



## Secretaria da Saúde - SES

Portaria 04/2019/2019 - SES

*Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento medicamentoso do Edema Macular Secundário à Retinopatia Diabética no Estado de Goiás.*

O SECRETÁRIO DE ESTADO DA SAÚDE, usando de suas atribuições legais, e

Considerando as disposições constitucionais e a Lei Federal nº 8080, de 19 de setembro de 1990, que tratam das condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, como direito fundamental do ser humano;

Considerando que os entes federativos poderão ampliar o acesso do usuário à assistência farmacêutica, desde que questões de saúde pública o justifiquem, conforme Art. 28, § 1º do Decreto nº. 7.508, de 28 de junho de 2011;

Considerando a necessidade de garantir a prescrição segura e racional dos medicamentos para o tratamento do Edema Macular Secundário à Retinopatia Diabética (EMD), por meio de um instrumento que traga orientações quanto às indicações, critérios de tratamento e para a solicitação dos medicamentos;

Considerando a Portaria 03/2019 – SES, publicadas no Diário Oficial nº 23.075 de 17 de junho de 2019, que aprovam a incorporação dos medicamentos ranibizumabe, aflibercepte e o implante biodegradável de dexametasona à Relação Estadual Complementar de Medicamentos para tratamento de pacientes com EMD.

RESOLVE:

Art. 1º – Aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento medicamentoso do Edema Macular Secundário à Retinopatia Diabética no Estado de Goiás, anexo desta Portaria;

Parágrafo único. O Protocolo, objeto desta Portaria, que contém o conceito geral da doença, os meios para o diagnóstico, os critérios de inclusão e de exclusão, as formas de tratamento, bem como os mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter estadual e deve ser utilizado na regulação do acesso assistencial, autorização e registro dos procedimentos correspondentes;

Art. 2º – É obrigatória a cientificação ao paciente, ou a seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamentos preconizados para o tratamento da doença, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER), conforme o modelo integrante do Protocolo;

Art. 3º – Estado e os municípios, conforme sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença, em todas as etapas descritas no Protocolo anexo a esta Portaria;

Art. 4º – No momento em que o Ministério da Saúde (MS) aprovar o protocolo nacional de tratamento do EMD e disponibilizar os medicamentos padronizados por ele, este protocolo estadual será revogado na íntegra e de forma imediata, passando a valer as regras de acessibilidade aos medicamentos estabelecidas no protocolo do MS.

Art. 5º – Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

**CUMPRE-SE E PUBLIQUE-SE.**

Gabinete do Secretário da SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE, aos 11 dias do mês de julho de 2019.

**Ismael Alexandrino Júnior**  
Secretário de Estado da Saúde de Goiás

### ANEXO

#### PROTÓCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DO EDEMA MACULAR SECUNDÁRIO À RETINOPATIA DIABÉTICA NO ESTADO DE GOIÁS.

##### 1. INTRODUÇÃO

A retinopatia diabética (RD) é a principal causa de perda visual em indivíduos com idade entre 20 e 74 anos nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo uma das doenças oftalmológicas com maior impacto em termos de saúde pública<sup>(1,2,3)</sup>. O diabetes mellitus (DM), doença vascular crônica de elevada morbidade e mortalidade, pode acometer praticamente todos os níveis dos tecidos oculares, anexos, vias neurosensoriais e sistema de motilidade. São, contudo, as complicações microvasculares especificamente na retina as responsáveis pela baixa de visão decorrente da doença<sup>(4,5)</sup>.

Estudos populacionais apontam que aproximadamente 40% dos pacientes com DM com idade superior a 40 anos têm alguma retinopatia e 8,2% apresentam retinopatia com risco visual<sup>(6)</sup>. Tanto o diabetes mellitus tipo 1 (DM1, insulino dependente) quanto o diabetes tipo 2 (DM2, não-insulino dependente) podem evoluir com RD, a depender de inúmeros fatores, entre os quais o tempo de doença, comorbidades associadas, controle metabólico e determinantes sociais. Quase todos os pacientes com DM1 e mais de 60% dos portadores de DM2 desenvolverão RD durante as duas primeiras décadas da doença<sup>(7,8)</sup>.

O diagnóstico precoce e o tratamento da RD são essenciais porque evitam a cegueira irreversível e proporcionam maior qualidade de vida ao indivíduo. Segundo análise da evolução natural da doença, a perda de visão ocorre principalmente em decorrência do edema macular diabético (EMD) e da neovascularização (NV) de retina, as quais são geralmente observadas num período de um ano entre os pacientes não tratados<sup>(9)</sup>.

O risco de cegueira pela RD pode ser reduzido a menos de 5% quando o diagnóstico é realizado em tempo adequado e o tratamento feito de modo correto, antes que alterações irreversíveis possam se instalar<sup>(10)</sup>.

A RD pode ser classicamente agrupada em uma fase não-proliferativa (RDNP), em que se observam alterações estruturais vasculares em diferentes estágios, sem haver, contudo, a presença de neovasos retinianos; e uma fase proliferativa (RDP), considerada avançada, em que predominam as manifestações neovasculares (NV). O EMD é uma complicação adicional que pode estar presente tanto na RDNP quanto na RDP, e é a principal causa de baixa visual em pacientes com retinopatia diabética<sup>(11)</sup>.

Historicamente, diversos tratamentos foram empregados com o objetivo de alterar a evolução natural da doença e tratar a perda visual do paciente com RD. O uso da fotocoagulação a laser e da cirurgia de vitrectomia permanecem como estratégias ainda frequentemente indicadas na terapêutica retiniana. Com a introdução da terapia com o antagonista do fator de crescimento endotelial vascular (anti-VEGF), esse principal mediador das alterações relacionadas ao edema macular, houve uma revolução no tratamento da RD em termos de acuidade visual, recuperação anatômica e controle ocular da doença<sup>(12)</sup>.

Anticorpos monoclonais antiangiogênicos são proteínas que reconhecem e ligam-se seletivamente a uma proteína chamada fator de crescimento endotelial vascular humano A (VEGF-A, abreviatura do inglês, *vascular endothelial growth factor*). Os

antiangiogênicos atuam nos receptores das células da retina e coróide e inibem o crescimento de novos vasos sanguíneos assim como diminuem a permeabilidade vascular, reduzindo a exsudação e regredindo o edema. Pacientes fânicos com edema macular recente são sua principal indicação. Seu tempo de ação é limitado, sendo necessário repetir o tratamento com frequência, usualmente com intervalo de 30 dias, ou seja, tratamento mensal<sup>(38)</sup>.

Mais recentemente, mediante a compreensão ampliada da RD como uma doença também de espectro inflamatório, a instituição da terapia corticoesteróide permitiu maior controle de citocinas e mediadores não-VEGF participantes da formação e refratariedade do EMD<sup>(13)</sup>.

A fotocoagulação a laser é ainda hoje, indicada em casos de retinopatia diabética proliferativa (quando há neovascularização de retina e faz-se a panfotocoagulação retiniana) e em casos selecionados de edema macular.

Duas medicações anti-VEGF atualmente encontram-se aprovadas pela ANVISA e podem ser indicadas: ranibizumabe e aflibercepte.

O implante biodegradável de dexametasona é a terceira forma terapêutica aprovada que completa o rol de tratamentos medicamentosos disponíveis.

Assim, para o tratamento do edema macular secundário a retinopatia diabética (EMD) têm-se medicações anti-VEGF como primeira linha de tratamento, os implantes biodegradáveis de dexametasona como segunda linha de tratamento, a fotocoagulação a laser focal ou em grade simples ou combinada e a vitrectomia como terceira linha de tratamento, a depender de cada caso.

Diante das limitações oferecidas pelo tratamento com anti-VEGFs, como a significativa proporção de pacientes que não respondem de maneira satisfatória (33,2%) ou possuem contra-indicações monoterapia com anticorpos monoclonais antiangiogênicos<sup>(39)</sup>, faz-se necessária o tratamento com o implante intravítreo de dexametasona 0,7 mg. A administração do Anti VEGF se faz com uma frequência superior ao implante intravítreo, o qual possui uma comodidade na administração (menor número de aplicações), que pode proporcionar maior adesão dos pacientes ao tratamento, devido a sua tecnologia de liberação controlada<sup>(40,41)</sup>.

Este protocolo visa disciplinar apenas o tratamento com antiangiogênicos e com Implantes intravítreos de polímeros farmacológicos de liberação controlada de corticosteróide (dexametasona) no âmbito do Estado de Goiás.

## 2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- Retinopatia diabética – CID10: H36.0

## 3. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico da RD é feito através da consulta oftalmológica em que são avaliados dados da história clínica do paciente – tempo de DM, controle glicêmico, antecedentes sistêmicos e oculares; exame de acuidade visual; aferição da pressão intraocular; biomicroscopia de segmento anterior e posterior; e oftalmoscopia com oftalmoscópio binocular indireto. Dentre as principais alterações retinianas presentes na RD (microaneurismas, hemorragias, exsudatos e vasos anômalos), o examinador avalia a presença de alterações maculares sugestivas de EMD, amparado pelo estudo ETDRS<sup>(13)</sup> que definiu os critérios do edema macular clinicamente significativo, como aumento de espessura tecidual a 500µm da fóvea (corte luminoso em fenda) e exsudação lipídica adjacente à área foveal. Caso presente, o EMD é subdividido ainda em central/foveal e não-central/não-foveal, conforme os critérios definidos pelos estudos referenciais<sup>(11)</sup>.

TABELA 1: Classificação da retinopatia diabética

GRAVIDADE DA RETINOPATIA	ACHADOS À OFTALMOSCOPIA SOB DILATAÇÃO PUPILAR
Sem retinopatia	Sem alterações
Retinopatia diabética não proliferativa leve	Apenas microaneurismas
Retinopatia diabética não proliferativa moderada	Microaneurismas + outras alterações que não caracterizam retinopatia severa
Retinopatia diabética não proliferativa severa	Qualquer uma das três alterações: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemorragias nos quatro quadrantes da retina;</li> <li>• Dilatações venosas em um quadrante;</li> <li>• Alterações vasculares intrarretinianas em um quadrante.</li> </ul>
Retinopatia diabética não proliferativa muito severa	Presença de duas das três alterações do quadro de retinopatia diabética não proliferativa severa
Retinopatia diabética proliferativa	Presença de neovascularização no disco óptico ou na retina; hemorragia vítrea

Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018) (17)

A presença e a gravidade do EMD não estão relacionadas diretamente com o grau da RD, podendo estar associadas a qualquer estágio da doença e evoluir de forma independente. Pacientes com RD leve podem ter EMD com importante diminuição de visão, enquanto pacientes com RD proliferativa e hemorragia vítrea podem apresentar boa acuidade visual sem EMD, o que torna mandatória a avaliação oftalmológica regular<sup>(10)</sup>.

TABELA 2: Classificação do edema macular

GRAVIDADE DO EDEMA MACULAR DIABÉTICO	ACHADOS À OFTALMOSCOPIA SOB DILATAÇÃO PUPILAR
Edema macular aparentemente ausente	Ausência de espessamento retiniano ou exsudatos duros no polo posterior
Edema macular aparentemente presente	Presença de espessamento retiniano ou exsudatos duros no polo posterior



**CLASSIFICAÇÃO DO EDEMA MACULAR PRESENTE**

Edema macular leve	Algum grau de espessamento de retina ou exsudatos duros no polo posterior, porém distantes do centro foveal
Edema macular moderado	Espessamento de retina próximo ao centro da mácula, mas que ainda não atingiu seu centro
Edema macular grave	Espessamento de retina ou exsudatos duros atingindo o centro da mácula

Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016) (10)

**3.1 EXAMES COMPLEMENTARES**

O EMD pode ser avaliado de forma complementar após o diagnóstico clínico através dos exames <sup>(11)</sup>:

**1) Retinografia fluoresceínica (angiofluoresceinografia - AGF):** A AGF permite a avaliação da perfusão vascular da retina, contribuindo para a caracterização da retinopatia diabética por meio da avaliação do edema macular, da presença de áreas de isquemia e presença de neovasos de retina. Apesar da importância da AGF, o diagnóstico do EMD é clínico, podendo ser documentado por retinografia colorida ou pelo OCT.

**2) Tomografia de Coerência Óptica (OCT):** Exame não-invasivo onde são feitos cortes ópticos de alta resolução do parênquima retiniano, os quais podem evidenciar aumento da espessura retiniana na região macular, com presença de líquido intrarretiniano de aspecto difuso ou cistoide e/ou presença de líquido subretiniano. A OCT é o exame de eleição para o acompanhamento dos pacientes com edema macular em tratamento.

**4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.**

Serão incluídos no protocolo de tratamento farmacológico (drogas anti-VEGF ou implante biodegradável de dexametasona), os pacientes com diagnóstico confirmado de edema macular diabético que se enquadrem nos seguintes critérios estabelecidos a seguir:

Para todos os pacientes, independente do medicamento solicitado:

- Angiofluoresceinografia com evidências de alteração no trânsito do contraste em região macular (vazamentos e/ou impregnação), associado a alteração fundoscópica e baixa AV.
- Pacientes residentes e domiciliados no território goiano, que foram diagnosticados clinicamente e por imagens com EMD e regulados para os serviços credenciados e habilitados pelo SUS para a reavaliação e aplicação do medicamento.
- Apresentação dos documentos, exames médicos comprobatórios, relatórios e receitas médicas. Sendo que os relatórios e a receitas médicas devem ser assinados por médicos especialistas em oftalmologia.

**1) Para o tratamento com fármacos anti-VEGF:**

- a) Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2;
- b) Sinais clínicos de edema macular ao exame fundoscópico;
- c) Melhor Acuidade visual corrigida de 20/40 a 20/400 (Snellen) <sup>(42,43)</sup>;
- d) Espessura macular  $\geq 400\mu\text{m}$  ao OCT;
- e) Acuidade visual de 20/25 e 20/30 nos casos em que for observada piora progressiva do edema macular comprometendo a área central da mácula, conforme definição, comprovada por 02 (dois) exames de OCTs consecutivos com intervalo de 30 (trinta) dias.
- f) Pacientes com edema macular diabético Fáccicos\* como primeira linha de tratamento.

\*sem intervenção cirúrgica para correção de “catarata” (Facectomia).

**2) Para o tratamento com implante intravítreo de dexametasona:**

- a) Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2;
- b) Sinais clínicos de edema macular ao exame fundoscópico;
- c) Pacientes resistentes ou persistentes: casos em que o EMD encontra-se presente mesmo após 03 (três) aplicações mensais seguidas de tratamentos com anti-VEGF (antiangiogênicos) <sup>(44,45)</sup>;
- d) Pacientes com edema macular diabéticos vitrectomizados, como primeira linha de tratamento;
- e) Pacientes com edema macular diabético com risco elevado para eventos tromboembólicos arteriais;

\*com intervenção cirúrgica para correção de “catarata” (Facectomia).

**5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Serão excluídos deste protocolo de tratamento farmacológico os pacientes que, independentemente do medicamento solicitado, apresentar um dos critérios abaixo:

- Não comprovarem diagnóstico de edema macular diabético;
- Gestantes;
- Edema macular diabético associado a outras alterações maculares, como síndrome de tração vitreomacular e membranas epirretinianas (diagnosticadas ao OCT);
- Pacientes com infecções oculares ou perioculares ativas ou suspeitas incluindo a maioria das infecções virais da córnea e conjuntiva, como ceratite epitelial ativa por herpes simples (ceratite dendrítica), varicela, infecções por micobactérias e doenças fúngicas;
- Dano estrutural permanente da fóvea, quando não é mais possível a prevenção da mais perda visual;
- Infecção, ainda que suspeita, no olho ou ao redor deste; dor ou vermelhidão no olho;
- Pacientes que não comprovarem residência e domicílio no Estado de Goiás.

Especificamente para cada medicamento solicitado:

**1) Para o tratamento com fármacos anti-VEGF:**

- Evidência ou suspeita de hipersensibilidade a um dos agentes antiangiogênicos após realizada uma aplicação;
- Quando a acuidade visual se tornar < 20/400 (Snellen) por causa retiniana, após o início do tratamento.

**2) Para o tratamento com implante intravítreo de dexametasona:**

- Pacientes afáxicos (ausência de cristalino ou de lente intra-ocular) com ruptura da cápsula posterior do cristalino;
- Pacientes com olhos com lente intraocular de câmara anterior, lente intraocular fixada na íris ou com fixação escleral e quando houver ruptura de cápsula posterior do cristalino.
- Pacientes com glaucoma avançado;

**6. TRATAMENTO**

Os fármacos a serem utilizados neste protocolo para tratamento do edema macular secundário à retinopatia diabética são: ranibizumabe, aflibercepte e o implante biodegradável de dexametasona.

O ranibizumabe foi instituído no tratamento da RD a partir dos estudos de eficácia da medicação no tratamento da DMRI exsudativa e do edema macular por oclusões venosas retinianas, sobretudo pelo perfil de eficácia e biossegurança a partir de estudos laboratoriais e em modelos animais. A molécula de ranibizumabe é capaz de se ligar a todas as isoformas de VEGF-A, diminuindo as concentrações oculares de VEGF-A e os efeitos vasculares dessa citocina<sup>(19)</sup>.

Os estudos clínicos Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) – Protocolo I, READ/RISE/RIDE e RESOLVE/RESTORE demonstraram a eficácia e segurança do ranibizumabe na melhora de acuidade visual e na espessura anatômica retiniana, com nível I de evidência, para o tratamento do EMD<sup>(20,21,22,23,24,25,26)</sup>.

O aflibercepte foi a segunda droga aprovada para o tratamento do EMD. Anteriormente designado VEGF-Trap, sua molécula bloqueia todas as isoformas de VEGF-A, VEGF-B e fator placentário (PlGF). Estudos sugerem ser uma medicação mais potente do que o bevacizumabe e o ranibizumabe no bloqueio ao VEGF e com uma meia-vida mais longa<sup>(27)</sup>.

A avaliação clínica do aflibercepte foi realizada mediante os estudos DA VINCI e VIVID/VISTA, os quais demonstraram a eficácia e segurança da droga na melhora da acuidade visual e da espessura anatômica retiniana dos pacientes com EMD<sup>(28,29)</sup>.

O estudo clínico DRCR.net – Protocolo T comparou as medicações aflibercepte, bevacizumabe e ranibizumabe, demonstrando ganho de visão e melhora da espessura macular para as três drogas, com resultados estatísticos ao final de dois anos similares entre aflibercepte e ranibizumabe<sup>(30)</sup>.

Buscando complementar o bloqueio da cascata inflamatória retiniana secundária à RD e almejando atender os pacientes não respondedores à terapia inicial com anti-VEGFs, os corticosteroides constituem a segunda linha de tratamento do EMD. A triancinolona foi a primeira droga testada nos estudos clínicos de EMD, com diversos efeitos colaterais relatados, principalmente catarata e hipertensão ocular/glaucoma. O desenvolvimento subsequente do sistema de dispensação sustentado de dexametasona foi incluído na estratégia de tratamento do EMD. Conforme os estudos clínicos PLACID e MEAD, foi demonstrado ganho visual e melhora anatômica de pacientes com EMD, com baixa incidência de efeitos colaterais. O estudo CHAMPLAIN demonstrou a eficácia do polímero em pacientes com edema macular refratário<sup>(31,32,33)</sup>.

No Brasil, o implante intravítreo de dexametasona 0,7 mg tem indicação para tratamento do edema macular diabético, do edema macular após oclusão de veias da retina e de processos inflamatórios do segmento posterior dos olhos, como uveíte de origem não infecciosa<sup>(46)</sup>.

**7. FÁRMACOS**

- Ranibizumabe – 10 mg/mL.
- Aflibercepte – 40 mg/mL.
- Implante biodegradável de dexametasona – 0,7 mg.

**7.1 Sobre o bevacizumabe**

Diversos estudos demonstraram o benefício da utilização do bevacizumabe no tratamento do edema macular diabético, inclusive com resultados clínicos semelhantes<sup>(12,25,32)</sup>. Esta medicação tem sido utilizada de forma off-label em diversos países, incluindo no Brasil. Recentemente, a ANVISA aprovou, sob condições específicas, o uso excepcional do bevacizumabe para o tratamento da DMRI neovascular no Sistema Único de Saúde por meio da Resolução da Diretoria Colegiada de número 111, publicada no Diário Oficial da União (DOU) no dia 08 de setembro de 2016.

A decisão da Anvisa atende a uma solicitação de autorização de uso feita pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) do Ministério da Saúde à Agência, com base nos estudos científicos sobre o efeito do bevacizumabe na DMRI. A autorização dada pela Anvisa tem duração de três anos, renovável por igual período. Na RDC 111/2016, a agência estabeleceu as exigências sanitárias às quais estão condicionadas o uso do medicamento, tornando a medicação aprovada para uso EXCLUSIVO em DMRI.

Em 08 de outubro de 2015, a CONITEC, em sua 40ª reunião, sugeriu a utilização do bevacizumabe no SUS, para o tratamento do edema macular secundário a retinopatia diabética. Dispõe a ata da reunião<sup>(36)</sup>:

*“Com relação à segurança do tratamento, não se observou diferença significativa entre bevacizumabe e ranibizumabe. Para o impacto orçamentário, foi apresentada estimativa para cinco anos, considerando quatro cenários, e o impacto variou de R\$43.209.285, para o bevacizumabe, e de R\$200.901.368,14 para o ranibizumabe. O plenário se declarou favorável a incorporar a classe de antiangiogênicos no SUS para tratamento de edema macular diabético, optando-se pela estratégia mais vantajosa para os pacientes e para o sistema: o bevacizumabe. De forma complementar tem-se o procedimento já disponível de fotocoagulação a laser. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública.”*

Não houve até o momento, a despeito da sugestão da CONITEC, posicionamento oficial da ANVISA, sobre a utilização do bevacizumabe na retinopatia diabética, tal qual foi realizado, por meio da RDC nº 111, em relação à DMRI neovascular, autorizando seu uso. Porém, assim que tivermos um posicionamento favorável da ANVISA quanto ao uso do bevacizumabe para o tratamento do edema macular diabético, será utilizado para tal finalidade o medicamento com melhores condições de custo efetividade para o SUS, conforme já estabelece este protocolo. Portanto, neste protocolo, este medicamento ainda não pode ser contemplado.

## 8. CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DO MEDICAMENTO E ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Estudos demonstraram que esquemas mensais de anti-VEGF produzem bons resultados visuais nos pacientes com RD, mas são caros e de difícil manutenção. Os estudos do DRCR.net – Protocolos I e T realizaram injeções mensais ou até resolução do líquido macular, mas foram esquemas complexos de difícil aplicação prática. O regime tratar-e-estender (T&E) (3 doses iniciais seguidas de retratamento de recorrência do edema nas avaliações seriadas com OCT) foi considerado por reduzir o número de injeções e minimizar o número de consultas. O esquema PRN (*pro re nata* – “se necessário”) permite monitorar o paciente e instituir o tratamento assim que o edema se reinstale (figura 1).

Nos casos de edema macular diabético, estudos adicionais são necessários para validar o melhor tempo terapêutico a ser utilizado, sendo a conduta hoje individualizada conforme o controle metabólico do paciente e em outros fatores oftalmológicos e sistêmicos<sup>(20,23,28,33,34)</sup>.

Para ter acesso ao tratamento padronizado neste protocolo, os pacientes devem ser encaminhados aos Centros de Referência em Oftalmologia pelas unidades de saúde que compõem a rede do SUS, obedecendo os mecanismos de referência ou contra-referência.

Nos Centros de Referência, os pacientes serão avaliados/reavaliados semiologicamente pelo médico examinador que, baseado nos critérios estabelecidos neste protocolo e na clínica do paciente, definirá qual a melhor conduta terapêutica a ser seguida.

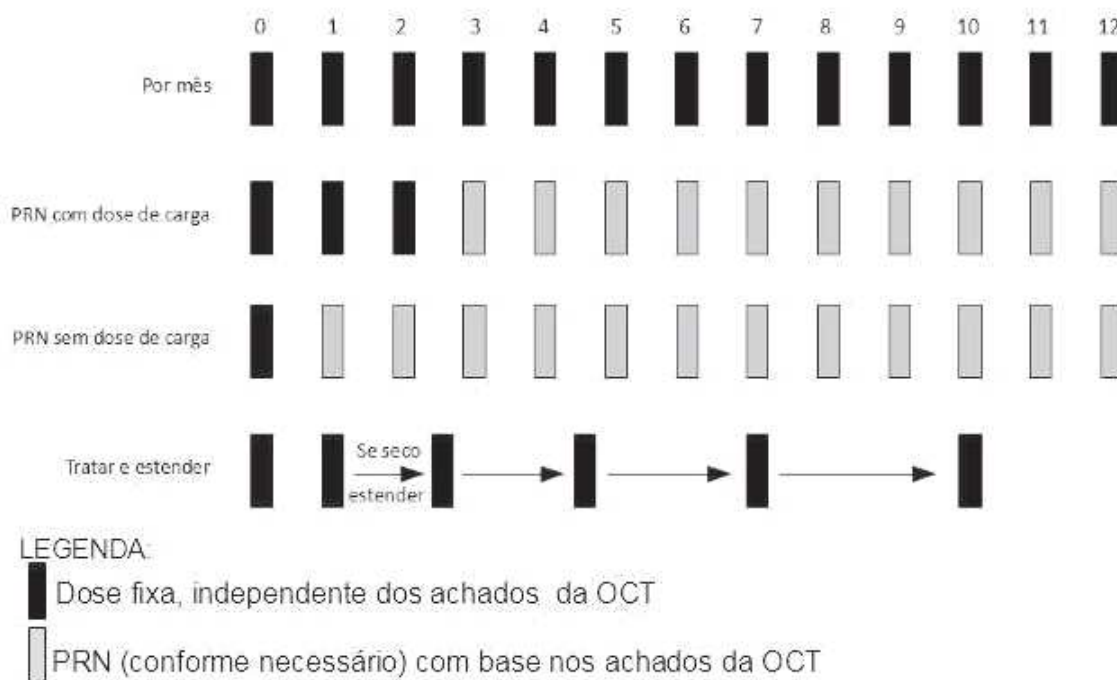
Na análise de custo-minimização (ACM), calcula-se a diferença de custos entre intervenções alternativas que são assumidas como produzindo resultados equivalentes, diferindo essas intervenções apenas nos custos que incorrem. Quando duas estratégias têm a mesma eficácia terapêutica e as mesmas consequências sobre a saúde do paciente, mas custos diferentes, a estratégia do custo mais baixa é a preferível<sup>(47)</sup>. Estando o paciente em conformidade com os critérios estabelecidos por este protocolo, o medicamento a ser usado no seu tratamento, será aquele que possuir a melhor minimização de custo para a SES/GO, uma vez que os medicamentos elencados neste documento possuem eficácia terapêutica e desfechos clínicos semelhantes.

Assim, caso a opção seja pelo uso dos Anti-VEGF, o paciente deverá receber 3 injeções mensais de ranibizumabe ou aflibercepte, seguido de acompanhamento PRN (figura 1).

Porém, se a opção for pelo uso do implante biodegradável de dexametasona, o paciente deverá ser tratado e avaliado após 6 (seis) meses, quando será considerada a necessidade ou não de retratamento. Novas aplicações deste medicamento, antes do prazo estipulado, deverão ter sua recomendação embasada nos critérios estabelecidos neste protocolo (item 9).

### 8.1 ESQUEMAS DE APLICAÇÃO DOS ANTIANGIOGÊNICOS

Figura 1: Regimes de tratamentos para edema macular diabético usando antiangiogênicos



Fonte: adaptado de: Review article (A. Kato et al. / Taiwan Journal of Ophthalmology 4 (2014) 3-8.

Dos esquemas acima propostos, utilizaremos neste protocolo o esquema PRN com dose de carga, no qual se aplica uma dose mensal por três meses consecutivos, seguidas do acompanhamento PRN por OCT. Neste esquema, o paciente só será tratado novamente se apresentar um ou mais dos critérios citados no item 9 (critérios de retratamento após fase de indução) deste protocolo.

### 8.2 CUIDADOS GERAIS E DURANTE A APLICAÇÃO

Os medicamentos padronizados neste protocolo só poderão ser administrados por oftalmologistas qualificados e com experiência em injeções intravítreas e nos Centros de Referência credenciados e habilitados pelo SUS. Não é recomendada a aplicação nos dois olhos simultaneamente, mas com um intervalo de, pelo menos, duas semanas.

A administração dos medicamentos deve ser realizada em condições assépticas controladas (uso de paramentação cirúrgica), seguindo o protocolo abaixo:

- a) instilação de colírio anestésico;
- b) instilação de colírio de iodo polvidona a 5%, 5 minutos antes do procedimento;
- c) higienização da pele de toda a região periorbital;
- d) colocação de campo estéril;
- e) colocação de blefarostato;
- f) nova instilação de colírio anestésico;
- g) marcação do local de aplicação na região temporal inferior com distância de 4 mm do limbo em pacientes fácicos e de 3,5 mm em afácicos/pseudofácicos;
- h) deslocamento da conjuntiva com pinça ou cotonete;
- i) aplicação do medicamento com agulha para injeção intravítrea (entre 27-30 gauge), procurando orientar a ponta da mesma no sentido do polo posterior, conforme alínea g;
- j) retirada da agulha e leve compressão do local para evitar refluxo por 30 segundos;
- k) instilação de colírio de antibiótico combinado ou não a corticosteroide (opcional);
- l) retirada de blefarostato e do campo estéril.

## 9. CRITÉRIOS DE RETRATAMENTO APÓS FASE DE INDUÇÃO

O tratamento inicial deverá ser instituído em esquema mensal com fase de indução (3 doses) para o ranibizumabe e aflibercepte; ou injeção única para o implante biodegradável de dexametasona, conforme estudos clínicos pivotais<sup>(20,29,31)</sup>.

Os pacientes só deverão ser tratados novamente se houver um ou mais dos seguintes sinais de edema recorrente em uma das visitas de acompanhamento:

- Diminuição da acuidade visual, devidamente comprovada;
- OCT com presença de fluido intrarretiniano ou sub-retiniano;
- Aumento na espessura macular central  $\geq 100 \mu\text{m}$ , por OCT;
- Angiografia com fluoresceína demonstrando vazamento macular típico ou sugestivo de atividade. A angiografia com fluoresceína será repetida a critério do médico assistente.

## 10. TEMPO DE TRATAMENTO E CRITÉRIOS DE INTERRUÇÃO

O tempo de tratamento de cada paciente deverá ser individualizado. O critério de tratamento e retratamento com regime individualizado será feito através da acuidade visual e da tomografia de coerência óptica (TCO), após instituída a terapia medicamentosa, sendo retratado caso haja recrudescência do edema.

A terapia anti-VEGF para o EMD geralmente resolve o edema e melhora a acuidade visual, mas uma parcela significativa de olhos (aproximadamente 25%) responde de maneira sub-ótima. O termo “falha no tratamento” é frequentemente usado para descrever tais olhos menos responsivos, mesmo que inexista na literatura uma definição uniformemente aceita deste termo<sup>(37)</sup>. Nesses casos, deve-se considerar a possibilidade de utilização do implante biodegradável de dexametasona.

O critério de interrupção do tratamento deverá ser a melhora e/ou manutenção da acuidade visual com estabilização da espessura retiniana e ausência de líquido intrarretiniano observado na OCT.

## 11. MUDANÇA DA MEDICAÇÃO

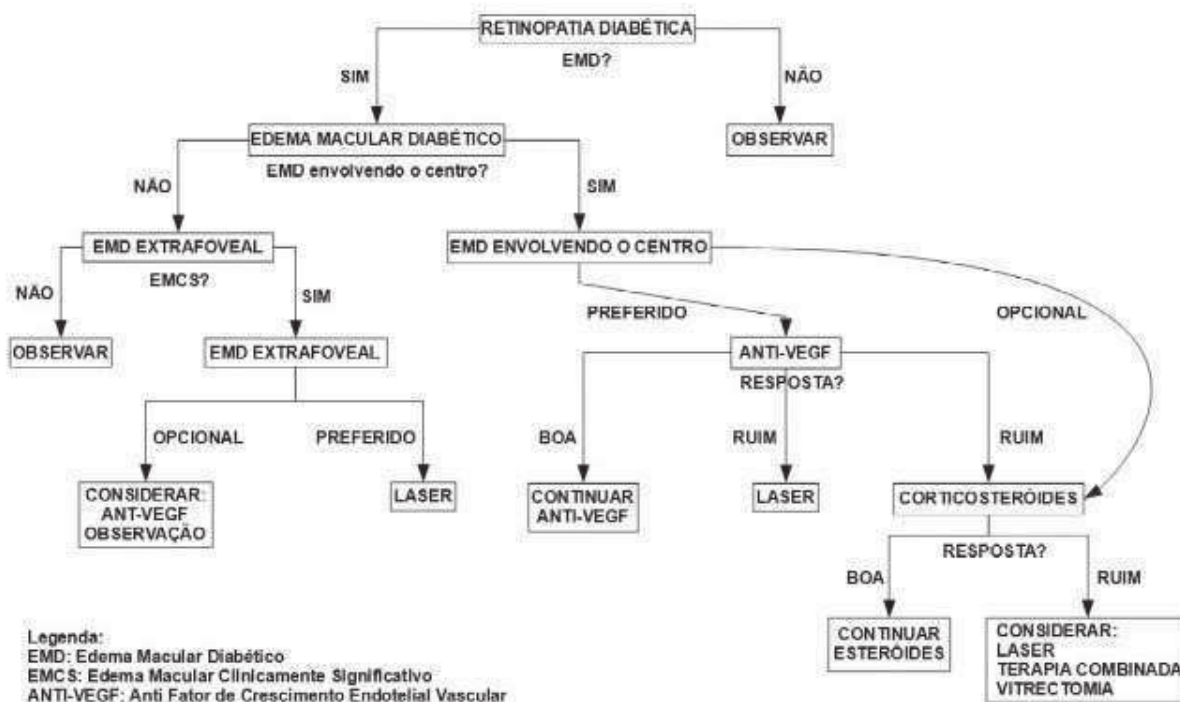
Caso tenha sido administrado três injeções de um dos anti-VEGF ou uma aplicação de implante biodegradável de dexametasona padronizados neste protocolo sem melhora do edema, será avaliado, a critério médico, a necessidade da mudança para a outra classe de medicamento disponível<sup>(35)</sup>.

## 12. MONITORIZAÇÃO E ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

A monitorização do tratamento com anti-VEGF deve ser realizada por meio de avaliações clínicas mensais, antes e após cada administração do anti-VEGF. Devem ser coletados dados clínicos como a avaliação da acuidade visual corrigida e será mandatória a realização da tomografia de coerência óptica (TCO) pós-tratamento, visando examinar a resposta clínica de cada paciente ao tratamento instituído. Mantendo resposta estável sem retomada do edema macular, as consultas poderão ser espaçadas conforme o estágio de seguimento da RD<sup>(11)</sup>.

havendo a necessidade de nova aplicação de anti-VEGF, a mesma deve ser realizada segundo o esquema PRN e apresentação de exames e documentos que comprovem a nova aplicação, enquanto o paciente que receber implante biodegradável de dexametasona será avaliado a cada 6 (seis) meses, com sequência do atendimento idêntico ao oferecido aos pacientes tratados com anti-VEGF.

**13. FLUXOGRAMA AUXILIAR PARA ESCOLHA DO MELHOR TRATAMENTO POSSÍVEL <sup>38</sup>**



**14. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE**

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos procedimentos e dos medicamentos preconizados neste Protocolo, inclusive levando-se em consideração as informações contidas no TER.

**15. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR**

Os pacientes com EMD e indicação de tratamento com antiangiogênico (anti-VEGF) ou implante biodegradável de dexametasona deverão ser atendidos em Centros de Referência em Oftalmologia credenciados e habilitados pelo SUS e que disponham dos recursos físicos e humanos necessários para a adequada avaliação e tratamento dos mesmos.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação do período da dose prescrita e dispensada, além da adequação do uso do medicamento.

Na solicitação inicial, bem como na solicitação referente à monitorização, o médico solicitante (assistente) deverá ser especialista em oftalmologia.

Em nenhuma hipótese os medicamentos serão entregues diretamente aos pacientes, mas somente nos Centros de Referência em Oftalmologia que farão a aplicação dos mesmos.

**16. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC. et al.; Eye Diseases Prevalence Research Group. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. Arch Ophthalmol. 2004;122(4):477–85.
2. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes. Diabetes Care. 2011;34:1238–44.
3. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. N Engl J Med. 2012;366:1227–39.
4. Bertoldi AD, Kanavos P, Franca GV, et al. Epidemiology, management, complications and costs associated with type 2 diabetes in Brazil: a comprehensive literature review. GlobalHealth. 2013;9:62.
5. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Diabetes Care. 2003;26(9):2653–64.
6. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. Arch Ophthalmol. 2004;122(4):552–63.
7. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al, for the Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE Study Group). Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2012;35:556–64.
8. Fong DS, Aiello LP, Ferris 3rd FL, et al. Diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2004;27:2540–53.
9. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred practice pattern guidelines: diabetic retinopathy. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2016. Disponível em: <http://www.aao.org/ppp>. Acesso em 9 jul 2017.
10. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016) / Adolfo Milech...[et. al.]; organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio - São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.il.
11. International Council of Ophthalmology. ICO Guidelines for Diabetic Eyecare 2017. San Francisco: International Council of Ophthalmology, 2017. Disponível em: [www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf](http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf). Acesso em 9 jul 2017.

12. Das A, Stroud S, Mehta A, Rangasamy S. New treatments for diabetic retinopathy. *Diabetes Obesity Metabolism*. 2015;17:219–30.
13. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2011;30(5):343–58.
14. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 / Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. -- São Paulo : Editora Ciannad, 2017. Vários autores. Vários coordenadores.
15. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, Midena E, Kaiser PK, Terasaki H, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Zeitz O, Metzger C, Brown DM. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247–54.
16. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789–801.
17. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A, on behalf of the RESTORE study group. The RESTORE Study. Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615–25.
18. Petrou P, Georgalas I, Giavaras G, Anastasiou E, Ntana Z, Petrou C. Early loss of pregnancy after intravitreal bevacizumab injection. *Acta Ophthalmol*. 2010;88(4):e136.
19. Gaudreault J, Fei D, Beyer JC, et al. Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits. *Retina*. 2007;27:1260–6.
20. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119:789–801. 13
21. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials. *Ophthalmology*. 2013;120:2013–22.
22. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33:2399–405.
23. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A, RESTORE study group. The RESTORE Study. Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615–25.
24. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al., RESTORE extension study group, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014;121:1045–53.
25. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Arnold-Bush B, Baker CW, Bressler NM, Browning DJ, Elman MJ, Ferris FL, Friedman SM, Melia M, Pieramici DJ, Sun JK, Beck RW. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1193–203.
26. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab, and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012;15(2):171–85.
27. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, Midena E, Kaiser PK, Terasaki H, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Zeitz O, Metzger C, Brown DM. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247–54.
28. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1658–65. 14
29. Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al. for the CHAMPLAIN Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*. 2011;31:915–23.
30. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, et al. for the Ozurdex PLACID Study Group. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2013;120(9):1843–51.
31. Boyer DS, Yoon YH, Belfort Jr R, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1904–14.
32. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Arnold-Bush B, Baker CW, Bressler NM, Browning DJ, Elman MJ, Ferris FL, Friedman SM, Melia M, Pieramici DJ, Sun JK, Beck RW. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1193–203.
33. Prünke C, Fajnkuchen F, Mahmood S, Ricci F, Hatz K, Studnička J, Bezlyak V, Parikh S, Stubbings WJ, Wenzel A, Figueira J; and the RETAIN Study Group. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol*. 2016. 100(6):787-95.
34. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris III FL, Friedman SM, Glassman AR, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:609–14.
35. Wood EH, Karth PA, Moshfeghi DM, Leng T. Short-term outcomes of aflibercept therapy for diabetic macular edema in patients with incomplete response to ranibizumab and/or bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015;46(9):950–4.
36. Stewart MW. *Diabetic Retinopathy: Current Pharmacologic Treatment and Emerging Strategies*. Florida: Mayo Foundation, 2017. 15
37. Ata da 40ª reunião da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), disponível em: "[http://conitec.gov.br/images/Reuniao\\_Conitec/Ata\\_40ReuniaoCONITEC.pdf](http://conitec.gov.br/images/Reuniao_Conitec/Ata_40ReuniaoCONITEC.pdf)"
38. Bhavsar AR. Diabetic retinopathy: the latest in current management. *Retina*. Jan;26(6 Suppl):S71–9.
39. Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM, et al. Early and Long-Term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data. *American Journal of Ophthalmology* 2016;172:72-9.
40. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*; 2014;121(10):1904–14.
41. Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*. May 2011;31(5):915-923.
42. Gillies MC, Lim LL, Campain A, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology* 2014;121:2473-81





43. Pacella E, Vestri AR, Muscella R, et al. Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) in patients with persistent diabetic macular edema. Clin Ophthalmol 2013;7: 1423–8.
44. Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM, et al. Early and Long-Term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data. American Journal of Ophthalmology 2016;172:72-9.
45. Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. Retina. May 2011;31(5):915-923.
46. Ozurdex. Bula do Produto. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7811032018&pIdAnexo=10718322](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7811032018&pIdAnexo=10718322) (Acesso em 11/06/19).
47. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : Ministério da Saúde, 2009: página 40.

## 17. ANEXOS

ANEXO 1 – RELAÇÃO DE DOCUMENTOS/EXAMES NECESSÁRIOS PARA ABERTURA DE PROCESSO DE SOLICITAÇÃO DOS MEDICAMENTOS CONTEMPLADOS NESTE PROTOCOLO ESTADUAL.

### a) Documentos:

1. Fotocópia da Carteira de Identidade;
2. Fotocópia do Cadastro de Pessoas Físicas (CPF) do paciente;
3. Fotocópia do Comprovante de Endereço com CEP (água, luz ou telefone) do paciente que comprove residência e domicílio no Estado de Goiás;
4. Fotocópia do Cartão Nacional de Saúde (CNS) do paciente. Caso o usuário não possua o CNS, esse poderá ser feito na Central Estadual de Medicação de Alto Custo Juarez Barbosa (CEMAC);
5. LME (Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica), adequadamente preenchido;
6. Prescrição médica, devidamente preenchida por médico especialista em oftalmologia;
7. Relatório médico, devidamente preenchido por médico especialista em oftalmologia;
8. Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER), conforme Anexo 6;
9. Termo de Compromisso para Monitorização, conforme Anexo 7.

### b) Exames necessários para abertura de processo:

- 1) Retinografia fluoresceínica (angiofluoresceinografia – AGF); OU,
- 2) Tomografia de Coerência Óptica (OCT).

ANEXO 2 – RELAÇÃO DE DOCUMENTOS/EXAMES NECESSÁRIOS PARA RENOVAÇÃO DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO, APÓS A FASE DE INDUÇÃO NO CASO DE ANTIANGIOGÊNICOS OU DA APLICAÇÃO DO IMPLANTE INTRAVÍTREO DE DEXAMETASONA.

### a) Documentos:

1. LME (Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica), adequadamente preenchido;
2. Prescrição médica, devidamente preenchida por médico especialista em oftalmologia.

### b) Exames necessários para renovação e continuidade do tratamento:

1. Tomografia de Coerência Óptica (OCT) ou Retinografia fluoresceínica (angiofluoresceinografia – AGF).

ANEXO 3 – MODELO DO TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

### Ranibizumabe, aflibercepte e implante biodegradável de dexametasona

Eu, \_\_\_\_\_, (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos ranibizumabe, aflibercepte e implante biodegradável de dexametasona, indicados para o tratamento do edema macular secundário à retinopatia diabética.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- redução considerável do risco de perda visual grave e de cegueira;
- estabilização da evolução da doença;
- melhora da visão (obtida em um terço dos pacientes).

Fui também informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:



• **Ranibizumabe: Contraindicações** – hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes, pacientes com infecções oculares ou perioculares ativas ou suspeitas, pacientes com inflamação intraocular ativa. Efeitos adversos – nasofaringite, dor de cabeça, inflamação intraocular, vitreite, deslocamento do vítreo, hemorragia retiniana, descolamento da retina, distúrbio visual, dor no olho, moscas volantes, hemorragia conjuntival, irritação do olho, sensação de corpo estranho no olho, lacrimejamento aumentado, blefarite, olho seco, hiperemia ocular e prurido nos olhos, artralgia, aumento da pressão intraocular, etc, que podem levar a cegueira permanente. Riscos – esse medicamento pertence à categoria C de risco na gravidez, portanto, não deve ser utilizado por mulheres grávidas, a menos que o benefício esperado supere o risco potencial para o feto. Para as mulheres que desejam engravidar e têm sido tratadas com esse medicamento, é recomendável esperar pelo menos 3 meses após a última dose antes de engravidar. Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento. Os pacientes podem apresentar borramento transitório da visão após receber a injeção intravítrea. Nestes casos, o paciente deve aguardar até a visão se recuperar antes de dirigir ou usar máquinas.

• **Aflibercepte: Contraindicações** – infecção ocular ou periocular, inflamação intraocular ativa, hipersensibilidade conhecida ao aflibercepte ou a qualquer um dos excipientes. Efeitos adversos – hemorragia subconjuntival, redução na acuidade visual, dor no olho, catarata, aumento da pressão intraocular, descolamento do vítreo, moscas volantes, sensação de corpo estranho no olho, dor no olho, infecções, etc, que podem levar a cegueira permanente. Riscos – esse medicamento pertence à categoria C de risco na gravidez, portanto, não deve ser utilizado por mulheres grávidas, a menos que o benefício esperado supere o risco potencial para o feto. Para as mulheres que desejam engravidar e têm sido tratadas com esse medicamento, é recomendável esperar pelo menos 3 meses após a última dose antes de engravidar. Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento. Os pacientes podem apresentar borramento transitório da visão após receber a injeção intravítrea. Nestes casos, o paciente deve aguardar até a visão se recuperar antes de dirigir ou usar máquinas.

• **Implante biodegradável de dexametasona: Contraindicações** – infecções oculares ou perioculares ativas ou suspeitas, hipersensibilidade à dexametasona, a outros corticosteroides ou a qualquer dos componentes deste produto, glaucoma avançado, afácicos com ruptura da cápsula posterior do cristalino, olhos com lente intraocular de câmara anterior (ACIOL), lente intraocular fixada na íris ou com fixação escleral e quando houver ruptura de cápsula posterior do cristalino. Efeitos adversos – pressão ocular aumentada, hemorragia conjuntival, dor no olho, hiperemia conjuntival, catarata, descolamento de vítreo, aumento do lacrimejamento, dor de cabeça, etc. Riscos – esse medicamento pertence à categoria C de risco na gravidez, portanto, não deve ser utilizado por mulheres grávidas, a menos que o benefício esperado supere o risco potencial para o feto. Os pacientes podem apresentar borramento transitório da visão após receber a injeção intravítrea. Nestes casos, o paciente deve aguardar até a visão se recuperar antes de dirigir ou usar máquinas.

Estou ciente de que o medicamento a ser utilizado por mim poderá ser qualquer um dos citados neste documento, a depender do melhor custo minimização, conforme os critérios estabelecidos neste protocolo uma vez que possuem eficácia terapêutica e desfechos clínicos semelhantes.

Fui informado(a) de que continuarei a ser atendido (a) em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

( ) Sim ( ) Não

Meu tratamento constará de um dos seguintes medicamentos:

- Ranibizumabe
- Aflibercepte
- Implante biodegradável de dexametasona

Local: _____	Data: _____
Nome do paciente:	
Cartão Nacional de Saúde:	
Nome do responsável legal:	
Documento de identificação do responsável legal:	
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal	
Médico responsável: _____	CRM: _____ UF: _____
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____	

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamentos padronizados no elenco estadual para tratamento medicamentoso do edema macular secundário à retinopatia diabética. Deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



ANEXO 4 – MODELO DO TERMO DE COMPROMISSO PARA MONITORIZAÇÃO DO EDEMA MACULAR DIABÉTICO (EMD).

1ª Via Farmácia

TERMO DE COMPROMISSO PARA MONITORIZAÇÃO

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre o período e os exames que constituem a monitorização estabelecida para o tratamento do edema macular secundário à retinopatia diabética e que devo trazer os seguintes exames, a cada ano:

- 1. Tomografia de Coerência Óptica (TCO).
- Fotocópia do exame de TCO, com validade máxima de 90 dias.

Nome do responsável legal

\_\_\_\_\_

Documento de identificação do responsável legal: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente ou do responsável legal

Observação: Não haverá entrega direta do medicamento aos pacientes e nem para seus representantes legais.

O medicamento será entregue pela Central Estadual de Medicamentos de Alto Custo (CEMAC) Juarez Barbosa, diretamente aos Centros de Referência em Oftalmologia que fará a aplicação do mesmo.

2ª Via Paciente

TERMO DE COMPROMISSO PARA MONITORIZAÇÃO

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre o período e os exames que constituem a monitorização estabelecida para o tratamento do edema macular secundário à retinopatia diabética e que devo trazer os seguintes exames, a cada ano:

- 1. Tomografia de Coerência Óptica (TCO).
- Fotocópia do exame de TCO, com validade máxima de 90 dias.

Nome do responsável legal

\_\_\_\_\_

Documento de identificação do responsável legal: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente ou do responsável legal

Observação: Não haverá entrega direta do medicamento aos pacientes e nem para seus representantes legais.

O medicamento será entregue pela Central Estadual de Medicamentos de Alto Custo (CEMAC) Juarez Barbosa, diretamente aos Centros de Referência em Oftalmologia que fará a aplicação do mesmo.....