

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

Mariana Chedid Jensen Cunha

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO:

COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA E EFEITOS COLATERAIS DE MEDICAÇÕES
ANTI-GLAUCOMATOSAS GENÉRICAS *VERSUS* FÁRMACOS DE
REFERÊNCIA

CURITIBA

2019

Mariana Chedid Jensen Cunha

COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA E EFEITOS COLATERAIS DE MEDICAÇÕES
ANTI-GLAUCOMATOSAS GENÉRICAS *VERSUS* FÁRMACOS DE
REFERÊNCIA

Artigo apresentado como requisito parcial à conclusão do Curso de Residência Médica/Especialização pelo **Conselho Brasileiro de Oftalmologia**, do Setor de Oftalmologia, da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Heloísa Abil Russ Giacometti

CURITIBA

2019

COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA E EFEITOS COLATERAIS DE MEDICAÇÕES
ANTI-GLAUCOMATOSAS GENÉRICAS *VERSUS* FÁRMACOS DE
REFERÊNCIA

Mariana Chedid Jensen Cunha

RESUMO

O glaucoma, caracterizado por uma neuropatia óptica progressiva, tem sua frequência e incidência aumentada nos últimos 5 anos decorrente da crescente longevidade da população. A pressão intraocular (PIO) é uma grande variável na progressão de glaucoma e considerada o principal fator de risco para seu desenvolvimento. Devido à variação da redução pressórica ocular entre as diferentes drogas e ao crescente número de efeitos colaterais locais referidos pelos pacientes, propõe-se um estudo prospectivo para avaliar os efeitos das medicações anti-glaucomatosas genéricas *versus* medicação referência e seus efeitos colaterais.

Palavras-chave: glaucoma, doença de superfície ocular, efeitos colaterais

1. INTRODUÇÃO

O glaucoma, doença neurodegenerativa de etiologia multifatorial compreende inúmeras afecções oculares que têm como características em comum a lesão progressiva do nervo óptico. Esta lesão por sua vez leva ao afinamento progressivo da rima nervosa e aumento da relação escavação/disco. Doença ocular crônica, assintomática que possui lesão direta nas células ganglionares da retina (CGR) mais especificamente seus axônios (fibras nervosas que originam o nervo óptico). A PIO é uma grande variável na progressão do glaucoma e considerada o principal fator de risco para seu desenvolvimento, ainda que possamos controlá-la com terapia clínica ou cirúrgica com intuito de diminuir dos níveis pressóricos oculares. O objetivo principal da diminuição da PIO é minimizar ou prevenir a progressão de dano glaucomatoso ao nervo óptico, embora não seja o único fator de risco para seu desenvolvimento. Existem outros fatores que contribuem na fisiopatologia da lesão das fibras nervosas, como isquemia e hipóxia, proliferação de células gliais, alteração da perfusão ocular, neuroregulação, alterações da pressão líquórica, liberação de citocinas inflamatórias entre outros. O glaucoma por sua vez pode ser classificado de acordo com a etiologia, aspecto anatômico do ângulo camerular ou pela sua evolução clínica.

Sabe-se que o pilar primordial do glaucoma é baseado em retardar ou parar a progressão da doença de tal forma que a mesma não comprometa a qualidade de visão do paciente. O tratamento tópico prolongado causa alterações de superfície ocular, o que dificulta a obediência ao tratamento proposto pelo desconforto causado. As alterações de superfície ocular também podem reduzir a penetração do medicamento, diminuindo a eficácia terapêutica.

- **HIPÓTESE:**

Os colírios anti-glaucomatosos acarretam efeitos hipotensores e efeitos colaterais diferentes entre as medicações referência e genérica/similar. Os pacientes com glaucoma possuem alteração da qualidade de vida e elevados níveis de depressão e ansiedade.

- **OBJETIVO PRIMÁRIO:**

Comparar eficácia e efeitos colaterais de medicações anti-glaucomatosas genéricas *versus* referência e avaliar seus efeitos hipotensores e na superfície ocular.

- **OBJETIVO SECUNDÁRIO:**

Avaliação de custo de tratamento *versus* efetividade, além da adesão ao tratamento.

2. METODOLOGIA

Será realizado um estudo prospectivo em 21 pacientes do ambulatório de oftalmologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – Curitiba/PR, com idade entre 18 anos a 70 anos e com glaucoma primário de ângulo aberto e/ou hipertensão ocular em acompanhamento no serviço de glaucoma da UFPR em tratamento prévio com monoterapia. Será realizado exame oftalmológico com medida da acuidade visual pela tabela de *Snellen*, refração subjetiva, exame biomicroscópico do segmento anterior em lâmpada de fenda (avaliando quebra do filme lacrimal – BUT (*break up time*), teste de *Schirmer*, coloração vital (teste de lissamina e teste de fluoresceína) utilizando escala de *Bjervaldt*, avaliação de meibomite, tonometria com tonômetro de *Goldmann* e avaliação do segmento posterior com lente indireta de 90 dioptrias (modelo *Volk – Digital Wide Field*). Realizaremos teste de sobrecarga hídrica (TSH) no momento da inclusão e 30 dias após o tratamento. Serão aplicados 3 questionários sobre qualidade de vida, ansiedade e depressão validados pela Associação Brasileira de Psiquiatria. **(Apêndice A e B)**. Todos os pacientes/responsáveis serão orientados sobre o estudo e assinarão o termo de consentimento informado. O estudo será cadastrado na *Plataforma Brasil* sob avaliação do comitê de ética da Universidade Federal do Paraná.

- **CRITÉRIO DE INCLUSÃO:**

Pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto e/ou hipertensão ocular, idade entre 18 anos a 70 anos e em tratamento prévio com monoterapia hipotensora tópica.

- **CRITÉRIO DE EXCLUSÃO:**

Serão excluídos os pacientes em uso de múltiplas drogas hipotensoras, pacientes submetidos a cirurgia de segmento anterior nos últimos 6 meses (cirurgias corneanas, glaucomatosas e transplantes), que possuem comorbidades sistêmicas que alterem superfície ocular (*p.e.*: Síndrome de *Sjogren*, doenças autoimunes, doenças que dificultam o fechamento correto das pálpebras), paciente com glaucoma de ângulo fechado e pacientes com glaucomas secundários (inflamatórios, uveícticos, pós-traumáticos, glaucoma neovascular).

- **RISCOS:**

O risco está associado ao uso dos colírios antiglaucomatosos e seus possíveis efeitos colaterais. Porém os pacientes já estarão.

- **BENEFÍCIOS:**

Comparando-se a eficácia e efeitos colaterais induzidos pelos colírios genéricos e referência, será possível utilizá-los no controle da progressão do glaucoma. Avaliar qualidade de vida, prevalência de ansiedade e depressão.

- **METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS:**

Os resultados serão expressos como média e desvio \pm padrão (SD). Os testes oftalmológicos serão avaliados em cada fármaco comparando valores pré e pós-tratamento (média \pm desvio padrão), usando *t-testes* com um nível de significância de 5%. *One-way ANOVA* com nível de significância de 5% será utilizada para comparar variáveis, contínuas. Se nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada, os dados foram analisados utilizando comparações *post hoc* com

teste de *Tukey-Kramer* (Statview V; SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA). As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $P < 0,05$.

- **DESFECHO PRIMÁRIO:**

Espera-se comparar a eficácia dos colírios anti-glaucosomatosos genéricos *versus* referência e avaliar seus efeitos colaterais associados. Avaliar qualidade de vida, prevalência de ansiedade e depressão.

- **DESFECHO SECUNDÁRIO:**

Custo do tratamento do glaucoma e aderência ao tratamento.

- **TAMANHO DA AMOSTRA NO BRASIL:**

Selecionados 21 pacientes compostos nos critérios de inclusão.

- **DATA DO PRIMEIRO RECRUTAMENTO:**

Início da coleta de dados: 19/09/2018.

- **DESENHO DO ESTUDO:**

Serão incluídos pacientes tratados previamente com colírios anti-glaucosomatosos, iniciarão o tratamento com a medicação referência, sendo avaliados. Após esta avaliação inicial, haverá troca do fármaco referência para o similar/genérico e nova avaliação posterior.

3. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

BUT PRÉ	OD: 6,42	OE: 6,26
BUT PÓS	OD: 9,15	OE: 9,0
LISSAMINA PRÉ	OD: 1,895	OE: 1,368
LISSAMINA PÓS	OD: 0,473	OE: 0,368
SCHIRMER PRÉ	OD: 5,78	OE: 6,94
SCHIRMER PÓS	OD: 7,78	OE: 7,0

PIO PRÉ	OD: 11,55	OE: 11,0
PIO PÓS	OD: 11,55	OE: 11,44

BUT: $P < 0,01$

LISSAMINA: $P < 0,05$

Até o presente momento da pesquisa observamos que o teste da lissamina verde e o teste do BUT tiveram melhora dos parâmetros com significância estatística. Os demais parâmetros avaliados (PIO e teste de Schirmer) não tiveram alterações

Como conclusão, podemos até o momento concluir que a troca de droga genérica pela droga referência melhorou os parâmetros de superfície ocular sem redução da sua eficácia. A melhora dos sintomas de DSO (doença de superfície ocular) podem levar ao aumento da aderência ao tratamento e reduzir taxas de cegueira.

Em termos de saúde pública, as drogas genéricas controlam a PIO e conseguem evitar a cegueira em grande número de pacientes.

Ressaltamos que todavia estamos dando continuidade da pesquisa na qual dados informados neste trabalho serão alterados posteriormente.

REFERÊNCIAS

1. Narayanaswamy A, Neog A, Baskaran M, George R, Lingam V, Desai C, Rajadhyaksha V. *A randomized, crossover, open label pilot study to evaluate the efficacy and safety of Xalatan in comparison with generic Latanoprost (Latoprost) in subjects with primary open angle glaucoma or ocular hypertension*. Indian J Ophthalmol. 2007.
2. Golan S, Rosenfeld E, Shemesh G, Kurtz S. *Original and generic latanoprost for the treatment of glaucoma and ocular hypertension: are they really the same* Clin. Exp Pharmacol Physiol. 2015.
3. DuBiner HB, Mroz M, Shapiro AM, Dirks MS; Brimonidine vs. Latanoprost Study Group. *A comparison of the efficacy and tolerability of brimonidine and latanoprost in adults with open-angle glaucoma or ocular hypertension: a three-month, multicenter, randomized, double-masked, parallel-group trial*.
4. Eveleth D, Starita C, Tressler C. *A 4-week, dose-ranging study comparing the efficacy, safety and tolerability of latanoprost 75, 100 and 125 µg/mL tomlatanoprost 50 µg/mL (xalatan) in the treatment of primary open-angle glaucoma and ocular hypertension*. BMC Ophthalmol.
5. Allaire C, Dietrich A, Allmeier H, Grundmane I, Mazur-Piotrowska G, Neshev P, Kahle G. *Latanoprost 0.005% test formulation is as effective as Xalatan® in patients with ocular hypertension and primary open-angle glaucoma*. Eur J Ophthalmol.
6. Simmons ST, Samuelson TW. *Comparison of brimonidine with latanoprost in the adjunctive treatment of glaucoma*. ALPHAGAN/XALATAN Study Group.
7. Digiuni M, Manni G, Vetrugno M, Uva M, Milano G, Orzalesi N, Fogagnolo P, Centofanti M, Campos E, Rossetti L. *An evaluation of therapeutic noninferiority of 0.005% latanoprost ophthalmic solution and xalatan in patients with glaucoma or ocular hypertension*. J Glaucoma.
8. Rouland JF, Traverso CE, Stalmans I, Fekih LE, Delval L, Renault D, Baudouin C; T2345 Study Group. *Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eyedrops, compared with BAK-preserved latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma*. Br J Ophthalmol.
9. Egan P, Harris A, Siesky B, Abrams-Tobe L, Gerber AL, Park J, Holland S, Kim NJ, Januleviciene I. *Comparison of intraocular pressure in glaucoma subjects treated with Xalatan versus generic latanoprost*. Acta Ophthalmol.
10. Queen JH, Feldman RM, Lee DA. *Variation in Number of Doses, Bottle Volume, and Calculated Yearly Cost of Generic and Branded Latanoprost for Glaucoma*. Am J Ophthalmol.
11. Angmo D, Wadhvani M, Velpandian T, Kotnal A, Sihota R, Dada T. *Evaluation of physical properties and dose equivalency of generic versus branded latanoprost formulations*. Int Ophthalmol. 2016 Jun 22.

APÊNDICE A – QUESTIONÁRIOS PARA DOENÇA DE SUPERFCIE OCULAR

FICHA DSO – GLAUCOMA

PRIMEIRA CONSULTA

Data: _____

Nome: _____ Registro HC: _____

Natural de: _____ Idade: _____ Sexo: () F () M Casado () Solteiro ()

COLÍRIO EM USO: _____

- **MC + TSH:**

OD: ___ TSH ___ ___ ___

OE: ___ TSH ___ ___ ___

- **AV ___ C:**

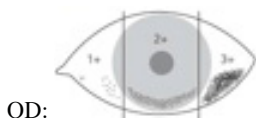
OD: ___ OE: ___

- **TESTE DE SCHIRMER:**

OD: () Acima de 10mm () Entre 5 – 10mm () Abaixo de 5mm

OE: () Acima de 10mm () Entre 5 – 10mm () Abaixo de 5mm

- **TESTE DE LISSAMINA (Score de Bjervaldt):**



- ❖ **BIOMICROSCOPIA:**

- **DOENÇA DA GLÂNDULA:** OD () OE () - (S: Sim ou N: Não) **BUT:** OD: _____ OE: _____

- **FLUORESCÉINA:** OD: _____ OE: _____

- **MEEC:** OD: _____ OE: _____

- **PAQUIMETRIA:** OD: _____ OE: _____

- **FUNDO DE OLHO COM LENTE DE 90 DIOPTRIAS – VOLK:** OD: _____ OE: _____

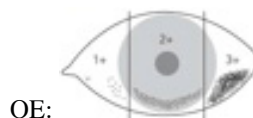
CONSULTA RETORNO:

- **COLÍRIO EM USO:** _____
- **TESTE DE SCHIRMER:**

OD: () Acima de 10mm () Entre 5 – 10mm () Abaixo de 5mm

OE: () Acima de 10mm () Entre 5 – 10mm () Abaixo de 5mm

- **TESTE DE LISSAMINA (Score de Bjervaldt):**



- ❖ **BIOMICROSCOPIA:**

- **DOENÇA DA GLÂNDULA:**

OD () OE () - (S: Sim ou N: Não)

BUT: OD: _____ OE: _____

- **FLUORESCÊNCIA:**

OD: _____ OE: _____

- **MC + TSH:**

OD: ___ TSH _____

OE: ___ TSH _____

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIOS DE QUALIDADE DE VIDA

1. WHOQOL – Abreviado – Versão em português

Instruções:

Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. **Por favor responda a todas as questões.** Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada. Esta, muitas vezes, poderá ser sua primeira escolha.

Por favor, tenha em mente seus valores, aspirações, prazeres e preocupações. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida, tomando como referência as **duas últimas semanas**. Por exemplo, pensando nas últimas duas semanas, uma questão poderia ser:

	nada	Muito pouco	médio	muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número que melhor corresponde ao quanto você recebe dos outros o apoio de que necessita nestas últimas duas semanas. Portanto, você deve circular o número 4 se você recebeu "muito" apoio como abaixo.

	nada	Muito pouco	médio	muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número 1 se você não recebeu "nada" de apoio. **Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número e lhe parece a melhor resposta:**

		muito ruim	Ruim	nem ruim nem boa	boa	muito boa
1	Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5
		muito insatisfeito	Insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
2	Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre **o quanto** você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
3	Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
4	O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?	1	2	3	4	5
5	O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6	Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
7	O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5
8	Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
9	Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão completamente** você tem sentido ou é capaz de fazer

certas coisas nestas últimas duas semanas.						
		nada	um pouco	médio	muito	completamente
10	Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
11	Você é capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5
12	Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5
13	Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
14	Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão bem ou satisfeito** você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.

		muito ruim	ruim	nem ruim nem bom	bom	muito bom
15	Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5
		muito insatisfeito	Insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	Muito satisfeito
16	Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
17	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19	Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5

20	Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
21	Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
22	Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5
23	Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
24	Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25	Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5

As questões seguintes referem-se a **com que frequência** você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.

		nunca	Algumas vezes	freqüentemente	muito freqüentemente	sempre
26	Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário?

.....
 Quanto tempo você levou para preencher este questionário?

.....

2. GAD-7:

GAD-7				
Over the last 2 weeks, how often have you been bothered by the following problems?	Not at all	Several days	More than half the days	Nearly every day
1. Feeling nervous, anxious or on edge	0	1	2	3
2. Not being able to stop or control worrying	0	1	2	3
3. Worrying too much about different things	0	1	2	3
4. Trouble relaxing	0	1	2	3
5. Being so restless that it is hard to sit still	0	1	2	3
6. Becoming easily annoyed or irritable	0	1	2	3
7. Feeling afraid as if something awful might happen	0	1	2	3

Total Score — = Add Columns — + — + —

If you checked off any problems, how difficult have these problems made it for you to do your work, take care of things at home, or get along with other people?

Not difficult at all	Somewhat difficult	Very difficult	Extremely difficult
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. PHO-9:

PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE -9				
Over the last 2 weeks, how often have you been bothered by any of the following problems?	Not at all	Several days	More than half the days	Nearly every day
1. Little interest or pleasure in doing things	0	1	2	3
2. Feeling down, depressed, or hopeless	0	1	2	3
3. Trouble falling or staying asleep, or sleeping too much	0	1	2	3
4. Feeling tired or having little energy	0	1	2	3
5. Poor appetite or overeating	0	1	2	3
6. Feeling bad about yourself — or that you are a failure or have let yourself or your family down	0	1	2	3
7. Trouble concentrating on things, such as reading the newspaper or watching television	0	1	2	3
8. Moving or speaking so slowly that other people could have noticed? Or the opposite — being so fidgety or restless that you have been moving around a lot more than usual	0	1	2	3
9. Thoughts that you would be better off dead or of hurting yourself in some way	0	1	2	3
<p><i>FOR OFFICE CODING</i></p> <p>0 + _____ + _____ + _____</p> <p>=Total Score: _____</p>				
<p>If you checked off <u>any</u> problems, how <u>difficult</u> have these problems made it for you to do your work, take care of things at home, or get along with other people?</p> <p> Not difficult at all <input type="checkbox"/> Somewhat difficult <input type="checkbox"/> Very difficult <input type="checkbox"/> Extremely difficult <input type="checkbox"/> </p>				
Copyright © 2010 Pfizer, Inc. All rights reserved.				

