



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

Ananda Lini Vieira da Rocha

Do colírio de soro autólogo à experiência de negócio

**Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em
Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica)**

Orientador(a): Prof. Dr. Elenice Deffune

Botucatu

2022

Ananda Lini Vieira da Rocha

Do colírio de soro autólogo à experiência de negócio

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em
Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica).

Orientadora: Prof^a Dr^a: Elenice Deffune

Botucatu
2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Rocha, Ananda Lini Vieira da.

Do colírio de soro autólogo à experiência de negócio /
Ananda Lini Vieira da Rocha. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Elenice Deffune

Capes: 21102007

1. Difusão de inovações. 2. Lubrificantes oftálmicos.
3. Soro. 4. Síndrome do olho seco.

Palavras-chave: Difusão de inovações; Lubrificantes
Oftálmicos; Soro autólogo de uso ocular; Síndrome do olho
seco.

Ananda Lini Vieira da Rocha

DO COLÍRIO DE SORO AUTÓLOGO À EXPERIÊNCIA DE NEGÓCIO

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Pesquisa e desenvolvimento (Biotecnologia Médica).

Orientador: Prof(a). Dr(a) Elenice Deffune

Comissão examinadora

Prof(a). Dr(a) Juliane de Campos Inácio
UNIFIO

Prof(a). Dr(a). Helga Caputo Nunes Holzhausen
UNICAMP

Prof(a). Dr(a) Elenice Deffune
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”

Botucatu, _____ de _____ de 2022

Dedicatória

A Deus, criador de todas as coisas e luz que guia minha vida.

Aos meus pais, Dorberto e Rozana, que constituem a base que me fortalece, me sustenta e me encoraja a seguir em frente.

As minhas irmãs, Maria de Fátima e Maria Regina, que sempre estiveram e sempre estarão comigo.

Agradecimentos

*A querida orientadora **Dr^a Elenice Deffune**, que me inspira e que me ensina diariamente não apenas o caminho da ciência, mas, do amor, do respeito, dignidade e ética. Deixo meu muito obrigada a essa mulher forte e de garra, que nos mostra o quão importante é aprender e fazer bem feito. Aprendi com a senhora que sucesso não é número, não é o destaque, a fama... O maior sucesso que um ser humano pode ter é nunca parar de fazer o bem, mesmo que você não seja visto, mesmo que você não seja percebido, e que se não desistir, uma hora chegará à colheita. Obrigada Dr^a Elenice por tudo o que a senhora fez por mim, até aqui.*

*A minha **família**, mãe, pai, Fátima, Leandro, Matheus, Regina, Júlio, Rafael e Sofia, que sempre estiveram comigo me dando todo o suporte, carinho e amor necessários para que eu pudesse seguir em frente.*

*A **Crop® Biotecnologia** que proporcionou todos os meios possíveis para que este trabalho fosse realizado e estendo este agradecimento à equipe incrível desta startup... Portanto, muito obrigada, Rafael, Heloysa, Maria Paula, Alessandra, Íris e Yasmin.*

*Ao **Aruã Prudenciatti e Lucas Ribeiro**, responsáveis legais da Crop® Biotecnologia que concordaram com o projeto e que além de grandes profissionais, são amigos e seres cheios de conhecimento e luz.*

*Ao **Dr Álvaro Shiguematsu**, pelo apoio e parceria de longa data com o laboratório BioCel e que dispõe sempre com seu conhecimento a contribuir.*

*A **Prof^a Valéria Sandrim** que em sua tamanha paciência sempre esteve à disposição para novas possibilidades, novas ideias, novos projetos e que me permitiu usar parte do tempo de treinamento em seu laboratório para que pudesse realizar as atividades relacionadas ao colírio de soro autólogo. Muito obrigada professora, de todo coração.*

*A **equipe do Laboratório da Prof^a Valéria Sandrim**, que trilhou comigo e vivenciou cada momento árduo, cada boa notícia, cada lágrima, cada riso... Thainá, Mariana, Priscila, Luísa, Carol, Sarah, gostaria de expressar a imensa gratidão que sinto por vocês.*

*A **equipe do Laboratório BioCel**, Pâmela, Juliana, Carolina, Pedro, Giulia, Isabele, William, Aruã, Suelen, Ondina, Ednelson, Ana Paula, que sempre estiveram de coração aberto a me ajudar no que fosse necessário. Eu amo muito, todos vocês e muito obrigada por tudo e por cada momento.*

*As **minhas irmãs de vida**, Maria Paula, Heloysa, Luísa, Pâmela e Francine. Eu não consigo colocar em palavras o quanto sou grata a vocês por sempre estarem presentes, me apoiando, me ouvindo, me aconselhando, me animando... Obrigada pela paciência de cada uma, eu amo muito vocês!*

*A **Janisse Pena Bispo**, por toda paciência, todos os esclarecimentos, apoio e toda disposição.*

LISTA DE SIGLAS

SOS – Síndrome do Olho Seco

TFOS - *Tear Film and Ocular Surface Society*

DEWS - *Dry Eye Workshop*

CoSA – Colírio de Soro Autólogo

CFM – Conselho Federal de Medicina

DEVH - Doença do enxerto *versus* hospedeiro

EGF - Fator de crescimento epidérmico

TGF - Fator de crescimento transformante

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estado de São Paulo segundo Departamentos de Saúde

Figura 2 - Fluxograma das Atividades para Produção de CoSA

Figura 3 – Fluxograma do registro de reclamações

Figura 4 – Fluxograma das cinco etapas do projeto de produção de CoSA

Figura 5 – Mapeamento das Clínicas/serviços/Profissionais da área de Oftalmologia em Botucatu e macrorregião

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Representação do tempo de atuação em oftalmologia

Gráfico 2 – Subespecialidades em oftalmologia

Gráfico 3 – Local de atuação dos médicos oftalmologistas

Gráfico 4 – Número de pacientes atendidos por semana

Gráfico 5 – Percentual de pacientes com SOS de moderado a grave

Gráfico 6 – Recomendação de CoSA em casos moderados leves e graves de SOS

Gráfico 7 – Experiência com CoSA no tratamento de SOS

Gráfico 8 - Dificuldades em disponibilizar o tratamento com CoSA

Gráfico 9 – Melhora de sintomas após uso de CoSA

Gráfico 10 – Inconvenientes relacionados ao CoSA

Gráfico 11 – Avaliação do CoSA pelos Médicos Oftalmologistas

Gráfico 12 – Classificação do CoSA pelos pacientes

Gráfico 13 – Avaliação em atribuição de nota do CoSA pelos pacientes

SUMÁRIO

1. Introdução.....	13
1.1 Motivação	14
1.2 Proposta de produto	15
2. Justificativa.....	15
3. Objetivo Geral.....	16
4. Objetivos Específicos	16
5. Material e Métodos.....	16
5.1 Estudo de mercado para o fornecimento da tecnologia	16
5.1.1 Potencial comercial do serviço	17
5.2 Mapeamento das clínicas oftalmológicas da Diretoria Regional de Saúde (DIR) VI, Bauru-Botucatu e prospecção de pacientes	17
5.3 Aspectos regulatórios junto da ANVISA.....	19
5.4 Credenciamento de Serviços de Coleta, separação do soro e envio para produção.....	19
5.5 Produção do CoSA, controle de qualidade, envio e rastreamento do produto	20
5.6 Controle de qualidade	22
5.7 Pesquisa de satisfação	23
5.8 Serviço de atendimento ao cliente	23
6. Resultados e discussão	24
7. Conclusão	39
8. Referências	39

Resumo

A Síndrome do Olho Seco (SOS) é uma doença multifatorial das lágrimas e da superfície ocular que resulta em desconforto, distúrbios visuais e instabilidade do filme lacrimal e afeta principalmente adultos com mais de 50 anos e mulheres. É uma doença que pode ter grande impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes. A abordagem terapêutica com soro autólogo tem sido preconizada desde 1986 com prós e contras na literatura. Este trabalho tem como objetivo realizar estudo de logística de implantação de negócio e viabilização de produto para a produção de alta qualidade de CoSA em *startup* já estabelecida. Este projeto foi aprovado pelo comitê de Ética e Pesquisa via Plataforma Brasil CAAE 518.559.21.7.0000.5411 com anuência de todas as partes envolvidas. As etapas de validação de mercado do CoSA foram realizadas em parceria com a Crop® Biotecnologia uma *startup* brasileira, que atua em projetos com o Laboratório de Biotecnologia Aplicada/Biologia Molecular e Biologia Celular, sediada em Botucatu-SP. A Crop® contribuiu no mapeamento mercadológico para implantação de Mínimo Produto Viável (MVP) já validado por pesquisa científica, produtos com atividade biológica para a saúde humana. Resultados - Foram identificados 177 serviços/clínicas/consultórios de oftalmologia na região de Botucatu. Deste total de clínicas, em 83 (47%) delas foram realizadas visitas *online*, para outras 7 (4%) as visitas foram presenciais. 9 (5%) visitas estão programadas para serem realizadas e outras 38 (21,5%) são consideradas em prospecção. Para treze serviços, o contato foi descontinuado por falta de resposta (7,3%). Das 90 clínicas/profissionais que foram entrevistados, 27 estabeleceram contrato para futura prestação de serviços, correspondendo a 30% dos visitados e 15,2% do total de clínicas. Foram incluídos 10 pacientes, sendo 5 deles do sistema público e outros 5, arcados pela empresa, como futuros clientes. Para a execução plena da proposta futura, foi realizado credenciamento de Laboratório para Coleta das amostras. O protocolo de produção do CoSA em execução desde 2007, sendo produzidos 120 frascos de 10mL de CoSA/mês para os 10 pacientes. Todos os lotes foram aprovados no Controle de Qualidade. Foram registradas apenas duas observações/queixa, uma não foi justificada e o tratamento foi mantido e outra, na qual houve suspensão do tratamento.

Palavras- chave: Soro autólogo de uso ocular, Síndrome do olho seco, Difusão de Inovações, Lubrificantes Oftálmicos.

ABSTRACT

Dry Eye Syndrome is a multifactorial disease of the tears and the ocular surface that results in discomfort, visual disturbances and tear film instability, it mainly affects adults over 50 years of age and women. It is a disease that can have a major negative impact on patients' quality of life. The therapeutic approach with autologous serum has been advocated since 1986 with pros and cons in the literature. This work aims to carry out a study of business implementation logistics and product feasibility for the high-quality production of CoSA in an already established startup. This project was approved by the Research Ethics Committee via Plataforma Brasil CAAE 518.559.21.7.0000.5411 with the consent of all parties involved. The CoSA market validation steps were carried out in partnership with Crop® Biotecnologia, a Brazilian startup that works on projects with the Laboratory of Applied Biotechnology/Molecular Biology and Cell Biology, based in Botucatu-SP. Crop® contributed to the market mapping for the implementation of Minimum Viable Product (MVP) already validated by scientific research, products with biological activity for human health. Results - 177 ophthalmology services/clinics/offices were identified in the Botucatu region. Of this total of clinics, in 83 (47%) of them online visits were carried out, for another 7 (4%) the visits were in person. 9 (5%) visits are scheduled to take place and 38 (21.5%) are considered prospecting. For thirteen services, the contact was discontinued due to lack of response (7.3%). Of the 90 clinics/professionals who were interviewed, 27 established a contract for future provision of services, corresponding to 30% of those visited and 15.2% of the total number of clinics. 10 patients were included, 5 of them from the public system and another 5, financed by the company, as future customers. For the full implementation of the future proposal, accreditation of the Laboratory for Sample Collection was carried out. The CoSA production protocol has been running since 2007, with 120 bottles of 10mL of CoSA/month being produced for 10 patients. All batches were approved in Quality Control. Only two observations/complaints were recorded, one was not justified and the treatment was maintained and the other was suspended.

Keywords: Autologous eye serum, Dry eye syndrome, Diffusion of Innovations, Ophthalmic Lubricants.

1. Introdução

A Síndrome do Olho Seco (SOS) foi reconhecida em 2007 após relatório do *Tear Film and Ocular Surface Society (TFOS) Dry Eye Workshop (DEWS)* como uma doença complexa e multifatorial da superfície ocular que resulta em desconforto, distúrbios visuais e instabilidade do filme lacrimal (1). O acometimento causa impacto na qualidade de vida e caracteriza-se como uma das principais causas de consulta ao oftalmologista (2,3). Trata-se de uma desordem crescente de acordo com a idade, mas, a doença é particularmente mais prevalente entre as mulheres do que homens (4).

A SOS é uma problemática que pode atingir entre 5-50% da população mundial, sendo nos Estados Unidos estimativa de 25 milhões de pessoas afetadas pela síndrome (5). No Brasil, a prevalência de olho seco para a população da região sudeste é de 11,3%, sendo 8,8% com diagnóstico prévio e 4,4% de casos com sintomas graves, mas, o percentual mais alto concentra-se na região nordeste, onde 18,2% da população é afetada com SOS (6).

O olho seco é acompanhado da condição de hiperosmolaridade e inflamação da superfície ocular, podendo resultar em dano irreversível para o epitélio da córnea, culminando em secreção de fatores inflamatórios e uma perturbação do processo de recuperação ocular (7,8). O olho seco pode ser ainda dividido em duas principais classificações, sendo o olho seco evaporativo e por deficiência aquosa (3,9).

O maior percentual de casos de olho seco é por conta da deficiência da camada lipídica, e, portanto, do tipo evaporativo, onde na maioria dos casos há deficiência da produção lipídica ou alteração na qualidade do lipídio produzido pelas glândulas de meibômio (10).

Atualmente os tratamentos para SOS são direcionados para melhora dos sintomas e tratamentos da doença de base, sendo o recomendado a aplicação de lágrimas artificiais, associado com uso de anti-inflamatórios (11,12). No entanto, em 2017 passou a ser reconhecido pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) (Parecer CFM nº 40/2017) como terapia o colírio de soro autólogo (CoSA)(13).

“O uso terapêutico do colírio de soro autólogo no tratamento de desordens da superfície ocular tem sido cada vez mais empregado pela comunidade oftalmológica de todo o mundo. Portanto, essa terapêutica é reconhecida cientificamente e possui eficácia e segurança comprovadas.”(13)

A generalização do uso do soro autólogo porém, ainda permanece problemática devido a regulamentações e condições de fabricação que necessariamente envolvem centros de transfusão de sangue, o que para muitos limita seu uso na prática, no entanto, após o posicionamento do CFM que remete a coleta e processamento do CoSA à legislação vigente em Hemoterapia, já que se trata de um hemocomponente e que sua produção, para garantir as boas práticas, deve estar dentro dos serviços envolvidos com o ciclo do sangue seguindo o sistema nacional de regulamentação e fiscalização, bem como outras normativas sanitárias relacionadas ao uso de células e produtos celulares para fins terapêuticos. (11,14)

Observa-se que o colírio produzido com soro autólogo é um tratamento eficaz para distúrbios oculares, como anormalidades encontradas no epitélio e olhos secos, além de ser um produto não tóxico para o organismo e de baixo custo. (12,15)

Seu uso foi primeiramente descrito por Fox *et al.* em 1984, que relatou a eficácia do soro autólogo no tratamento de ceratoconjuntivite (16). Em seguida, Tsubota *et al.* (17) descreveu a presença de fatores de crescimento, vitaminas e também demonstraram a eficácia do soro autólogo em síndrome de Sjögren e defeitos epiteliais persistentes, caracterizando o princípio da terapia com CoSA. (18,19)

Em seguida, estudos demonstraram que o soro autólogo é eficaz também para outras condições que afetam a superfície ocular, como por exemplo, ceratite neurotrófica, doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEVH) e síndrome de Stevens-Johnson (20,21).

O soro possui similaridade bioquímica com a lágrima, tendo presente fatores de crescimento, vitaminas e fibronectina, que têm demonstrado um efeito benéfico no crescimento celular e no controle do processo inflamatório(14,22). Vários fatores de crescimento têm mostrado efeitos positivos na cicatrização epitelial, incluindo o fator de crescimento epidérmico (EGF) e o fator de crescimento transformante (TGF-) (2,8,23).

1.1 Motivação

Segundo os dados publicados pelo *World Population Ageing 2019* (24), havia aproximadamente 703 milhões de pessoas com 65 anos ou mais no mundo em 2019, estimando-se um valor crescente da população até 2050, e, portanto, aumentando a projeção de indivíduos afetados por doenças da superfície ocular e caracterizando uma das tendências de mercado de olho seco (24).

A síndrome da disfunção lacrimal, pode ser causada por fatores intrínsecos como a deficiência de função das glândulas lacrimais e perda do componente aquoso da lágrima, bem como por excessiva evaporação provocada por influências extrínsecas (fatores ambientais) como vento e ar condicionado (25). Esta síndrome é considerada um significativo problema público e a prevalência aumenta com a idade, especialmente em mulheres pós-menopausa(22). A SOS está relacionada ainda com doenças autoimunes, como síndrome de Sjögren, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico (26).

Os portadores de SOS acabam recorrendo ao uso de lágrimas artificiais à cada uma ou duas horas. No Brasil, estes produtos podem chegar até R\$7 por mL, resultando em um custo de até R\$420 semanais nos casos de médio à grave caso de SOS para o paciente. Este valor é proibitivo à maioria dos pacientes com SOS no país (27).

1.2 Proposta de produto

Este estudo pretende dar continuidade ao Mínimo Produto Viável (MVP) já pré-estabelecido do CoSA, fornecendo um tratamento custo-efetivo de SOS com prospecção de produção em larga escala para pacientes nos diferentes graus de acometimento, a fim de melhorar a qualidade de vida.

2. Justificativa

O Laboratório de Biotecnologia Aplicada/Biologia Celular – LBA/BioCel, desenvolveu e validou desde 2007 a produção do CoSA para uso em SOS, juntamente com o Dr. Álvaro Isao Shiguematsu. Do início até o momento, houve relevante evolução regulatória no país, sendo que atualmente está disponível uma regulamentação própria da produção de colírio de soro autólogo. Tendo em vista que o MVP já se consolidou, a etapa subsequente caracteriza a organização administrativo-técnico-científica no sentido de disponibilizar a tecnologia para o maior número de pacientes possível, com estratégias de estudo de mercado, logística e acompanhamento dos casos. O CoSA tem o respaldo técnico científico do CFM através do parecer nº 40/2017. A partir de então, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) tem aprovado serviços no país para fornecimento do produto, sendo disponibilizados em 2021 os primeiros colírios como *Soro Tears* (São Paulo) e *Self Tears* (Porto Alegre)(28) (29).

3. Objetivo Geral

Realizar estudo de logística de implantação de negócio e viabilização de produto para a produção de alta qualidade de CoSA em *startup* já estabelecida.

4. Objetivos Específicos

- Realizar estudo de mercado para o fornecimento da tecnologia
- Mapeamento de clínicas oftalmológicas da Região de Botucatu-SP e prospecção de clientes/pacientes
- Aprovação regulatória junto da ANVISA
- Credenciamento de Serviços de Coleta, separação do soro e envio para produção
- Produção do CoSA, controle de qualidade, envio e rastreamento do produto
- Aplicar pesquisa de satisfação com pacientes e oftalmologistas.

5. Material e Métodos

Este projeto foi submetido ao CEP local e teve aprovação em 05/10/2021 sob o CAAE nº 51855921.7.0000.5411. Os resultados obtidos deverão representar uma evolução do portfólio de melhoramento do CoSA para a abordagem da SOS.

5.1 Estudo de mercado para o fornecimento da tecnologia

Todas as etapas de validação de mercado do CoSA foram realizadas em parceria com Crop® Biotecnologia uma *startup* brasileira, que atua em projetos com o Laboratório de Biotecnologia Aplicada/Biologia Molecular e Biologia Celular, possuindo toda a competência científica necessária e a uma velocidade característica de uma *startup*. A Crop® auxiliou no mapeamento mercadológico para implantação de MVP já validado por pesquisa científica, sendo este, produto com atividade biológica para a saúde humana.

O colírio a ser oferecido, possui propriedade ativa mais próxima na necessidade fisiológica para a SOS, comprovado cientificamente.

Os produtos disponíveis atualmente apresentam-se em versões de cremes ou pomadas que também são recomendados dependendo da extensão da inflamação e ainda em versões de soluções oftalmológicas (colírios), que buscam uma maior similaridade e compatibilidade com os pacientes, mas, que ainda assim, possuem em sua composição

substâncias químicas, levando a um risco mais elevado de reações adversas. No Brasil atualmente registra-se os primeiros serviços a implantarem CoSA, principalmente no Rio Grande do Sul e na cidade de São Paulo (UNIFESP), no entanto, nota-se a necessidade de comercialização em diferentes pontos para atender a população como um todo (28)(29). Na cidade de São Paulo, houve a parceria entre o Hemocentro do Hospital São Lucas e o Serviço de Oftalmologia da UNIFESP.

5.1.1 Potencial comercial do serviço

A solução tecnológica em destaque é um produto biologicamente compatível com cada indivíduo (personalizado), que pode ser usado pelo mesmo com confiança. Além disso, o uso de CoSA facilita a jornada do paciente em busca da melhora do quadro clínico, onde em um produto único o resultado tende a ser mais satisfatório quando comparado aos demais produtos mercadológicos.

A legislação brasileira é rigorosa quando se trata da comercialização de produtos envolvendo hemocomponentes ou material biológico proveniente destes de uma forma geral. No entanto, há que se destacar que a produção de soro autólogo para uso ocular que almejamos enquadra-se como um serviço de manufatura realizado a partir do sangue do paciente, isto é, um processo metodológico que visa a transformação do sangue em CoSA.

Segundo estimativa *Mordor Intelligence*, o mercado da SOS tende a ser valorado em USD 6,960 milhões até 2026, correspondendo a uma taxa anual composta de crescimento (CAGR - *Compound Annual Growth Rate*), isto é, uma taxa de retorno necessária de um investimento, de aproximadamente 5,6% (30). Uma revisão realizada pela *Tear Film & Ocular Surface Society* (TFOS), indica que de 20-30% de todos os portadores de SOS enquadra-se em manifestações de média à grave severidade (31). De acordo com o *Fortune Business Insights* há ainda uma tendência de mercado para SOS relacionado ao aumento das iniciativas de P&D, além da procura aos oftalmologistas em razão do envelhecimento (32).

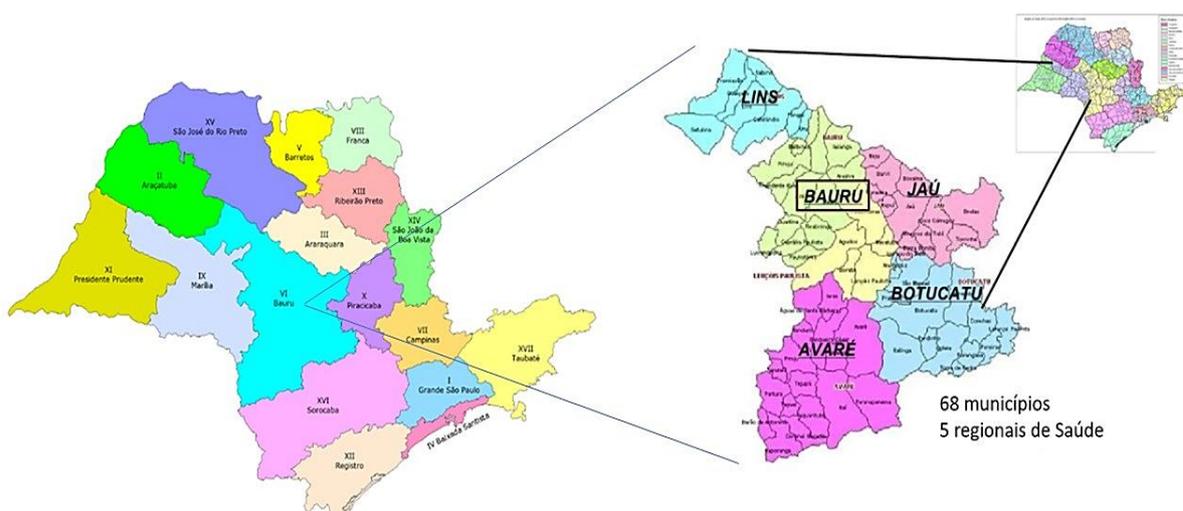
5.2 Mapeamento das clínicas oftalmológicas da Diretoria Regional de Saúde (DIR) VI , Bauru-Botucatu e prospecção de pacientes

Após consulta à Câmara Técnica de Especialistas do Conselho Regional de Medicina foram identificadas as Clínicas Oftalmológicas e ou profissionais da diretoria regional de

saúde DIR VI-Bauru. Esta regional abrange 68 municípios. Foi feito envio de Formulário de Solicitação (carta de intenção) e protocolo de utilização do colírio de soro autólogo com as devidas exigências da análise sorológica para doenças transmissíveis pelo sangue (Hepatites B e C, HIV, HTLVII/II e Chagas pelo oftalmologista). O mapa da região alvo está representado na figura 1.

A DIR-VI com seus 68 municípios tem uma extensão territorial de 30.625Km², tendo município pequenos como Uru com população de 1.142 habitantes e maiores, como Bauru, com 381.706 habitantes. Botucatu tem 149.718 habitantes e a distância de Bauru-São Paulo é de 340Km e de Bauru-Botucatu de 89Km. Os 68 municípios da região estão reorganizados em cinco sub-regionais cujas cidades polo são respectivamente: Lins, Bauru, Jau, Botucatu e Avaré, como pode ser visto na figura 1.

Figura 1 - Estado de São Paulo segundo Departamentos de Saúde



Fonte: Extraído de <http://saude.sp.gov.br/ses/institucional/departamentos-regionais-de-saude/regionais-de-saude> . Página oficial da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo (33)

Foi disponibilizado formulário digital para levantamento da demanda dos oftalmologistas. Uma vez que a clínica/serviço/profissional se manifestou interessado, foi realizada visita de dois tipos em função da pandemia de COVID-19: presencial ou *on line* (*Google meet*). Nesta ocasião expusemos aos oftalmologistas todas as informações necessárias sobre CoSA, para que os mesmos manifestassem seu interesse em futura prestação de serviço.

Diante da manifestação positiva do serviço/clínica/profissional, uma proposta de contrato com a Crop® foi elaborada e submetida para análise (Anexo 1). Nesta proposta

o médico oftalmologista se compromete em conduzir os pacientes indicados para uso do colírio, para a empresa. Isto feito, o paciente entrou em contato com a Crop® que deu início ao procedimento de assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (Anexo 2) e coleta da amostra para processamento do colírio. Neste momento fornecemos todas orientações e informações necessárias, sobre o produto, como usá-lo, e como notificar eventual problemas. O médico só encaminha o paciente com os exames sorológicos realizados e não reagentes para as doenças transmissíveis pelo sangue. Tendo o paciente todos os exames não reagentes, estes são encaminhados com o pedido de processamento da amostra para a empresa.

5.3 Aspectos regulatórios junto da ANVISA

Para esclarecimento de potenciais dúvidas acerca das normativas e documentos necessários para regulamentação e comercialização de CoSA, foram realizados dois agendamentos de parlatório com a ANVISA, direcionando para o setor específico de regulamentação de terapias avançadas. Nestas reuniões, todas as dúvidas foram sanadas. Para esta reunião foi contratado uma assessoria regulatória especializada em ANVISA (Kaznar Leonardos -SP). Esta assessoria trabalha com expertise em marcos regulatórios de forma incessantemente na criação de soluções personalizadas para proteger as inovações que movem o mundo. Os custos que foram arcados pela Crop®.

5.4 Credenciamento de Serviços de Coleta, separação do soro e envio para produção

Visto que para produção do colírio de soro autólogo é necessária coleta de material biológico (sangue), foi realizado uma parceria com laboratório privado de coleta, em região central da cidade, com critérios de eleição que passaram por vistoria dos pesquisadores, apresentação do alvará de funcionamento e existência de procedimentos operacionais padrão (POP), rastreabilidade de processos, participação há mais de 10 anos em controle de qualidade externo e uso obrigatório de Equipamento de Proteção Individual. Neste sentido foram visitados 3 serviços e o credenciado foi Laboratório Biotest S/A.

Todos os profissionais receberam orientações sobre a coleta, bem como, POP descrevendo todo procedimento e do acondicionamento correto para transporte, pela pesquisadora (treinamento de 2h).

A parceria com laboratório de coleta envolve: 1) o procedimento de coleta propriamente dito, 2) fase inicial de processamento após a retração do coágulo (primeira etapa de centrifugação) e 3) a responsabilidade do envio e entrega do material biológico em condições ideais para a pesquisadora no LBA/BioCel.

Deste modo, as coletas foram realizadas em tubo seco com ativador de coágulo e gel separador cerca de 8 tubos de sangue de 4mL. Após retração de coágulo essas amostras foram submetidas à centrifugação de 600g durante 10 minutos (Hettich®) para a separação das hemácias.

O acondicionamento para transporte foi realizado pelo laboratório contratado, certificando-se de que o invólucro contendo a amostra deverá chegar íntegro ao laboratório de produção, sem derramamento de produto biológico nem danos externos. Para isso, foram estabelecidas orientações contidas em POP, bem como treinamento da equipe.

As amostras devem estar corretamente identificadas e acondicionadas em suporte para que se mantenham na posição vertical, envolvidas com material absorvente caso ocorra um acidente e o material seja extravasado da embalagem primária (tubo), e alocados em uma caixa térmica contendo gelo-gel artificial, reutilizável, previamente congelado. Esta caixa contendo as amostras, foram entregues no corredor central do CDI/Hospital das Clínicas através de prévio aviso e recebida no guichê próprio para tal.

5.5 Produção do CoSA, controle de qualidade, envio e rastreamento do produto

Todas as etapas desenvolvidas seguiram a regulamentação vigente, sendo elas:

- RDC Anvisa 20/2014 (Transporte de Material Biológico), Portaria GM 158/2016 (Procedimentos Hemoterápicos), bem como outras normativas sanitárias relacionadas ao uso de células e produtos celulares para fins terapêuticos(34)(35).
- A Portaria Ministerial nº 158, de 4/2/2016, que trata da regulamentação do uso e manuseio do sangue e seus derivados, define os componentes sanguíneos especiais (art. 5º, inciso VII) dentre os quais se enquadra o CoSA(35) .
- Instrução normativa - IN Nº 35, de 21 de agosto de 2019 que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Estéreis(36) .
- Nota técnica Nº 3/2018/SEI/GSTCO/DIARE/ANVISA – Produção de colírio de soro autólogo(37).

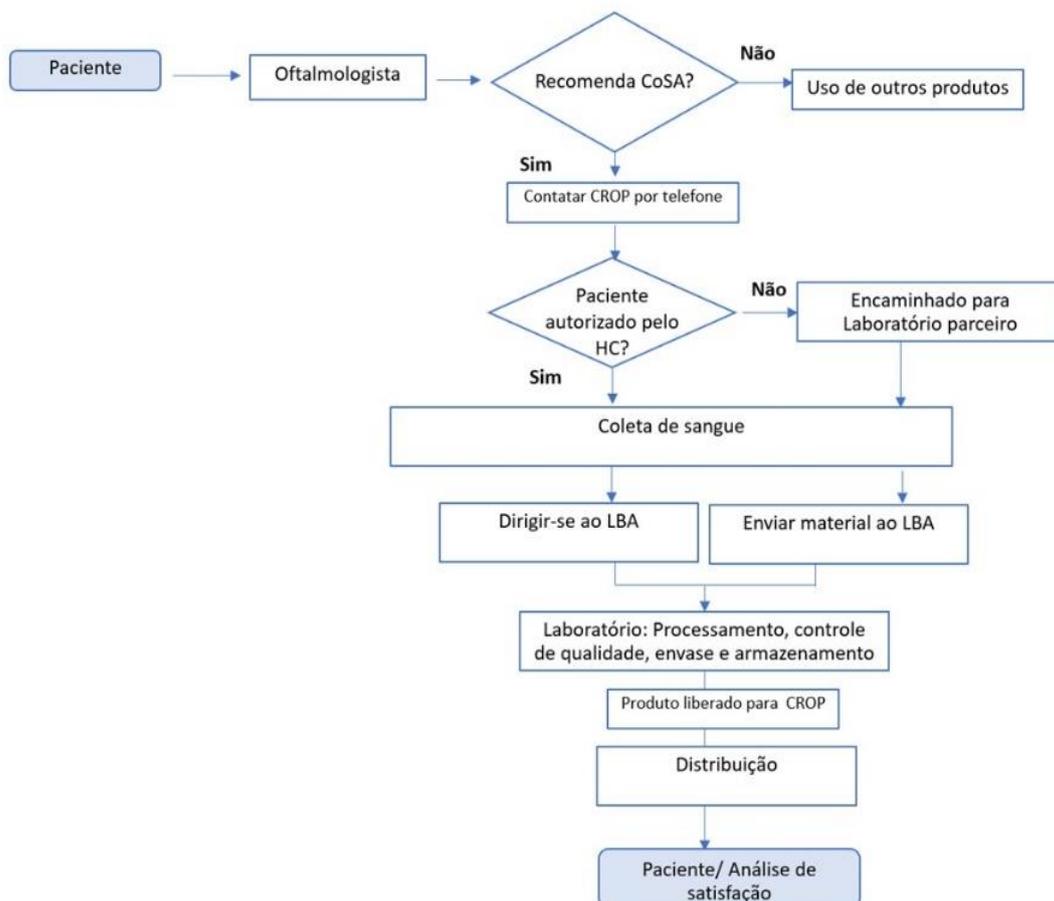
- Resolução RDC N° 504, de 27 de maio de 2021 que dispõe sobre as Boas Práticas para o transporte de material biológico humano(38).
- Resolução RDC N° 512, de 27 de maio de 2021 que dispõe sobre as Boas Práticas para Laboratórios de Controle de Qualidade (39).

Foi escrito e revisado todas as etapas em um POP que será revisado e atualizado a cada ano e todos os profissionais envolvidos com CoSA estarão devidamente capacitados para manusear a amostra do paciente.

Todo material já esterilizado é devidamente identificado, mantido em ambiente limpo, até o momento do uso. Os frascos de CoSA disponibilizados ao paciente foram previamente esterilizados, pelo método óxido de etileno, sendo, portanto, firmado contrato com empresa que realiza prestação de serviços para terceiros (LBA/BioCel).

As atividades desenvolvidas estão explicitadas na figura 2 em fluxograma:

Figura 2 - Fluxograma das Atividades para Produção de CoSA



Fonte: Arquivo pessoal, 2022

Para análise da recepção da amostra foram auditadas as condições externas da embalagem, endereçamento e identificação do paciente, a solicitação do processamento, data da expedição e do recebimento não ultrapassando 48h. Nesta etapa foram realizadas coletas de 5 pacientes e a consequente análise de integridade da embalagem interior, inspeção visual da amostra, pedido de processamento, receita e resultados dos exames sorológicos embalados externamente em envelope próprio.

Após a validação da amostra para processamento (recebimento em condições ideais), elas foram conduzidas para condições de manipulação em cabine de segurança biológica Classe II-A. O soro é inspecionado, sendo que não são aceitos para a etapa seguinte de processamento, amostras com: claro índice de hemólise (soro avermelhado), plasma leitoso (excesso de lipídios) e soro de outras colorações, em especial verde (*green serum*), secundário ao uso de anticoncepcional ou de alimentos com corantes fortes (sorvetes pinta língua). O soro aprovado para o seguimento do processo é aquele de *cor sui generis*, amarelo citrino.

A formulação foi preparada a partir da *expertise* do grupo que vem usando a concentração de 20%, diluído em soro fisiológico injetável, no entanto, podem ser preparadas outras concentrações se especificado pelo médico oftalmologista, de acordo com cada caso clínico do paciente. O CoSA foi filtrado em poro 0,22µm (filtro de seringa) ainda em cabine de segurança biológica e acondicionado em frasco estéril, lacrado, devidamente identificado e conduzido para armazenamento a -30°C até o momento de sua liberação.

5.6 Controle de qualidade

A metodologia desta etapa foi construída de acordo com as normativas da ANVISA, sendo estas as resoluções RDC n° 34 de 11 de junho de 2014 e RDC 57, de 16 de dezembro de 2010, que dispõe sobre as boas práticas de controle e análises em componentes sanguíneos. Foram realizadas por profissional não envolvido na produção: inspeção de conteúdo, observando presença de grumos e aspecto do produto (cor), análise de pH e controle microbiológico e de continente (condições da etiquetagem, das informações sobre o lote produzido e o lacre do produto).

Para o controle microbiológico, o material biológico foi aliquoteado de forma que represente todo lote produzido (por exemplo, amostra do primeiro e último frasco) em

acondicionamento fechado e refrigerado, em dois frascos de hemocultura (aeróbio e anaeróbio). Foi realizado o teste de Gram (em lâmina com esfregaço) e a leitura é efetuada em microscópio por imersão. O controle de qualidade do produto deve ser também apresentado para ANVISA, que será notificado frente a qualquer intercorrência com o mesmo.

5.7 Pesquisa de satisfação

A validação do cliente se deu de duas formas: paciente (cliente indireto) e oftalmologista (cliente direto). O foco da validação com o paciente é entender as barreias sociocomportamentais no uso do produto: ele exige uma mudança de rotina e jornada? Além disso, verificou-se a satisfação do paciente por meio da metodologia utilizada por empresas como *Apple®* e *Google®*, *Net Promoter Score* (NPS), descrita no livro “A pergunta definitiva” de Fred Reichheld. O paciente avaliou de zero à dez sua satisfação com o produto. O cálculo é realizado subtraindo-se a porcentagem de clientes promotores (notas nove e dez) da porcentagem de clientes detratores (notas de zero à seis). A avaliação do cliente interno, o oftalmologista, foi enviado um questionário técnico de acompanhamento clínico com registro das manifestações do paciente e melhora aparente em plataforma *online*.

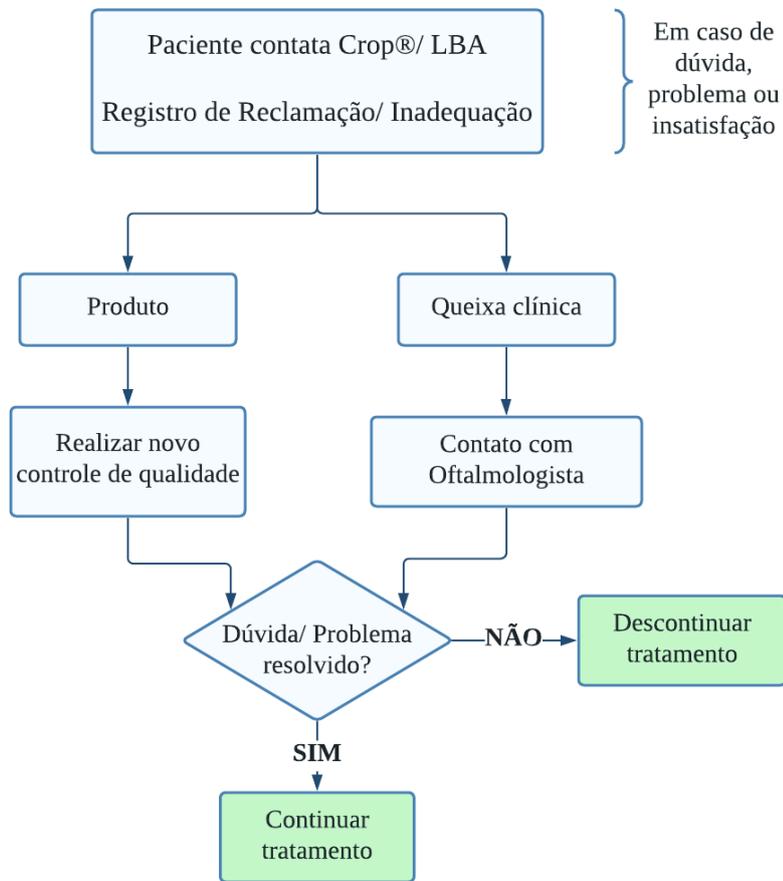
A validação de satisfação dos pacientes foi realizada incluindo 5 pacientes que já são atendidos no laboratório do LBA/BioCel e outros 5 pacientes que foram incluídos pela Crop® como potenciais clientes com condições para ressarcimento do produto. Foi disponibilizado o formulário por meio de link enviado por *WhatsApp*, *e-mail* e disponibilizado de forma impressa para aqueles que não dispõem de alguma tecnologia para resposta.

A pesquisa de satisfação envolveu questões relacionadas ao produto que está sendo fornecido ao paciente, bem como, serviço e atendimento. Os mesmos aspectos foram aplicados aos oftalmologistas que também se enquadrarão como clientes da Crop®.

5.8 Serviço de atendimento ao cliente

Com intuito de identificar precocemente problemas ou eventuais desvios no processamento do CoSA, foi disponibilizado para os pacientes um contato direto com a Crop®, via telefone celular, *WhatsApp*. O fluxo da notificação da reclamação está registrado na figura 3.

Figura 3 – Fluxograma do registro de reclamações

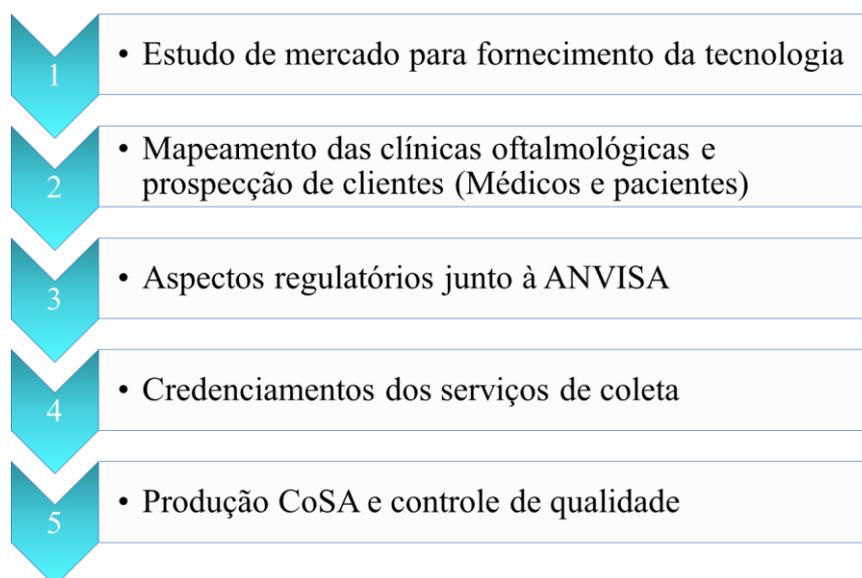


Fonte: arquivo pessoal, 2022

6. Resultados e discussão

Na primeira etapa do projeto houve a submissão do mesmo à Plataforma Brasil, tendo recebido o parecer substanciado de aprovado CAAE nº 518.559.21.7.0000.5411, estando desta forma em consonância com preceitos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos como preconiza a Declaração de Helsinque. Esta etapa estando concluída foram desencadeadas as cinco outras etapas subsequentes apresentadas no fluxograma abaixo (Figura 4).

Figura 4 – Fluxograma das cinco etapas do projeto de produção de CoSA



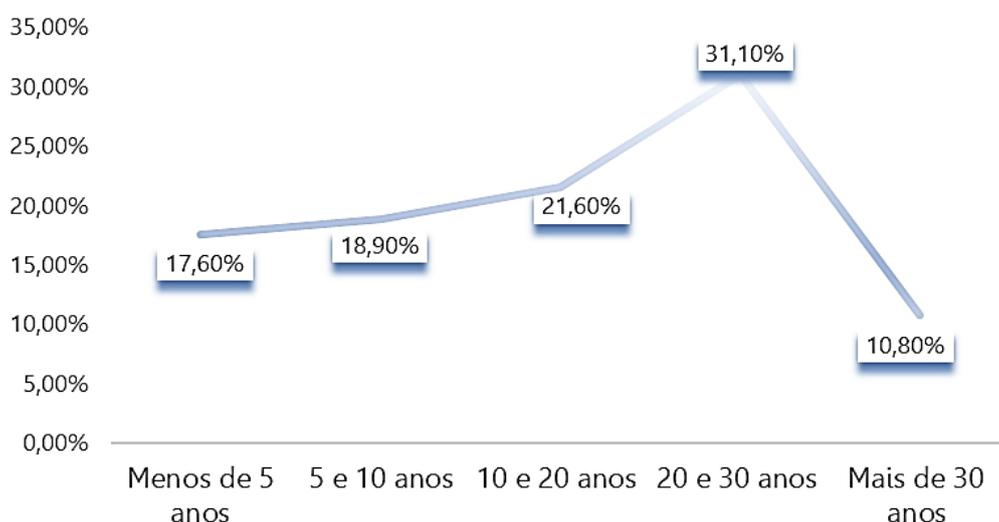
Fonte: arquivo pessoal, 2022

As etapas 1 e 2 ocorrem de forma concomitante (vide figura 4). Para a pesquisa de mercado e mapeamento das clínicas oftalmológicas da cidade e região, foi disponibilizado via *Google® forms* um formulário (Anexo 3) aos médicos oftalmologistas, com o intuito de aprimorar o tratamento dos portadores de SOS permitindo melhor compreensão das necessidades terapêuticas e avaliação de possíveis aplicações da medicina personalizada em prol do paciente. Foram computadas inicialmente um total de 74 respostas sendo elas apresentadas em forma de gráficos a seguir, sendo todos eles disponibilizados também através da plataforma *Google® forms*. Durante estas etapas também foi desenvolvido por meio da Crop uma *homepage* (soroautólogo.com) para eventuais dúvidas tanto dos médicos quanto dos pacientes e também para contato referente ao CoSA. À medida que o tempo e a informação da possibilidade de oferta deste serviço aconteceram entre os profissionais da oftalmologia, este número cresceu. O Gráfico 1 mostra o tempo de atuação na área de oftalmologia, indicando, portanto, distribuição bastante heterogênea, mas, maior tempo de atuação está entre 20 e 30 anos, representando 31,1% dos médicos que responderam ao formulário. Mais de 30 anos de atuação representa 10,8% dos médicos, entre 10 e 20 anos representa 21,6%, entre cinco e 10 anos são 18,9% e menos de 5 anos de atuação, 17,6%. Somados os tempos de menor exercício da profissão (menos de 5 anos + entre 5 e 10 anos), o percentual de profissionais na área é de 36,5% enquanto o perfil com mais de 10 anos corresponde a 63,5% dos oftalmologistas da região. Estes

dados corroboram aqueles publicados por Pinto *et al.* 2020, que mostra que no mundo, de um modo geral, de 1995 a 2017, a densidade nacional de oftalmologistas diminuiu de 6,3 por 100.000 indivíduos para 5,68 por 100.000 (40).

O Censo Brasileiro de Oftalmologia (CBO) de 2019 mostra dados da distribuição de oftalmologistas por estado, sendo 20.455 oftalmologistas em 1.633 municípios, representando 29% dos 5.570 municípios do país. Para a região sudeste, especificamente para o estado de São Paulo, há uma população de 45.538.936 habitantes, 6.526 médicos oftalmologistas, estabelecendo a relação oftalmo/população de 1:6.978. As proporções de médicos e população são bastante variáveis entre os estados de acordo com o censo (2019) (41).

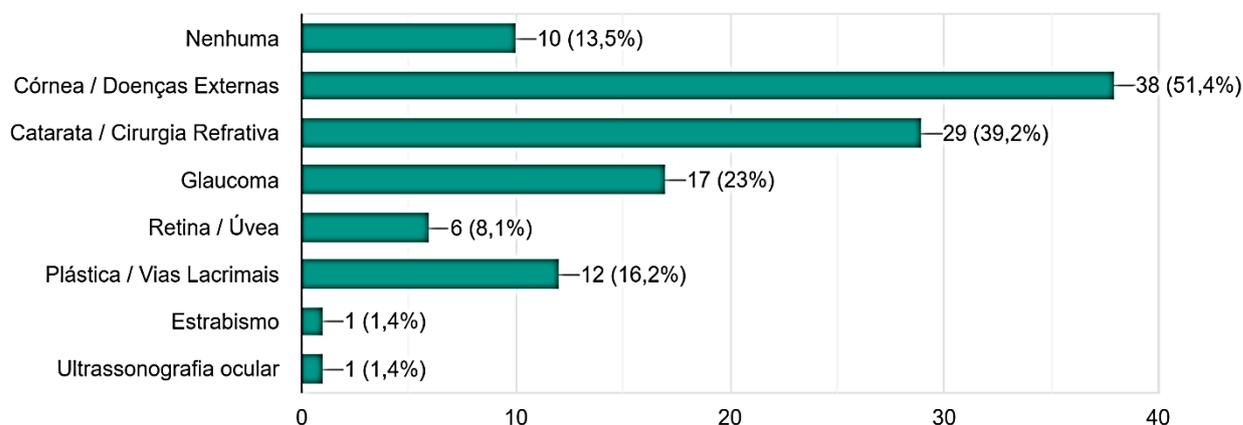
Gráfico 1 – Representação do tempo de atuação em oftalmologia



Fonte: Arquivo Pessoal, 2022

Em relação as subespecialidades em oftalmologia (Gráfico 2), nota-se que o maior percentual é de médicos especialistas em córnea/doenças externas (51,4%), seguido da especialidade em catarata/cirurgia refrativa (39,2%), glaucoma (23%), plástica/vias lacrimais (16,2%), nenhuma especialidade (13,5%), retina/úvea (8,1%) e por último, estrabismo e ultrassonografia ocular (ambas 1,4%).

Gráfico 2 – Subespecialidades em oftalmologia



Fonte: Arquivo Pessoal, 2022

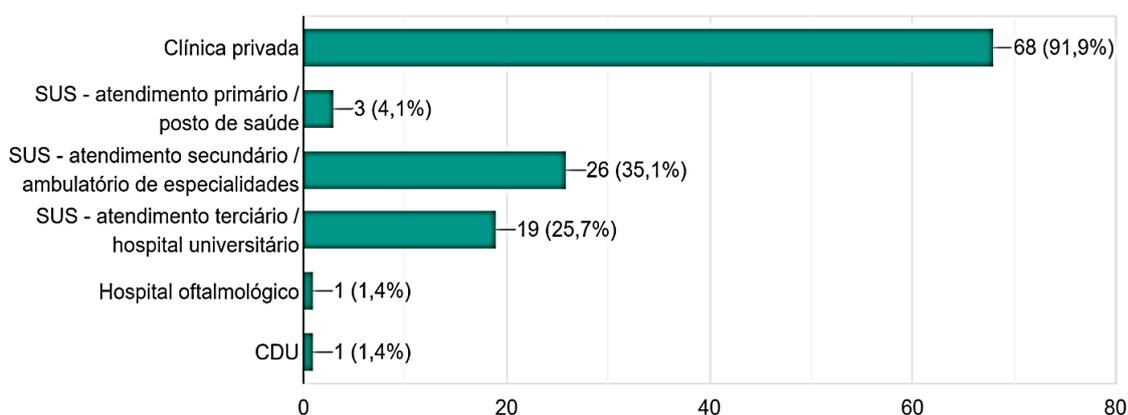
Em recente publicação, Gershoni *et al*, 2019 mostram a distribuição de profissionais em subespecialidades na oftalmologia, e os dados registrados em nossa região destoam de forma significativa da distribuição dos profissionais norte americanos. Nos Estados Unidos, são aqueles que atuam na retina e nos casos de uveíte, que em nossa região correspondem a 8,1%. Por outro lado, o artigo aponta menos de 5% dos profissionais atuando em catarata, sendo que na nossa região, este índice é de 39,2% podendo apontar uma questão epidemiológica regional (42).

O gráfico seguinte (Gráfico 3) representa os locais de atuação de cada médico oftalmologista que respondeu ao formulário, sendo que a maior atuação concentra-se em clínicas privadas (91,9%), seguido de atuação no Sistema único de Saúde (SUS) em atendimento secundário/ambulatorio de especialidades representando 35,1%, o atendimento terciário no SUS / hospital universitário é de 25,7%, atendimento primário no SUS / posto de saúde 4,1%, seguido de atendimento em hospital oftalmológico e Centro de Diagnóstico da Unimed (CDU) 1,4% respectivamente.

Os dados para a região de Botucatu não constituem apenas números para o atendimento privado, já que, a região conta com amplo atendimento no sistema público – Sistema Único de Saúde (SUS). Ainda de acordo com os dados do último censo publicado pelo CBO, em 2018 foram realizadas 10.289.341 consultas oftalmológicas pelo SUS em todo o Brasil, o que representou um gasto de R\$ 124.649.067,77. Quanto ao atendimento ao setor privado, constituindo a chamada medicina suplementar, cerca de 22,8% da população brasileira possui planos privados de assistência médica, deste modo, estima-se que 46,1% dos médicos brasileiros atuam na saúde suplementar (41).

Os dados de 2014 do CBO, mostram que para o Polo Cuesta (Anhembi, Areiópolis, Bofete, Botucatu, Conchas, Itatinga, Laranjal Paulista, Pardinho, Pereiras, Porangaba, Pratânia, São Manuel e Torre de Pedra) havia registro de 59 médicos oftalmologistas para uma população de 297.493 habitantes, constituindo a particularidade de um número elevado de médicos oftalmologistas por habitante quando comparado com a média nacional ou de outras regiões (43).

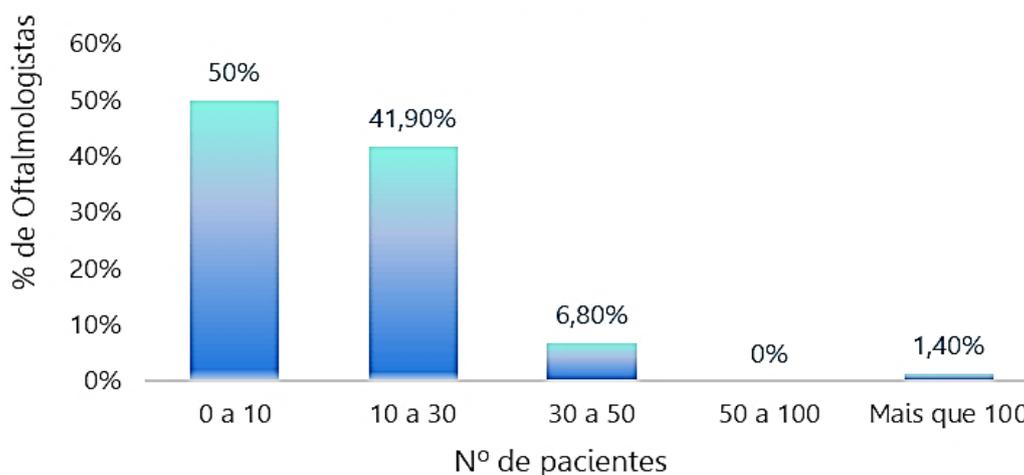
Gráfico 3 – Local de atuação dos médicos oftalmologistas



Fonte: Arquivo Pessoal, 2022

Quanto ao número de pacientes com SOS que cada médico atende por semana, observa-se no gráfico 4 que 50% dos médicos atendem de 0 a 10 pacientes, ao passo que 41,9% dos médicos atendem entre 10 a 30 pacientes. 6,8% atendem de 30 a 50 pacientes e 1% mais que 100 pacientes.

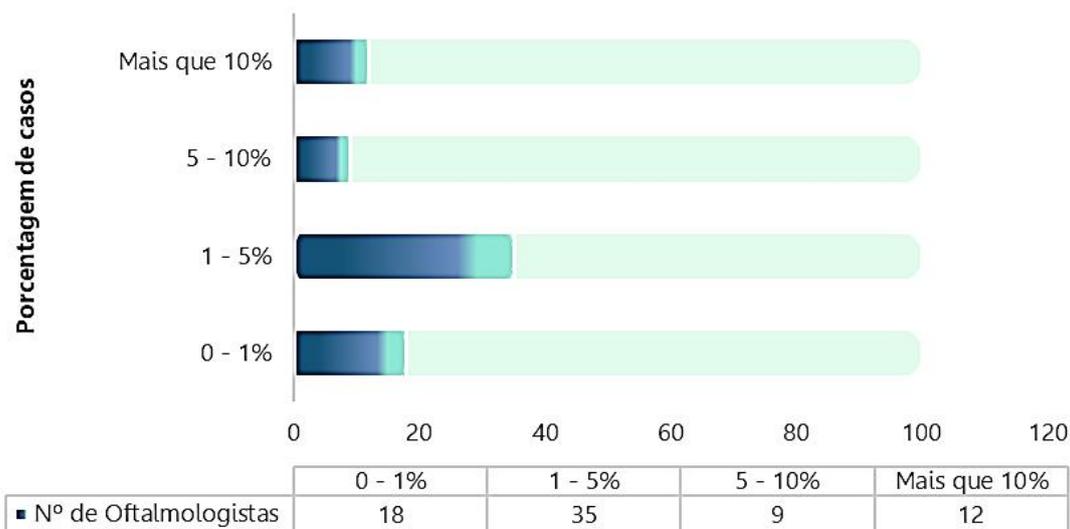
Gráfico 4 – Número de pacientes atendidos por semana



Fonte: Arquivo Pessoal, 2022

Ao que tange o percentual desses pacientes com SOS com grau de moderado a grave, no gráfico 6, nota-se que 47,3% dos médicos atendem de 1 a 5% de casos moderados a grave. Já 12,2% deles atendem de 5 a 10% de casos moderados a grave, 16,2% atendem mais que 10% desses casos e 24,3% dos oftalmologistas atendem até 1 pessoa com este quadro (Gráfico 5).

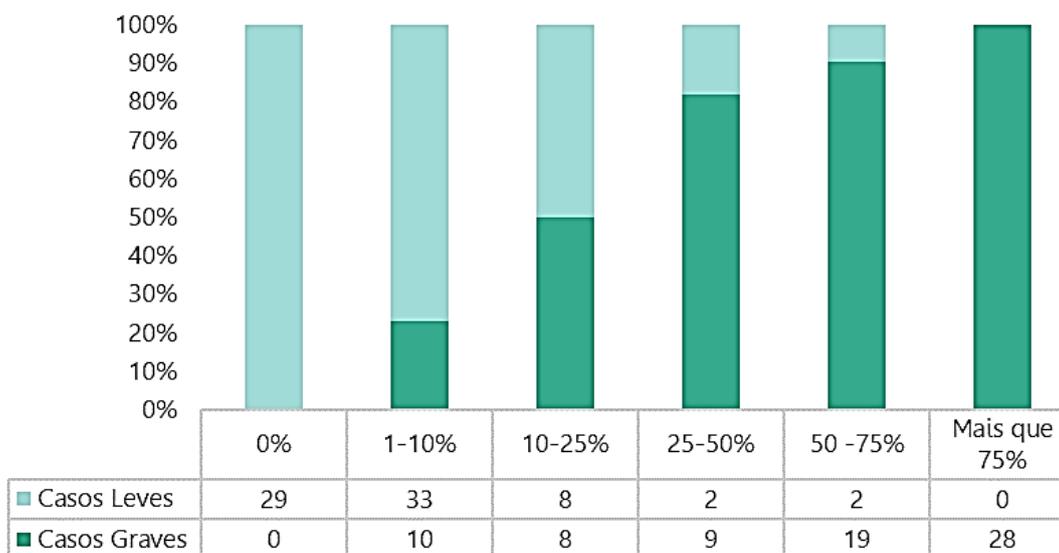
Gráfico 5 – Percentual de pacientes com SOS de moderado a grave



Fonte: Arquivo Pessoal, 2022

Ainda considerando os casos moderados a graves, no gráfico abaixo (Gráfico 6) estão representados a porcentagem de indicação de CoSA, se estivesse facilmente disponível. A maioria dos médicos (37,8%) recomendariam numa faixa de mais de 75% dos casos, destacando que outros 25,7% oftalmologistas recomendaria de 50 a 75% dos pacientes, cerca de 12,2% recomendariam para 25 a 50% dos pacientes. Observa-se neste gráfico que 16,2% dos profissionais têm mais de 10% dos pacientes portadores de SOS grave, estatística esta, muito acima da nacional publicada em 2018, onde na região norte, os casos graves correspondem à 3,6%, no nordeste 7,4%, no centro-oeste 6% e nas regiões sudeste e sul, 4,4 e 4,1% respectivamente. Nossos dados podem estar apontando para uma situação de insuficiência terapêutica ou até mesmo diagnóstico tardio na região (6).

Gráfico 6 – Recomendação de CoSA em casos moderados leves e graves de SOS



Fonte: Arquivo próprio, 2022

Considerando os casos de SOS classificados pelo médico oftalmologista como leve, foi proposta a pergunta no formulário de qual faixa de porcentagem o CoSA seria recomendado como tratamento, se estivesse facilmente disponível, 33 médicos oftalmologistas recomendariam de 1-10% dos casos leves, 8 recomendariam de 10 a 20% dos casos, 2 médicos de 20 a 50% e mais 50% respectivamente. Destes médicos, 29 deles não recomendariam CoSA para casos leves (Gráfico 6). Destaca-se a importância de estabelecer e diagnosticar a gravidade do quadro de olho seco de cada paciente, além da importância da recomendação “precoce” do colírio, evitando a progressão do quadro de leve para grave. O trabalho de Barabino *et al.*(44), esclarece as definições do último consenso de que olho seco pode ser subdividido de acordo com a capacidade da superfície ocular em restaurar seu equilíbrio, após a exposição a um fator desencadeante sendo o tipo I (perda transitória), tipo II (presença de um quadro inflamatório componente) e tipo III (progressão da doença crônica). Sendo assim, a indicação de CoSA para casos de SOS tipo I e II, sugere uma melhora mais rápida e efetiva do paciente (44).

A experiência dos médicos oftalmologistas com CoSA, no tratamento de SOS, ainda é baixa, onde 39% apenas (29 médicos) responderam que sim e 61% (45 médicos) não possuem experiência ainda com CoSA (Gráfico 7).

Gráfico 7 – Experiência com CoSA no tratamento de SOS



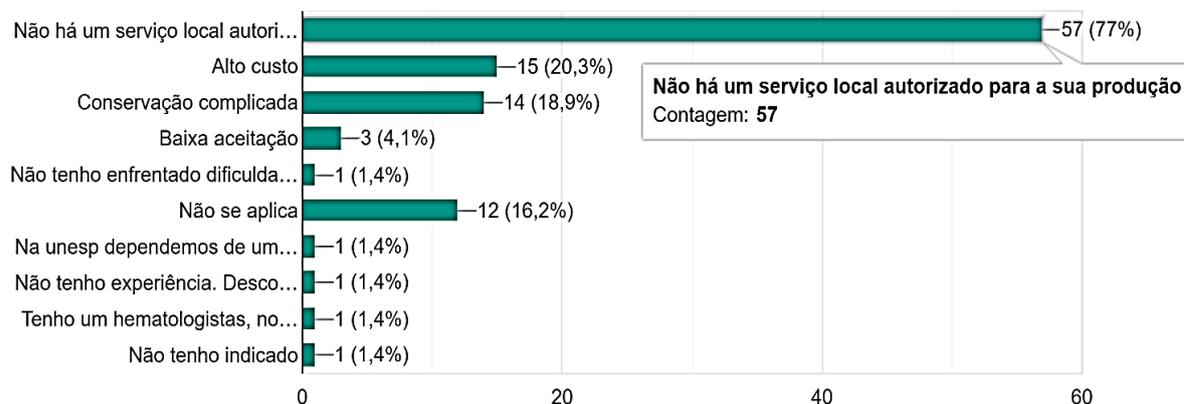
Fonte: Arquivo Pessoal, 2022

Considerando a possibilidade de indicação do CoSA, o gráfico seguinte (Gráfico 8) aponta que a maior dificuldade em disponibilizar o tratamento com colírio de soro autólogo para os pacientes é não haver um serviço localizado para produção (77%). Outros dois levantamentos de destaque são alto custo e conservação complicada, sendo 20,3% e 18,9% das respostas respectivamente.

A inovações relacionadas ao CoSA têm avançado de maneira eficaz e estes avanços o tornam uma opção viável para o tratamento de olho seco. Nos EUA, em outubro de 2020 foi depositada a patente de métodos para preparar colírios de sangue autólogo, onde o *kit* visa facilitar a prática de envolvendo a transferência de líquido, esterilização e mistura para produzir um produto de CoSA estéril (45).

A forma líquida em que hoje o colírio é oferecido na maioria dos serviços também é um desafio para inovação, já que nesta composição, há a necessidade de manter o colírio congelado e tem um tempo de prateleira relativamente curto. O trabalho de Méndez *et al.* 2020, realizou a técnica de liofilização do colírio e concluiu que as propriedades do soro autólogo permanecem após a liofilização permitindo que seja facilmente armazenado sem restrições de temperatura e facilmente reconstituído para uso. Neste trabalho, foi realizado a dosagem a fresco e após liofilização dos fatores EGF, TGF- β 1, PDGF-AB e albumina em períodos de 0, 15 e 30 dias, não sendo encontradas diferenças entre as concentrações destes fatores (46).

Gráfico 8 - Dificuldades em disponibilizar o tratamento com colírio de soro autólogo



Fonte: Arquivo Pessoal. 2022

Durante o mapeamento pelo formulário, cujos resultados estão acima, todo fluxo de trabalho relacionado ao colírio, e, portanto, contato com os 74 oftalmologistas que responderam ter pacientes para o soro autólogo foram mapeados por clínicas. Para estudar melhor este mercado foi realizado estudo usando a plataforma Pipefy®. Esta é uma plataforma de gerenciamento de projetos e automação de fluxos de trabalho, baseado no modelo SaaS, criada em 2015 na cidade de Curitiba, PR, tendo sua sede estabelecida na cidade de San Francisco, CA/EUA. Desde a criação da demanda à execução e relatórios para análise de resultados, aumente sua eficiência em processos como gestão de recursos humanos, compras e *onboarding* de clientes. Esta plataforma permitiu o mapeamento e a classificação das clínicas de acordo com a atividade realizada, como mostra a descrição abaixo (Gráfico 8).

Até o presente momento há mapeadas 177 clínicas e consultórios oftalmológicos em Botucatu e região (Figura 5), estando estas distribuídas em:

Figura 5 – Mapeamento das Clínicas/serviços/Profissionais da área de Oftalmologia em Botucatu e macrorregião

Descrição	Clínicas/profissionais	n	%
Mapeamento/qualificação – considerado como priorização daqueles <i>Leads</i> (contatos gerados através das suas ações de <i>marketing</i>) com elevado potencial de compra	Visitas <i>online</i>	83	47
Visitas realizadas - Visitas presenciais ou <i>online</i> realizadas até o momento, com demonstração de portfólio e esclarecimentos de dúvidas a respeito do CoSA	Visitas presenciais	7	4
Visitas agendadas – Visitas ainda a serem realizadas de acordo com a disponibilidade do médico oftalmologista	Visitas a serem realizadas em janeiro	9	5
Prospecção – Do chamado “ <i>prospect</i> ”, são aqueles médicos que são possíveis clientes, mas ainda não foi agendado nenhum contato	Prospecção	38	21,5
Médico conveniado – Oftalmologistas com pacientes que possuem indicação do uso de colírio no momento	Conveniados	27	15,2
Contatos perdidos – Aqueles que não apresentaram resposta ou retorno de contato.	Perda de contato	13	7,3
	Total de Serviços/Profissionais da Oftalmologia	177	100

Fonte: arquivo pessoal, 2022.

O contato com o médico envolveu os principais tópicos a serem debatidos:

1. Necessidade dos exames sorológicos;
2. Como funciona para que o paciente faça coleta do colírio e qual é o custo do produto;
3. Detalhamento do termo de consentimento que deverá ser assinado pelo paciente;
4. Esclarecimentos de outras eventuais dúvidas a respeito do colírio;
5. Orientação de como deve ser preenchida o requerimento online (plataforma Pipefy®) para pedido e indicação do colírio.

Assim como a plataforma digital deverá ser usada para preenchimento do requerimento médico, também está sendo preparada a área destinada as informações do processamento do colírio, sendo classificados os chamados *cards* “Agendamento”, “processamento”, retirada agendada”, “retirada” e “recebimento”. Deste modo é possível manter de forma organizada todos os dados de pacientes e controle de cada etapa.

Para dirimir dúvidas e esclarecer a possibilidade real do CoSA ser um produto de mercado com futura designação financeira para ressarcimento de custos, foram realizadas

as reuniões no parlatório com equipe da ANVISA. Estas reuniões foram gerenciadas por escritório de advocacia especializado nas questões regulatórias, que emitiu parecer consubstanciado, para a *startup* responsável por sua contratação (Crop®).

Todas as questões que envolvem a produção de colírio autólogo, tem se apresentado como um desafio para ANVISA e para vigilâncias sanitárias locais competentes. A referida terapia ocular foi considerada cientificamente comprovada pelo CFM em 2017, especificamente para casos listados na Resolução CFM nº40/2017 de 27 de outubro de 2017, e desde então a Agência tem buscado mecanismos regulatórios que englobem este produto.

O CoSA tratando-se de um produto terapêutico de origem biológica, não é passível de registro na ANVISA. Por sua vez, este produto deve ser manipulado sob condições e técnicas assépticas, para obtenção de um produto final estéril, sob a responsabilidade de profissional habilitado, em especial na área de Hemoterapia e seu ressarcimento esclarecido para paciente que se trata dos custos de coleta, processamento e distribuição, por ser um produto derivado de sangue do próprio paciente.

O local de produção tem de possuir um licenciamento sanitário vigente contemplando nas atividades a produção de CoSA, e comprovando, portanto, que o local foi avaliado pela vigilância local competente e reúne condições técnicas e operacionais que atendem aos requisitos de segurança e qualidade de produção descritos na nota técnica para produção de colírio autólogo. Deste modo, poderá ser emitido o Certificado de Autorização de Funcionamento (Certificado de AFE) sendo este, um documento emitido pela ANIVSA comprovando que a empresa está autorizada a exercer as atividades descritas no certificado.

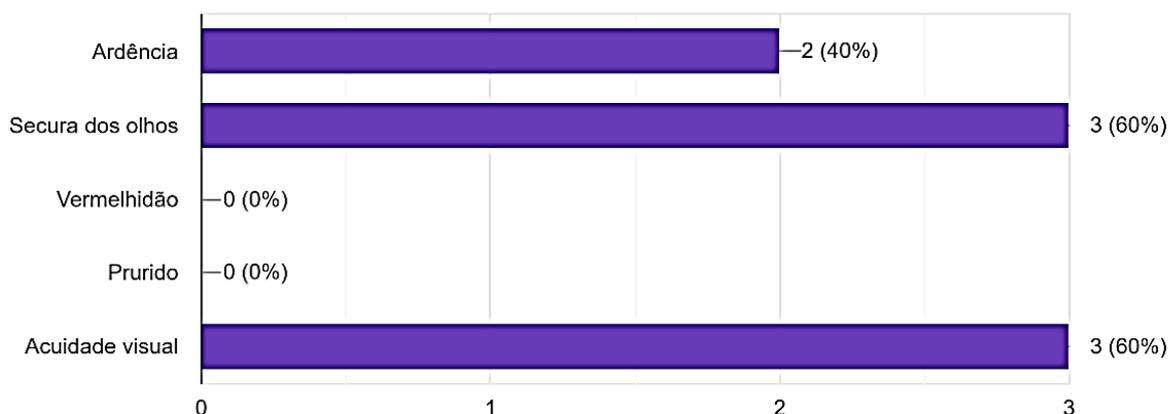
Quanto ao credenciamento do serviço de coleta, após a visita a 3 diferentes laboratórios, pelo critério de inspeção/auditoria e documentação foi designado o Laboratório Biotest S/A como o parceiro contratado pela Crop®.

Quanto aos aspectos de produção do CoSA, dentro do escopo do projeto de mestrado, os colírios foram produzidos no LBA/BioCel, sem custos para os pacientes. No entanto, foram identificadas as inconveniências da apresentação atual do produto: manutenção e transporte de produto como carga fria; dificuldade do usuário em manter o produto minimamente isolado em seu *freezer* doméstico e eventualmente descontinuidade da rede elétrica doméstica comprometendo a qualidade do produto. Estas constatações levam a pontuação de oportunidades de melhoria da apresentação do CoSA.

Quanto aos questionários de satisfação, estes foram disponibilizados a 5 médicos oftalmologistas (Anexo 4) (considerado como cliente direto) e incluídos neste processo 5 pacientes considerados futuros clientes com condições de ressarcimento de custos, e outros 5 que já estão inseridos no sistema público (clientes indiretos) (Anexo 5).

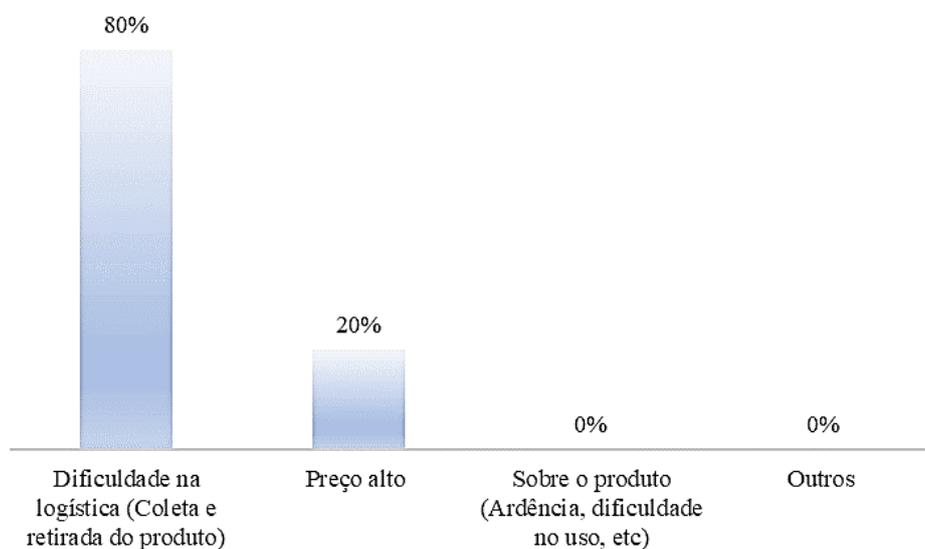
De acordo com as respostas ao formulário, quatro (80%) dos médicos relataram melhora na condição clínica dos pacientes e os sintomas mais indicados em relação a melhora é a sensação de segura nos olhos, acuidade visual e ardência (gráfico 9). Quanto ao inconveniente relacionado ao colírio relatado pelos pacientes, quatro dos médicos entrevistados responderam que há dificuldade na logística (coleta e retirada do produto) e apenas uma resposta em relação ao alto preço (gráfico 10). Quanto a classificação do colírio considerando nota de 0 a 10, 60% dos médicos consideram nota 8 e outros 40% nota 9 (gráfico 11) e todos os médicos responderam que continuariam recomendando o CoSA.

Gráfico 9 – Melhora de sintomas após uso de CoSA



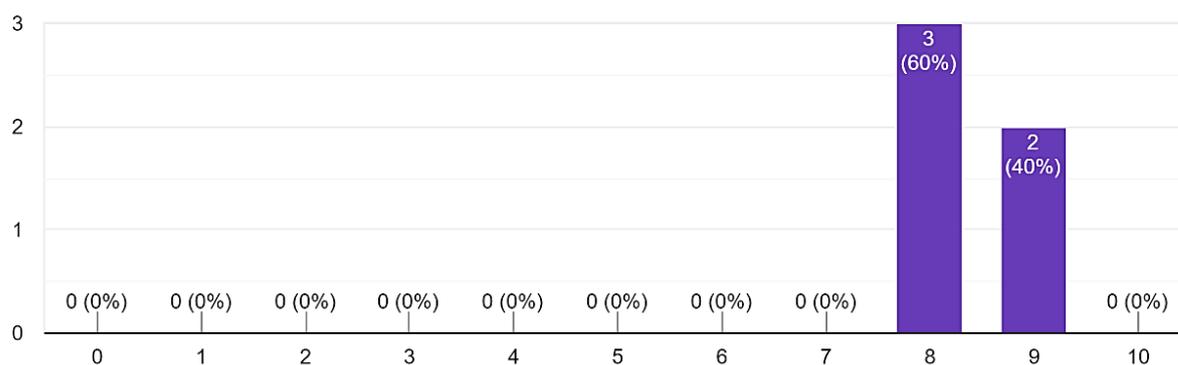
Fonte: arquivo pessoal, 2022

Gráfico 10 – Inconvenientes relacionados ao CoSA



Fonte: arquivo pessoal, 2022.

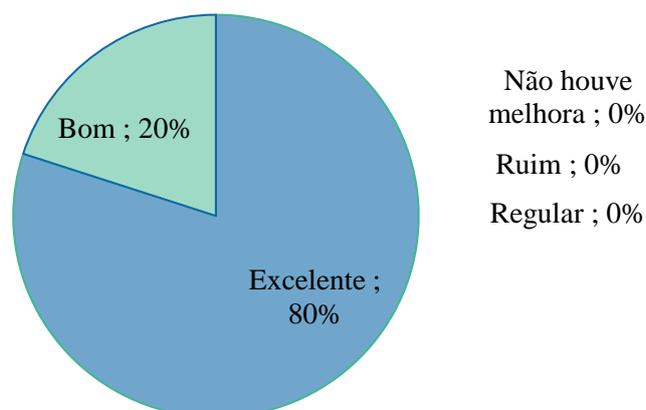
Gráfico 11 – Avaliação do CoSA pelos Médicos Oftalmologistas



Fonte: arquivo pessoal, 2022

Em relação as repostas dos pacientes, foram computadas um total de 10 repostas, sendo uma média de idades de 51,8 anos, 80% do sexo feminino e apenas 20% são do sexo masculino, com 80% destes pacientes brancos, 10% preto e 10% pardo. Destes pacientes, 80% considera o CoSA excelente e 20% bom (gráfico 12).

Gráfico 12 – Classificação do CoSA pelos pacientes

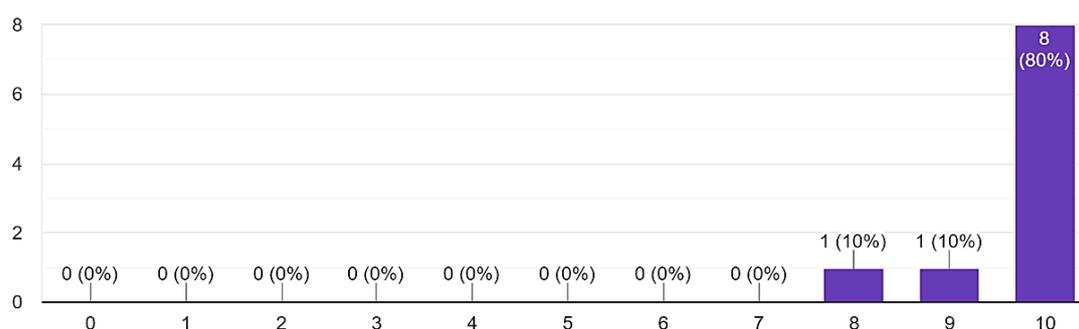


Fonte: arquivo pessoal, 2022

Todos os pacientes consideram melhora nos sintomas como sensação de olhos secos, ardência e 90% relatou melhora no aspecto de olhos vermelhos. Quanto melhora para enxergar, 40% dos pacientes notaram esta melhora. Em relação ao uso de outros medicamentos, nove dos dez pacientes faz associação com outros medicamentos, sendo os mais relatados Hyabak e Epitegel.

Nenhum paciente relatou dificuldade no uso do CoSA e quanto a coleta de sangue, apenas um paciente relatou que tem medo, mas, não tem problemas. Na classificação do CoSA numa escala de 0 a 10, sendo 0 um produto ruim e 10 excelente, 80% dos pacientes consideram nota 10, outros 10% classificaram notas 8 e 9 (gráfico 13).

Gráfico 13 – Avaliação em atribuição de nota do CoSA pelos pacientes



Fonte: arquivo pessoal, 2022

Foi destinado nesta pesquisa um espaço livre para sugestões, reclamações ou comentários, oito dos dez pacientes escreveram neste campo, representado na figura 5 abaixo.

Figura 5 – Opinião aberta dos pacientes que fazem uso de CoSA

Espaço livre para o (a) senhor (a) dar sugestões ou registrar reclamações.

8 respostas

Só tenho a elogiar que me faz muito bem
Esse colírio eu sinto de verdade como se fosse minha lágrima" sugestão"para que não haja a demora para a retirada.
Limitante ter que deixar em geladeira mas tem sido perfeito o uso do colírio na minha vida
A questão da vermelhidão ... Tem dias q está bem vermelho tem dias q não. Sobre a melhora na visão, não atribuo ao olho seco. Acredito q não melhorou mas acho q e por causa do meu grau mesmo... O colírio e muito bom ..porém tem dias q preciso usar com mais frequência outros dias com menos...
Sente que clareou a visão, voltou o brilho, mas pelas cicatrizes que possui ainda permanece uma "névoa" por isso o médico segue com o flutinol...
Nenhuma
Não consigo levar o colírio pros lugares porque é de geladeira

Fonte: arquivo pessoal, 2022

Quanto ao registro das reclamações foram registradas duas ocorrências:

1ª. Paciente refere aumento da ardência nos olhos no início do tratamento.

Todos os exames de controle de qualidade mantiveram-se dentro da normalidade, tanto com a amostra reserva (frasco controle do lote) quanto com amostra do que fora liberada para a paciente. Contato com Oftalmologista, há a informação de que a paciente possui lesão de córnea e de que havia sido informada da possibilidade de desconforto ao início do tratamento. Po e orientação médica, o tratamento foi mantido com excelente resultado após 72 horas de uso.

2ª. Paciente notifica que 4 dias após a coleta de amostra para o processamento do colírio, testou positivo para COVID-19, e pede orientações. Por orientação da equipe de Biologia Molecular, a amostra poderia estar em período de janela imunológica, diante disto, o lote do produto foi descontinuado e incinerado. Novo lote deverá ser preparado assim que transcorra 30 dias após a testagem negativa para COVID-19.

7. Conclusão

- ✓ Foi possível realizar o estudo de mercado de Botucatu e região identificando clínicas e ou profissionais que manifestaram grande interesse na terapêutica.
- ✓ Foram perdidos contatos de 13 clínicas /177 cadastradas (7,3%) na fase de estudo de mercado.
- ✓ Foram realizadas sessões no parlatório da ANVISA para abordagem da questão regulatório e da comercialização do processo de produção do CoSA, sendo que esta etapa foi acompanhada por escritório de advocacia especializado em questões regulatórias.
- ✓ Após vistoria em 3 diferentes Laboratórios, foi eleito o Biotest S/A como o credenciável para a etapa de coleta, processamento inicial e encaminhamento ao laboratório de processamento.
- ✓ O protocolo de produção do CoSA está delineado e em execução desde 2007. Nesta etapa foram produzidos 120 frascos de 10mL de CoSA/mês para os 10 pacientes. Todos os lotes foram aprovados no Controle de Qualidade (total de 1200 frascos de 10mL/ano).
- ✓ Foram registradas apenas duas observações/queixa por paciente. Uma não foi justificada e o tratamento mantida e outra, suspenso o tratamento até que a paciente tenha cura da COVID-19.

8. Referências

1. Gipson IK, Argüeso P, Beuerman R, Bonini S, Butovich I, Dana R, et al. Research in dry eye: Report of the research subcommittee of the international Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5(2):179–93.
2. Shtein RM, Shen JF, Kuo AN, Hammersmith KM, Li JY, Weikert MP. Autologous Serum-Based Eye Drops for Treatment of Ocular Surface Disease: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2020;127(1):128–33.
3. Nelson DJ, Iannucci M, Riviello M, Hepp R, Kekevia B. DEWS II: Redefining Dry Eye. *A Rev Optom* [Internet]. 2017; Available from: https://www.reviewofoptometry.com/CMSDocuments/2017/08/ro0817_DEWSIIi.pdf

4. Matossian C, McDonald M, Donaldson KE, Nichols KK, Maciver S, Gupta PK. Dry eye disease: Consideration for women's health. *J Women's Heal.* 2019;28(4):502–14.
5. McCann P, Abraham AG, Gregory DG, Hauswirth S, Ifantides C, Liu S-H, et al. Prevalence and incidence of dry eye in the USA: a systematic review protocol. *BMJ Open.* 2021;11(11):e056203.
6. Castro JS De, Selegatto IB, Castro RS De, Miranda ECM, De Vasconcelos JPC, De Carvalho KM, et al. Prevalence and Risk Factors of self-reported dry eye in Brazil using a short symptom questionnaire. *Sci Rep.* 2018;8(1):2–10.
7. Osei KA, Cox SM, Nichols KK. Dry Eye Disease Practice in Ghana: Diagnostic Perspectives, Treatment Modalities, and Challenges. *Optom Vis Sci.* 2020;97(3):137–44.
8. Pan Q, Angelina A, Marrone M, Stark WJ, Akpek EK. Autologous serum eye drops for dry eye [Systematic Review]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(2).
9. Stapleton F. TFOS DEWS II pathophysiology report | Elsevier Enhanced Reader. 2017. p. 42.
10. Changyan Zi et al. Meibomian gland dysfunction and primary Sjögren's syndrome dry eye: a protocol for systematic review and meta-analysis. Vol. 388, *Nature.* 2018. p. 539–47.
11. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Marano G, Capuzzo E, Pati I, et al. Serum eye drops for the treatment of ocular surface diseases: A systematic review and meta-analysis. *Blood Transfus.* 2019;17(3):200–9.
12. Giannaccare G, Versura P, Buzzi M, Primavera L, Pellegrini M, Campos EC. Blood derived eye drops for the treatment of cornea and ocular surface diseases. *Transfus Apher Sci.* 2017;56(4):595–604.
13. Vinagre CJFM. CFM nº 70/2016 – PARECER CFM nº 40/2017. Conselho Federal de Medicina 2017 p. 1–21.
14. Higuchi A. Autologous Serum and Serum Components. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;(November 2017).

15. Giannaccare G, Buzzi M, Fresina M, Velati C, Versura P. Efficacy of 2-Month Treatment with Cord Blood Serum Eye Drops in Ocular Surface Disease: An in Vivo Confocal Microscopy Study. *Cornea*. 2017;36(8):915–21.
16. Fox RI, Chan R, Michelson JB, Belmont JB, Michelson PE. Beneficial Effect of Artificial Tears Made with Autologous Serum in Patients with Keratoconjunctivitis Sicca. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):459–61.
17. Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito I, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(4):390–5.
18. Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, Watanabe H, Dogru M, Yamada M, et al. New Perspectives on Dry Eye Definition and Diagnosis: A Consensus Report by the Asia Dry Eye Society. *Ocul Surf*. 2017;15(1):65–76.
19. Ogawa Y, Okamoto S, Mori T, Yamada M, Mashima Y, Watanabe R, et al. Autologous serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31(7):579–83.
20. Karakus S, Mathews PM, Agrawal D, Henrich C, Ramulu PY, Akpek EK. Impact of Dry Eye on Prolonged Reading. *Optom Vis Sci*. 2018;95(12):1105–13.
21. Siedlecki AN, Smith SD, Siedlecki AR, Hayek SM, Sayegh RR. Ocular pain response to treatment in dry eye patients: Ocular Pain Treatment Response. *Ocul Surf*. 2020;18(2):305–11.
22. Wang L, Cao K, Wei Z, Baudouin C, Labbé A, Liang Q. Autologous Serum Eye Drops versus Artificial Tear Drops for Dry Eye Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ophthalmic Res*. 2020;63(5):443–51.
23. Anitua E, Muruzabal F, Tayebba A, Riestra A, Perez VL, Merayo-Llodes J, et al. Autologous serum and plasma rich in growth factors in ophthalmology: Preclinical and clinical studies. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(8):e605–14.
24. Bank W. World Population Ageing 2019. World Population Ageing 2019. 64 p.
25. Janine A. Clayton MD. Dry Eye. *N Engl J Med*. 2018;378(22):212–23:12.

26. Levy N, Wang Yin GH, Noharet R, Ghazouane R, Grimaud F, Aboudou H, et al. A retrospective analysis of characteristic features of responder patients to autologous serum eye drops in routine care. *Ocul Surf*. 2019;17(4):787–92.
27. Da Costa AX, Da Gama RM, Smit Kitadai SP, De Andrade EP, Rocha Ferro GB, Pereira Gomes J Álvaro. Volume da gota dos colírios lubrificantes: Estudo farmacoeconômico. *Rev Bras Oftalmol*. 2015;74(6):339–44.
28. UFRGS. HCPA disponibiliza tratamento para casos graves de olho seco [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 8]. Available from: <http://www.ufrgs.br/ufrgs/noticias/hcpa-disponibiliza-tratamento-para-casos-graves-de-olho-seco>
29. Gomes P. COLÍRIO DE SORO AUTÓLOGO ESTÁ DE VOLTA PARA O TRATAMENTO DO OLHO SECO [Internet]. 2021. [cited 2021 Nov 10]. Available from: <https://oftalmologiapereiragomes.com.br/colirio-de-soro-autologo-esta-de-volta-para-o-tratamento-do-olho-seco/>
30. Snapshot M, Overview M. DRY EYE DISEASE MARKET - GROWTH , TRENDS , COVID-19 IMPACT , AND FORECASTS. 2022;1–7.
31. Nelson JD, Craig JP, Akpek EK, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, et al. TFOS DEWS II Introduction. *Ocul Surf*. 2017;15(3):269–75.
32. Medical D, Market G. *Fortune Business Insights*. 2021.
33. SES-SP. Estado de São Paulo segundo Departamentos de Saúde [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 8]. Available from: <http://saude.sp.gov.br/ses/institucional/departamentos-regionais-de-saude/regionais-de-saude>
34. BRASIL/ANVISA. Resolução conjunta ANVISA nº. 20/10 de abril de 2014 [Internet]. BRASIL; 2014 p. 1–24. Available from: http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/anvisa_rdc20_10abr2014.pdf
35. Brasil. Diário oficial da união [Internet]. 2016 p. 1–64. Available from: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-n-158-de-4-de-fevereiro-de-2016-22301274>
36. Ministério da Saúde B. Instrução Normativa - IN nº 35, de 21 de agosto de 2019

- [Internet]. BRASIL; 2019. Available from: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-in-n-35-de-21-de-agosto-de-2019-211914062>
37. Conselho Federal de Psicologia. Nota Técnica N° 1/2018/Gtec/Cg. 2018;8. Available from: https://site.cfp.org.br/wp-content/uploads/2018/01/NOTA-TECNICA-Nº-1_2018_GTEC_CG.pdf
 38. ANVISA/BRASIL. RESOLUÇÃO RDC N° 504, DE 27 DE MAIO DE 2021 [Internet]. BRASIL; 2021. Available from: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-504-de-27-de-maio-de-2021-323008631>
 39. ANVISA/BRASIL. RESOLUÇÃO RDC N° 512, DE 27 DE MAIO DE 2021 [Internet]. BRASIL; Available from: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-512-de-27-de-maio-de-2021-322975673>
 40. John B. Pinto. Supply and demand: Navigating the future of ophthalmology [Internet]. Ocular Surgery News. 2020. Available from: <https://www.healio.com/news/ophthalmology/20210707/supply-and-demand-navigating-the-future-of-ophthalmology>
 41. Ottaiano, José Augusto Alves Ávila MP, Umbelino, Cristiano Caixeta Taleb AC. Censo Brasileiro de Oftalmologia. 2019.
 42. Gershoni A, Vainer I, Reitblat O, Mimouni FB, Livny E, Blumenthal EZ, et al. Research productivity across different ophthalmic subspecialties in the United States. *BMC Health Serv Res.* 2019;19(1):1–9.
 43. (CBO) CB de O. Censo Brasileiro de Oftalmologia. *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952. 2014.
 44. Barabino S, Aragona P, di Zazzo A, Rolando M, Berchicci L, Bonini S, et al. Updated definition and classification of dry eye disease: Renewed proposals using the nominal group and Delphi techniques. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31(1):42–8.
 45. Thorne GH, Harrison Thorne , Bountiful U, Gale Harrison Thorne J. METHODS FOR PREPARING AUTOLOGOUS BLOOD EYE DROPS. Vol. 2. USA; US 10,800,556 B2, 2020. p. 8.
 46. López-García JS, García-Lozano I, Rivas L, Viso-Garrote M, Raposo R, Méndez

MT. Lyophilized Autologous Serum Eyedrops: Experimental and Comparative Study. Am J Ophthalmol. 2020;213:260–6.

ANEXO 1

Solicitação de Soro autólogo de uso ocular

Solicitante

*Nome:	Clinica:	nº de conselho profissional:
--------	----------	------------------------------

Paciente

*Nome:	*Sexo:	*Idade:
--------	--------	---------

Paciente possui exames anteriores de sorologia (HIV, HCV, HBV e Sífilis) negativos e hemograma normal

*Sobre o Colírio

Indicação:	Estimativa de uso:
	<input type="checkbox"/> 1 mês
	<input type="checkbox"/> 2-3 meses
	<input type="checkbox"/> Mais de 3 meses

Prescrição (Ex: utilizar de três em três horas):

Diluição:

10%

15%

20%

Outra:

O termo de consentimento foi assinado e será encaminhado juntamente com este pedido.

Comentários

Importante: O preenchimento completo deste formulário é necessário para o correto processamento do colírio de soro autólogo

Data:

Assinatura:

¹ Obrigatório o encaminhamento do termo de consentimento livre e esclarecido juntamente com o pedido de exame

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, declaro ter sido informado claramente sobre os riscos, benefícios, implicações, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao Soro Autólogo de Uso Ocular em sua aplicação reconhecida pelo parecer CFM nº 40/2017 e sua produção regulamentada pela Nota técnica Nº 3/2018/SEI/GSTCO/DIARE/ANVISA.

As minhas dúvidas foram respondidas pelo médico _____.

Assim, declaro que fui informado que esta terapia tem sido utilizada em diversas partes do mundo de forma a melhorar quadros inflamatórios, promover cicatrização, lubrificar e promover estabilidade do filme lacrimal.

Fui também claramente informado a respeito das seguintes contraindicações e efeitos adversos:

1. O paciente não deve ser portador HTLV I e II, HIV, HCV, HBV, Chagas e Sífilis;
2. Hemograma sem alterações
3. Por ser um material biológico deve ser preservado em congelador, com uso em até três meses. Após descongelado, utilizar em até três dias.
4. Há desconforto associado à coleta de sangue. Pode existir um risco relacionado à punção da veia de onde será coletado o sangue, que pode ficar com hematomas, local dolorido após a coleta, havendo ainda a necessidade de puncionar mais de uma vez se a veia for de difícil acesso. Mas não se preocupe, um profissional bem treinado estará responsável por esse momento que para alguns pacientes poderá ser muito delicado.

Estou ciente de que esse medicamento somente pode ser utilizado por mim comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo se o tratamento for interrompido.

Autorizo a equipe científica a utilizar os dados deste procedimento para publicações científicas, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

Local:
Data:
Nome do paciente:
CPF:
_____ Assinatura do paciente
Médico responsável: CRM: UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico

ANEXO 3

Questionário aos Médicos Oftalmologistas

Com o intuito de aprimorar o tratamento dos portadores de Síndrome do Olho Seco, este formulário é destinado aos Médicos Oftalmologistas, para melhor compreensão das necessidades terapêuticas e avaliação de possíveis aplicações da medicina personalizada em prol do paciente.

***Obrigatório**

1. E-mail *

2. 1 - Há quanto tempo atua na Oftalmologia? *

Marcar apenas uma oval.

- Menos de 5 anos
- Entre 5 e 10 anos
- Entre 10 e 20 anos
- Entre 20 e 30 anos
- Mais de 30 anos

3. 2 - Qual(is) a(s) sua(s) subespecialidade(s) na Oftalmologia? *

Marque todas que se aplicam.

- Nenhuma
- Córnea / Doenças Externas
- Catarata / Cirurgia Refrativa
- Glaucoma
- Retina / Úvea
- Plástica / Vias Lacrimais

Outro: _____

4. 3 - Qual(is) o(s) seu(s) locais de atuação? *

Marque todas que se aplicam.

- Clínica privada
- SUS - atendimento primário / posto de saúde
- SUS - atendimento secundário / ambulatório de especialidades
- SUS - atendimento terciário / hospital universitário

Outro: _____

5. 4 - Quantos pacientes com Síndrome do Olho Seco atende em uma semana normal de trabalho? *

Marcar apenas uma oval.

- 0 a 10
- 10 a 30
- 30 a 50
- 50 a 100
- Mais de 100

6. 5 - Qual o percentual desses pacientes com Síndrome do Olho Seco com grau de Moderado a Grave? *

Marcar apenas uma oval.

- 0 - 1%
- 1 - 5%
- 5 - 10%
- Mais de 10%

7. 6 - Tem experiência com o uso de colírio de soro autólogo no tratamento de pacientes com Síndrome do Olho Seco? *

Marcar apenas uma oval.

- Sim
- Não

8. 7 - Tem enfrentado dificuldades em disponibilizar o tratamento com colírio de soro autólogo para os seus pacientes? Qual(is)? *

Marque todas que se aplicam.

- Não há um serviço local autorizado para a sua produção
- Alto custo
- Conservação complicada
- Baixa aceitação
- Não tenho enfrentado dificuldades
- Não se aplica

Outro: _____

9. 8 - Em qual porcentagem dos casos LEVES de Síndrome do Olho Seco você recomendaria o colírio de soro autólogo, se estivesse facilmente disponível? *

Marcar apenas uma oval.

- 0%
- 1 - 10%
- 10 - 20%
- 20 - 50%
- Mais de 50%

10. 9 - Em qual porcentagem dos casos MODERADOS a GRAVES de Síndrome do Olho Seco você recomendaria o colírio de soro autólogo, se estivesse facilmente disponível? *

Marcar apenas uma oval.

- 0%
- 1 - 10%
- 10 - 25%
- 25 - 50%
- 50 - 75%
- Mais de 75%

11. 10 - Deixe sua opinião, dúvidas e comentários sobre o colírio de soro autólogo

Este conteúdo não foi criado nem aprovado pelo Google.

Google Formulários

Anexo 4

Pesquisa de satisfação para médicos oftalmologistas

Este formulário é destinado aos médicos oftalmologistas que indicaram o uso de colírio de soro autólogo como tratamento para pacientes com síndrome de olho seco e outros acometimentos oculares.

1. E-mail

2. 1- Após o tratamento com colírio de soro autólogo, houve melhora na condição clínica de seus pacientes?

Marcar apenas uma oval.

Sim

Não

3. 2 - Os pacientes relataram melhora em quais dos sintomas com o uso do colírio de soro autólogo?

Marque todas que se aplicam.

Ardência

Secura dos olhos

Vermelhidão

Prurido

Acuidade visual

4. 3 - Os pacientes relataram algum inconveniente sobre o uso de colírio de soro autólogo?

Marcar apenas uma oval.

Sobre o produto (ardência, dificuldade no uso do conta gotas, etc)

Dificuldade na logística (coleta e retirada do produto)

Preço alto

Outros

5. 4 - Como avalia o produto que está sendo fornecido aos pacientes em uma escala de 0 a 10, sendo 0 um produto ruim e 10 excelente

Marcar apenas uma oval.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

6. 5 - Continuaría recomendando o produto para novos pacientes?

Marcar apenas uma oval.

Sim

Não

7. 6- Teve dificuldades para disponibilizar essa terapia?

Marcar apenas uma oval.

Sim

Não

8. 7 - Se respondeu SIM na questão 6, especifique qual(is) dificuldades encontrou:

9. 8 - Como classificaria a eficácia do colírio de soro autólogo?

Marcar apenas uma oval.

Bom

Muito Bom

Excelente

Ruim

Muito ruim

10. 9 - Deixe sua opinião, dúvidas e comentários sobre o colírio de soro autólogo

Este conteúdo não foi criado nem aprovado pelo Google.

Google Formulários

Anexo 5

Pesquisa de satisfação de pacientes

Este formulário é destinado aos pacientes que fazem uso de colírio de soro autólogo

1. Nome

2. Idade

3. Sexo

Marcar apenas uma oval.

Feminino

Masculino

4. Raça

Marcar apenas uma oval.

Branca

Preta

Parda

Amarela

Indígena

5. 1- Como você considera o uso do colírio de soro autólogo:

Marcar apenas uma oval.

Excelente

Bom

Regular

Ruim

Não melhorou nada

6. 2 - Você sente que houve melhora na sensação de "olhos secos"?

Marcar apenas uma oval.

Sim

Não

7. 3 - Houve melhora na sensação de "ardência" dos olhos?

Marcar apenas uma oval.

Sim

Não

8. 4- Quanto à "vermelhidão" dos olhos, também houve melhora?

Marcar apenas uma oval.

Sim

Não

9. 5- Percebeu melhora para enxergar?

Marcar apenas uma oval.

Sim

Não

10. 6 - Você usa outros produtos/medicamentos juntos?

Marcar apenas uma oval.

Sim

Não

11. 7 - Se sim, quais são estes produtos/medicamentos?

12. 8 - Você encontra alguma dificuldade no uso do colírio?

Marcar apenas uma oval.

Sim

Não

13. 9 - Se sim, o que você acha complicado em relação ao uso?

14. 10 - Como foi a coleta de sangue?

Marcar apenas uma oval.

Tranquila, sem nenhuma intercorrência

Traumática, não pretendo voltar

Fui mal atendido

Tenho medo, mas não vejo problemas

15. 11 - Comparando com outros produtos que você já fez uso, como você classifica o colírio de soro autólogo de 0 a 10, sendo 0 um produto muito ruim e 10 excelente

Marcar apenas uma oval.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

16. Espaço livre para o (a) senhor (a) dar sugestões ou registrar reclamações.
