feb. 3 [Epub ahead of print].
21. Eylea [package insert]. Tarrytown, NY: Regeneron Pharmaceuticals; 2011.
22. Oxman D, Lavis JN, Lewin S, Frethelm A. SUPPORT tools for evidence-informed health policymaking (STP) 1: what is evidence-informed policymaking? *Health Research Policy and Systems*. 2009;7(Suppl 1):S1.
23. Center for Strategic and International Studies (CSIS). *Latin America's Aging Challenge*. Washington, D.C.: CSIS. 2009.
24. The VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis. *Retina*. 2005;25:815-27.
25. Tan JSL, Mitchell P, Kifley A, Flood V, Smith W, Wang JJ. Smoking and the long-term incidence of age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology*. 2007;125(8):1089-95.
26. Ma L, Dou HL, Wu YQ, Huang YM, Huang YB, Xu XR, Zou ZY, Lin XM. Lutein and zeaxanthin intake and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Nutrition*. 2012;107(3):350-9.
27. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, Henning AK, SanGiovanni JP, Mane SM, Mayne ST, Bracken MB, Ferris FL, Ott J, Barnstable C, Hoh J. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308(5720):385-9.
28. Seddon JM, Cote J, Page WF, Aggen SH, Neale MC. The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *Archives of Ophthalmology*. 2005;123(3):321-7.
29. Zlateva GP, Javitt JC, Shah SN, Zhou Z, Murphy JG. Comparison of comorbid conditions between neovascular age-related macular degeneration patients and a control cohort in the medicare population. *Retina*. 2007;27(9):1292-9.

Agradecimentos

Participantes do Encontro

Ana Mercedes Laverde, MD
Centro de Rehabilitación para Adultos Ciegos
Bogotá, Colômbia

Beatriz de Lichtenberger
Bogotá, Colômbia

Egon de Lichtengerger, MD
Bogotá, Colômbia

Juan Manuel Lozano, MD
Florida International University
Miami, Florida, USA

Perla Catherine Mayo
Baston Verde
Buenos Aires, Argentina

Fernando Penha, MD
Federal University of São Paulo
São Paulo, Brazil

Rosane Resende, MD
Retina Brasil
São Paulo, Brazil

Jose Antonio Roca Fernandez, MD
Instituto de Ojos Primavera
Lima, Peru

Francisco J. Rodriguez, MD
Fundación Oftalmológica Nacional
Bogotá, Colômbia

Maria Julia da Silva Araujo
Retina Brasil
São Paulo, Brazil

Patricio Schlottmann, MD
Organización Médica de Investigación
Buenos Aires, Argentina

Lihteh Wu, MD
Instituto de Cirugia Ocular
San José, Costa Rica

Other Contributors

Susan Perry
Michelle Sylvanowicz
The Angiogenesis Foundation
Cambridge, Massachusetts, USA

Melissa Gomez
Silvina Szelpski
Edelman Latin America
Miami, Florida, USA

Este relatório foi possível graças ao suporte da Edelman Miami Latin America e da Bayer Healthcare Pharmaceuticals.



One Broadway, 14th Floor, Cambridge, Massachusetts 02142 USA
617.401.2779 amdreport@angio.org