

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS: RETINOPATIA DIABÉTICA

Secretário Municipal de Saúde

Leandro Leonardo de Assis Moreira

Secretário Municipal de Saúde

Leandro Leonardo de Assis Moreira

Secretária Municipal Adjunta de Saúde

Isabela Teixeira Rezende Guimarães

Direção da Atenção Primária à Saúde

Luiza Polliana Godoy Paiva Gouveia

Ricardo Duarte Pereira

Direção da Atenção Especializada

Taciana de Oliveira

Elaboração: Taciana de Oliveira

Revisão: Comitê de Protocolos/SMS – Ouro Preto

Ouro Preto – Minas Gerais

Maio de 2022

Apresentação:

Os protocolos de encaminhamento são ferramentas, de gestão e de cuidado, pois tanto orientam as decisões dos profissionais solicitantes quanto se constituem como referência que modula a avaliação das solicitações pelos médicos reguladores.

A atenção Básica cumpre papel estratégico nas redes de atenção, entre outras coisas, se caracteriza como porta de entrada preferencial do SUS e como local de gestão do cuidado dos usuários, servindo como base para o seu ordenamento e para a efetivação da integralidade do cuidado, portanto é fundamental que a AB tenha alta resolutividade, o que, por sua vez, depende da capacidade clínica e de cuidado de suas equipes, do grau de incorporação de tecnologias diagnósticas e terapêuticas e da articulação com outros pontos da rede de saúde.

O componente ambulatorial é um lugar marcado por diferentes gargalos, em especial no que se refere ao acesso decorrente de elementos como o modelo de atenção adotado, o dimensionamento e organização das ofertas e do grau de resolutividade da Atenção Básica.

Neste protocolo destacamos alguns aspectos presentes no processo de referenciamento de usuários para outros serviços especializados, que são abordados sob a forma de protocolos de encaminhamento que, para se potencializarem e efetivarem precisa ser articulado a processos que aumentem a capacidade clínica das equipes que fortaleçam práticas de microrregulação nas Unidades Básicas de Saúde e que propiciem a comunicação entre UBS, centrais de regulação e serviços especializados, pactuação de fluxos e protocolos. Neste contexto, os protocolos de encaminhamento são ferramenta, ao mesmo tempo, de gestão e de cuidado, pois tanto orientam as decisões dos profissionais solicitantes quanto se constituem como referência que modula a avaliação das solicitações pelos médicos reguladores.

Trata-se de um documento elaborado conforme orientações e do Ministério da Saúde e baseado nos protocolos de encaminhamento para serviços especializados. O desenvolvimento de protocolos para os principais motivos de encaminhamento de cada especialidade ou para os principais procedimentos solicitados facilita a ação da regulação.

Secretaria Municipal de saúde de Ouro Preto/SMS-OP/MG
Departamento de Atenção Básica/SMS/PMOP
Departamento de Atenção Secundária/SMS/PMOP

1. INTRODUÇÃO

A retinopatia diabética (RD) está entre as principais causas de perda de visão em pessoas entre 20 e 75 anos. Trata-se de uma complicação microvascular na retina, específica do *diabetes mellitus* (DM), que afeta cerca de 1 em cada 3 pessoas portadoras de DM. No Brasil, a incidência da RD é de 24 a 39% na população diabética, sendo estimada prevalência de 2 milhões de casos de RD. Após 20 anos de doença, estima-se que 90% dos portadores de diabetes tipo 1 (DM1) e 60% do tipo 2 (DM2) terão algum grau de RD.

Como a perda visual pode não estar presente nos estádios iniciais da retinopatia, o rastreamento oftalmológico de pessoas com diabetes é essencial para permitir o diagnóstico e a intervenção precoce. Estudos internacionais indicam que o risco de cegueira pode ser reduzido para menos de 5% se a RD for diagnosticada e tratada precocemente. Por outro lado, estima-se que 50% da RD proliferativa não tratada possa evoluir para cegueira em 5 anos. O tratamento com fotocoagulação a laser e, mais recentemente, a farmacoterapia intraocular podem prevenir a perda visual relacionada à RD.

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

- E10 - Diabetes mellitus insulino-dependente
- E11 - Diabetes mellitus não-insulino-dependente
- E12 - Diabetes mellitus relacionado com a desnutrição
- E13 - Outros tipos especificados de diabetes mellitus
- E14 - Diabetes mellitus não especificado
- H33.4 – Descolamento da retina por tração
- H36.0 - Retinopatia diabética
- H43.1 – Hemorragia do humor vítreo

3. RASTREAMENTO E PREVENÇÃO

Em pacientes portadores de DM1 e DM2, o controle da hemoglobina glicada (HbA1c) à níveis <7% é recomendado por ser capaz de reduzir o risco de progressão e incidência da RD e edema macular diabético (EMD). É recomendada a manutenção da pressão sistólica abaixo de 130 mmHg, bem como a manutenção dos níveis de proteinúria <30 mg/dL/24h, para a redução de progressão e incidência de RD e EMD.

A manutenção de um perfil lipídico dentro dos valores recomendados aos portadores de DM também é recomendada com o objetivo de se reduzir o risco de desenvolvimento ou progressão do EMD. O primeiro exame oftalmológico para rastreamento da RD em pacientes portadores de DM1 deverá ser realizado em até 5 anos após a instalação da doença (DM) ou no início da puberdade. No portador de DM2 o exame oftalmológico deverá ser realizado imediatamente após o diagnóstico da doença (DM). As avaliações deverão ocorrer anualmente, ou menor período dependendo do estágio da retinopatia diabética. Pacientes com diabetes, durante a gestação, deverão realizar exame oftalmológico trimestral.

4. DIAGNÓSTICO

É recomendado o uso dos métodos de oftalmoscopia binocular indireta e biomicroscopia de fundo, com a possibilidade de se associar a fotografia estereoscópica (retinografia), possibilitando a telessaúde em locais de baixo ou nenhum acesso ao especialista em oftalmologia.

4.1. Diagnóstico Precoce

O diagnóstico precoce da RD e seu adequado tratamento se justifica pela alta morbidade associada à doença quando diagnosticada em fases avançadas. O tratamento e acompanhamento precoce podem reduzir o risco de cegueira provocado pela RD para menos de 5%. Após 20 anos, cerca de 90% dos portadores de DM1 e 60% de DM2 terão algum grau de RD. Caso a RD não seja tratada, cerca de 50% irá evoluir para cegueira em 5 anos. Os entraves ao diagnóstico precoce da RD se iniciam pelo subdiagnóstico do DM na população geral. Além disso, há dificuldade de acesso a serviços oftalmológicos adequados ao rastreamento da RD. Nesse sentido, o aumento do conhecimento geral por meio de estratégias educacionais que promovam a adoção de medidas preventivas para o DM e suas complicações podem ser capazes de melhorar tanto o diagnóstico quanto o início e a adesão ao tratamento precoce.

4.2. Classificação da Retinopatia Diabética

A classificação da retinopatia diabética sofreu uma contínua evolução, sendo atualmente universal e padronizada. A classificação modificada de AirlieHouse foi utilizada nos estudos *Diabetic Retinopathy Study (DRS)* e *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)*, separando em retinopatia diabética não-proliferativa (RDNP) e proliferativa (RDP), devido à ausência ou presença de neovascularização de retina respectivamente. Buscando simplificar esta classificação, foi estabelecida a “Escala de Gravidade da Doença Retinopatia Diabética” baseada nos resultados do ETDRS e do *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR)*. Nesta escala simplificada de gravidade encontram-se cinco níveis conforme indicado abaixo:

Quadro 1. Níveis de gravidade da retinopatia e alterações observáveis ao exame de fundo de olho

Nível de gravidade da retinopatia	Alterações observáveis à fundoscopia dilatada
Sem retinopatia aparente	Sem alterações
RDNP leve	Apenas microaneurismas
RDNP moderada	Presença de microaneurismas, mas que ainda não caracterize RDNP grave
RDNP grave com um dos critérios ao lado	Hemorragias intra-retinianas nos 4 quadrantes ou
RDNP muito grave com dois critérios ao lado	Alterações venosas em conta em 2 ou mais quadrantes ou IRMA moderada em 1 ou mais quadrantes
RDP	Neovascularização de disco ou de retina ou hemorragia vítreo ou pré-retiniana

RDNP = Retinopatia Diabética Não Proliferativa; IRMA = Alterações Microvasculares Intra-Retinianas; RDP = Retinopatia Diabética Proliferativa.

O ETDRS define ainda a RDP de alto risco quando o olho apresenta neovascularização de disco (NVD) maior ou igual à fotografia padrão 10A, NVD menor associada a hemorragia vítrea ou pré-retiniana ou neovascularização fora do disco com pelo menos meia área de disco associada a hemorragia vítrea ou pré-retiniana. Esta escala permite avaliar a história natural dos diferentes níveis de gravidade nos quais, por exemplo, metade dos olhos com RDNP grave vai progredir para RDP em 1 ano e 15% para RDP de alto risco.

4.2.1. Classificação do edema macular diabético

Edema Macular Clinicamente Significativo - A Escala de Gravidade da Doença Retinopatia Diabética não avalia a presença de edema macular, mas o ETDRS introduziu o conceito de edema macular clinicamente significativo (EMCS). O EMCS é caracterizado pela presença de:

- (1) espessamento da retina em até 500 μm do centro da mácula; ou
- (2) exsudato duro em até 500 μm do centro da mácula associado a espessamento da retina adjacente; ou
- (3) uma zona de espessamento da retina de pelo menos 1.000 μm , qualquer parte dela dentro de 1.000 μm do centro da mácula.

Edema macular focal e difuso – O edema macular diabético (EMD) pode também ser classificado de acordo com a fonte de vazamento em focal ou difuso. Estudos clínicos com farmacoterapia não mostram diferença em resposta terapêutica entre EMD focal ou difuso.

Edema Macular Envolvendo o Centro – Com o advento da Tomografia de Coerência Óptica (OCT) e a possibilidade de medição objetiva da espessura retiniana, estudos clínicos mais recentes com farmacoterapia começaram a empregar o conceito de “Edema Macular Envolvendo o Centro”. Os estudos RIDE/RISE e MEAD utilizavam como critério de inclusão a presença de Edema Macular Envolvendo o Centro, com espessura do subcampo central foveal $\geq 275\mu\text{m}$ e $\geq 300\mu\text{m}$, respectivamente, medido com OCT *time domain*.

Edema macular com ou sem tração vítrea – O uso do OCT também possibilita classificar o edema macular em relação à morfologia predominante do edema e a presença de tração vítrea tangencial ou ântero-posterior. Dessa forma o edema pode ser tipo esponja, cístico ou na forma de líquido sub-retiniano com ou sem a presença de tração vítreo macular.

4.2.2. Exames complementares

Os exames complementares são utilizados para auxílio no diagnóstico e monitoramento terapêutico da RD e suas complicações. Recomenda-se a avaliação completa da retina, incluindo visualização estereoscópica do polo posterior e exame da periferia da retina e do vítreo, em todas as visitas que tenham por finalidade o acompanhamento da RD. O mapeamento da retina com pupila dilatada é preferencial para assegurar melhor avaliação do fundo do olho.

Não há critérios específicos, baseados em ensaios clínicos randomizados (ECR), para se determinar a frequência com que os exames complementares devem ser realizados. Recomenda-se o uso dos exames complementares quando houver suspeita de

piora do quadro clínico, necessidade de planejar tratamento ou quando o oftalmologista julgar necessário para melhor compreensão do caso.

A retinografia é um exame reproduzível que pode auxiliar na detecção e principalmente no monitoramento objetivo da gravidade da doença e em telemedicina. Este exame ainda é considerado o padrão ouro para documentar a gravidade da RD.

A angiofluoresceinografia (retinografia fluorescente binocular) não faz parte dos exames de rotina em pacientes diabéticos, mas ela é eficiente e sensível para o diagnóstico de EMD e pode auxiliar no tratamento com fotocoagulação a laser. As evidências provenientes dos estudos que avaliaram a angiofluoresceinografia não permitem definir a periodicidade de realização do exame. Nos estudos clínicos pivotais RESTORE, VIVID e VISTA, que levaram à aprovação das drogas antiangiogênicas no tratamento do EMD, o exame de angiofluoresceinografia foi realizado semestralmente, mas não foi objetivo do estudo avaliar a periodicidade do exame. Portanto, o exame deve ser recomendado em caráter complementar a critério médico.

Recomenda-se também seu uso para casos onde faz-se necessário avaliar o grau de isquemia central ou periférica como, por exemplo, casos com perda visual inexplicável, de não resposta visual ao tratamento do EMD, auxílio na detecção de neovascularização retiniana ou de disco e persistência de neovascularização após tratamento.

O exame de OCT se tornou o padrão ouro complementar no diagnóstico do EMD envolvendo o centro. Recomenda-se seu uso tanto para diagnóstico do EMD envolvendo o centro como para critério de tratamento ou retratamento. As evidências provenientes dos estudos disponíveis não permitem definir a periodicidade de realização do exame. Nos estudos clínicos pivotais RESTORE, VIVID e VISTA, que levaram à aprovação das drogas antiangiogênicas no tratamento do EMD, o exame de OCT era realizado mensalmente tanto em fases de regime de tratamento fixo como em fases de regime de tratamento quando necessário (*as needed*). A maioria dos outros ECR com drogas antiangiogênicas também estabeleceu o seguimento com exames mensais de OCT tanto em fases de regime de tratamento fixo, quanto em fases de regime de tratamento quando necessário (*as needed*). Outros estudos variaram essa periodicidade. Desta forma, recomenda-se o uso do exame de OCT sempre que a avaliação clínica oftalmológica for insuficiente para se definir o tratamento ou retratamento ou quando o oftalmologista julgar necessário para melhor compreensão do caso. Recomenda-se o uso da ultrassonografia ocular quando não é possível a adequada avaliação da retina devido a opacidades de meios como catarata ou hemorragia vítrea.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste PCDT pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2.

5.1. Critérios de inclusão para terapia anti-VEGF

Os antiangiogênicos são recomendados, apenas, para pacientes com qualquer grau de retinopatia diabética e edema macular diabético que envolve o centro da fóvea. O envolvimento do centro da fóvea é caracterizado por espessura do subcampo central foveal $\geq 275\mu\text{m}$ medido por tomografia de coerência óptica.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos aqueles pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação absoluta ao uso dos respectivos medicamentos ou procedimentos preconizados neste protocolo.

6.1. Critérios de exclusão para terapia anti-VEGF

Estará excluído desta forma terapêutica os pacientes que apresentem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) para medicamentos da classe anti-VEGF.

7. TRATAMENTO

A recomendação de tratamento foi elaborada conforme a gravidade clínica da doença, subdividida em:

- (a) Diabetes sem ou com RD até grau moderado e sem EMD;
- (b) Retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) grave e muito grave sem edema macular e a retinopatia diabética proliferativa (RDP) sem características de alto risco sem EMD;
- (c) Tratamento da retinopatia diabética proliferativa (RDP) de alto risco sem edema macular;
- (d) Edema macular diabético com qualquer grau de retinopatia diabética.

7.1. Diabetes sem ou com RD até grau moderado e sem EMD

Para essa condição específica, após o primeiro exame, recomenda-se a adequação do controle glicêmico com manutenção da HbA1c < 7%, o acompanhamento a cada 12 meses ou de acordo com critérios clínicos. Para este fim, serão utilizados os métodos diagnósticos já mencionados.

7.2. Retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) grave e muito grave sem edema macular e a retinopatia diabética proliferativa (RDP) sem características de alto risco sem EMD

O tratamento da RDNP grave e muito grave sem EMD e a RDP sem características de alto risco sem EMD são colocadas na mesma situação, pois elas apresentam o mesmo curso clínico, de acordo com o estudo do *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). Esse estudo demonstrou que metade dos pacientes com RDNP grave vão desenvolver RDP de alto risco em um ano. Em pacientes com RDNP muito grave, o risco de desenvolver RDP é de 75% em um ano, sendo que 45% serão de alto risco.

7.2.1. Fotocoagulação

Os estudos do ETDRS mostraram que o tratamento com a fotocoagulação a laser deve ser indicado em casos que exista RDP de alto risco. Além disso, deve ser utilizado nos casos de RDNP grave ou muito grave em situações em que há dificuldade de acesso ao sistema de saúde, para manter o acompanhamento recomendado a cada 4 meses, e em casos de gestação (na dependência da classificação da retinopatia diabética no início da gestação) ou em situações clínicas especiais, como a iminência de cirurgia de catarata. Este tratamento pode levar a redução em 50% do risco de perda visual grave em pacientes portadores de DM2, assim como a redução da necessidade de cirurgia de vitrectomia. A

técnica de fotocoagulação a laser a ser empregada nesses casos é a de panfotocoagulação (PFC).

7.2.2. Tratamento medicamentoso com anti-VEGF

Não é possível recomendar o uso da associação da PFC com agentes antiangiogênicos (*Anti Vascular Endotelial Growth factor* - anti-VEGF) em pacientes com RDNP grave/muito grave sem EMD ou RDP sem características de alto risco.

7.3. Retinopatia diabética proliferativa (RDP) de alto risco sem edema macular

A melhora rápida dos níveis glicêmicos, em pacientes cronicamente mal controlados, pode levar à piora momentânea da retinopatia e do edema macular. Essa evolução foi descrita no grupo de tratamento intensivo do *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), em gestantes, na Síndrome de Mauriac, em estudos com bomba de insulina e em pacientes após a realização de cirurgia bariátrica e de transplante de pâncreas. Nesses casos, é recomendado o acompanhamento oftalmológico mais frequente que o habitual.

7.3.1. Fotocoagulação

A fotocoagulação a laser deve ser usada no início do tratamento da RDP de alto risco sem EMD. Uma vez diagnosticado, recomenda-se o início do tratamento com a maior brevidade possível do paciente que se enquadra nessa classificação.

A energia do laser absorvida é convertida em energia térmica, elevando a temperatura do tecido em aproximadamente 20 ou 30 graus Celsius. As queimaduras térmicas desnaturam a proteína do tecido, o que leva à morte local da célula da retina e necrose coagulativa. Com o tempo, essas áreas de tecido danificado termicamente cicatrizam e se tornam mais fortemente pigmentadas, deixando cicatrizes visíveis no nível do pigmento da retina. Classicamente, são realizadas aproximadamente 1000-2000 micro-queimaduras na retina. Ao destruir a retina extramacular isquêmica em grande parte não utilizada, a fotocoagulação a laser reduz a área do tecido isquêmico, que por sua vez reduz a produção total de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) no olho e, assim, reduz a neovascularização.

O procedimento da fotocoagulação panretinal normalmente é realizado por lâmpada de fenda (*slitlamp*) ou por um oftalmoscópio a laser indireto (*headlamp*). No procedimento por lâmpada de fenda, a energia do laser é fornecida de maneira coaxial. O paciente é colocado em uma posição sentada e com o queixo apoiado. Uma lente de contato, que focaliza o laser na retina, é colocada contra a córnea com um agente de acoplamento transparente. O laser atravessa a córnea, a câmara anterior e a lente e foca a retina pela lente de contato. No procedimento por oftalmoscopia indireta, utiliza-se um laser acoplado de maneira coaxial a um oftalmoscópio indireto. Uma lente portátil é usada para visualizar a retina e focalizar o laser na retina. Os movimentos da cabeça do médico controlam o feixe de mira. Em ambos os casos, o médico ou cirurgião colocará anestesia tópica, geralmente proparacaína ou tetracaína, nos dois olhos.

Os pacientes experimentam níveis variados de desconforto com base no tipo e duração da fotocoagulação recebida. Durante o procedimento, os pacientes geralmente experimentam uma pequena sensação de "beliscão" com cada queimadura gerada no olho afetado. Por esse motivo, o procedimento pode ser dividido em várias sessões. Após o procedimento, é normal que os pacientes tenham dores leves de cabeça. Os pacientes costumam experimentar diminuição permanente na visão periférica, colorida e

noturna. Pacientes que apresentam sintomas incomuns após o procedimento, como aumento de flashes, moscas volantes, dor, vermelhidão, diminuição significativa da visão ou a sensação de que seu campo de visão é obscurecido por cortina preta, devem procurar serviço especializado imediatamente.

7.3.2. Tratamento medicamentoso com anti-VEGF

Ensaio clínico randomizado demonstraram que o uso da monoterapia com antiangiogênicos em RDP foi não inferior à monoterapia com PFC após 2 anos de estudo para desfechos de acuidade visual. Apesar dos antiangiogênicos promoverem melhoras nos índices que podem impactar no exercício de atividades manuais e na direção de automóveis, com menor risco de desenvolvimento de EMD e menor necessidade de cirurgia por vitrectomia, eles não apresentaram diferença quanto aos questionários de qualidade de vida, atividades de vida diária, alteração no desempenho das funções profissionais e atividades sob baixa luminosidade, em relação à PFC. Sendo assim, devido às incertezas advindas da evidência disponível, não é recomendado o emprego de antiangiogênicos para RDP de alto risco sem edema macular. Não é possível recomendar o emprego da associação de PFC com antiangiogênicos, pois os estudos não são conclusivos quanto à superioridade desta associação versus monoterapia com PFC no que tange à acuidade visual.

7.3.3. Tratamento medicamentoso com corticosteroides

Não se recomenda a associação de PFC com o uso de corticosteroides peri ou intra-ocular na RDP sem EMD, pois os estudos não são conclusivos quanto à superioridade da associação versus monoterapia com PFC no que tange à acuidade visual.

7.3.4. Tratamento cirúrgico

A cirurgia de vitrectomia pode ser recomendada em situações especiais descritas a seguir: 1) em casos de hemorragia vítrea que não clareie espontaneamente ou que impeça a realização da PFC completa; 2) em casos de descolamento tracional de retina com comprometimento da mácula ou que esteja ameaçando acometer a mácula; 3) em casos de descolamento de retina misto (tracional e regmatogênico); 4) em casos de hemorragia vítrea associada a *rúbeosis iridis*.

7.4. Edema macular diabético com qualquer grau de retinopatia diabética

7.4.1. Edema que não envolve o centro da fóvea

7.4.1.1. Fotocoagulação

O tratamento com laser para pacientes portadores de RD com EMD que não envolve o centro da fóvea é uma opção terapêutica viável para a redução da piora da acuidade visual. As evidências quanto à eficácia desta intervenção provêm de fontes indiretas, em que o laser foi avaliado em pacientes com edema envolvendo o centro da fóvea. As evidências diretas que investigaram a eficácia do laser no tratamento de EMD, especificamente não envolvendo o centro da fóvea, são escassas e limitadas a estudos observacionais que avaliaram desfechos de parâmetros de acuidade visual, espessura macular e volume. Essas evidências demonstraram benefício em estabilizar a progressão da doença ou alcançar uma melhora de moderada magnitude para esses parâmetros. Apesar da limitação na qualidade da evidência, esta modalidade terapêutica é amplamente utilizada na prática médica diária, sendo consagrada como segura e

efetiva na condução do EMD extrafoveal. Portanto, recomenda-se a terapia com laser para os pacientes com EMD que não envolve o centro da fóvea.

7.4.1.2. Tratamento medicamentoso

Não há evidências que permitam recomendar o tratamento farmacológico em casos de edema que não envolvam o centro da fóvea.

7.4.2. Edema que envolve o centro da fóvea

7.4.2.1. Fotocoagulação

A fotocoagulação por laser é inferior ao tratamento farmacológico no EMD que envolve o centro da fóvea. Entretanto, sua utilização é justificada na prática clínica por sua maior conveniência (redução da necessidade de visitas de acompanhamento, menor número de aplicações) e evidências que demonstram seu significativo benefício na redução da perda visual. Não há evidências suficientes que permitam demonstrar a superioridade de um laser em relação a outro (pulsado versus não-pulsado) e, portanto, não se recomenda substituir o laser tradicional pelo pulsado, sendo que os dois são utilizados na prática clínica.

7.4.2.2. Tratamento medicamentoso com anti-VEGF

O tratamento com anti-VEGF intravítreo no EMD que envolve o centro da mácula é superior ao laser, possibilitando ganho de acuidade visual. O uso do anti-VEGF é indicado como primeira opção de tratamento para pacientes com EMD. As evidências disponíveis provenientes da meta-análise de Avery sugerem um discreto aumento do risco de eventos cardiovasculares com o uso dos anti-VEGFs em relação ao laser ou placebo, mas os dados ainda são insuficientes para uma conclusão confiável e não impactam na recomendação de uso em geral. Apesar de não haver evidências que tenham investigado o efeito dos anti-VEGFs em população com evento cardiovascular prévio, sugere-se a avaliação de seu uso nesses pacientes pelo médico assistente.

A associação do laser ao anti-VEGF não demonstrou benefício incremental em relação à monoterapia com anti-VEGF no ganho de acuidade visual. Entretanto, sua utilização é justificada na prática clínica por sua maior conveniência (redução da necessidade de visitas de acompanhamento, menor número de aplicações). Sobre os antiangiogênicos, é oportuno mencionar que o aflibercepte e o ranibizumabe estão disponíveis no mercado, são aprovados pela Anvisa e possuem indicação em bula para o tratamento do EMD, já o bevacizumabe não possui indicação aprovada em bula no Brasil para o tratamento do EMD, sendo seu uso *off-label*. Recomenda-se o cumprimento das normas regulamentadas pela Anvisa para a prevenção de infecção ocular na aplicação dos anti-VEGFs.

7.4.2.3. Tratamento medicamentoso com corticosteroides

O uso de corticosteroides intravítreo pode ser recomendado em pacientes que não respondem ao tratamento com anti-VEGF (após 3-6 meses de tratamento contínuo), edema crônico, olhos pseudofácicos, olhos vitrectomizados, mulheres grávidas, pacientes com eventos tromboembólicos (IAM ou AVE) recente e severo, necessidade de intervalo maior entre as injeções, pacientes com EMD e indicação de cirurgia de catarata.

7.4.2.4. Tratamento cirúrgico

Para as recomendações referentes ao tratamento cirúrgico de RD com EMD que envolve o centro, é importante subdividir os casos em condições com ou sem tração vítrea.

7.4.2.4.1. EMD envolvendo o Centro da Fóvea com tração vítreo-macular

A vitrectomia via pars plana (VVPP) é o tratamento-padrão para síndrome de tração vítreo-macular apesar da paucidade de estudos randomizados. Entretanto, em EMD envolvendo o Centro da Fóvea com tração vítreo-macular, baseado nas evidências disponíveis não é possível recomendar em qual momento a VVPP deve ser considerada como opção de tratamento. Ela é uma opção comumente utilizada após a falha do tratamento farmacológico. Sua realização reflete a prática clínica atual e foi embasada em estudos observacionais não-controlados, com no máximo 12 meses de seguimento.

Evidências provenientes de ECR para esse grupo específico de pacientes são limitadas. Nos estudos observacionais que embasaram a prática foram evidenciadas melhora de leve a moderada magnitude na acuidade visual e redução significativa da espessura do EMD.

7.4.2.4.2. EMD envolvendo o Centro da Fóvea sem tração vítreo-macular

Não é possível recomendar o tratamento com VVPP para pacientes que apresentem EMD envolvendo o Centro da Fóvea sem tração vítreo-macular. Apesar dos estudos mostrarem melhora anatômica, sem ganho funcional, as evidências são provenientes de estudos observacionais de baixa qualidade.

8. FÁRMACOS

- Aflibercepte 40 mg/mL, frasco ampola
- Ranibizumabe 10 mg/mL, frasco ampola
- Bevacizumabe 25 mg/mL, frasco ampola
- Triancinolona 40mg/mL, frasco ampola
- Implante de dexametasona

8.1. Forma de administração

Diferentes estudos consideraram esquemas de tratamento diferentes. Na prática clínica as particularidades de cada paciente, a evolução clínica e o perfil de cada serviço irão nortear a frequência de aplicação dos anti-VEGF. Ademais, considerando a frequência de visita ao serviço de saúde, alguns desses esquemas, os quais consideram visitas com intervalo de tempo menor, podem não ser factíveis, devido a capacidade de atendimento dos centros especializados onde a aplicação é feita. Sendo assim, os esquemas de administração a seguir serão descritos de forma conceitual, ficando o esquema posológico sob responsabilidade do oftalmologista, em discussão com o paciente e de acordo com as características do serviço, levando em consideração o quadro clínico, a economicidade e a otimização do serviço.

8.1.1. Esquema fixo

O esquema fixo consiste em injeções mensais.

8.1.2. Esquema “Pro Re Nata” ou *as needed*

O regime PRN utiliza uma fase inicial de carregamento/indução com aplicações mensais consecutivas de uma a cinco injeções, de acordo com critério médico. E após é realizada nova injeção caso haja manutenção ou recidiva do edema demonstrado ao OCT.

8.1.3. Esquema “Tratar e estender”

Este regime consiste de uma fase inicial de carregamento/indução com aplicações mensais consecutivas de uma a cinco injeções, após são realizadas injeções em intervalos fixos que se prolongam ao longo dos meses.

9. MONITORAMENTO E REGIME DE TRATAMENTO

9.1. Diabetes sem ou com RD até grau moderado e sem EMD

Recomenda-se, após o primeiro exame, a reavaliação oftalmológica em 12 meses, de acordo com os critérios diagnósticos e exames complementares já definidos.

9.2. RD grau maior ou igual a grave sem EMD (grave, muito grave e RDP)

Após a conclusão do tratamento/estabilização do quadro, recomenda-se a reavaliação oftalmológica entre 4 a 6 meses ou em intervalo de tempo a critério médico, de acordo com os critérios diagnósticos e exames complementares.

9.3. Qualquer grau de RD com EMD

De acordo com os esquemas terapêuticos:

9.3.1. Anti-VEGF

9.3.1.1. Regime fixo

O tratamento com antiangiogênicos intravítreos em regime fixo é eficaz quanto ao ganho na acuidade visual e redução na espessura macular. O regime de tratamento fixo foi o escolhido pelos protocolos clínicos iniciais que testaram os medicamentos anti-VEGF. Estudos que levaram à aprovação do ranibizumabe, nos EUA, utilizaram frequência mensal por 2 anos. Estudos que levaram à aprovação do aflibercepte utilizaram uma frequência bimestral após fase de indução de 5 aplicações mensais consecutivas.

9.3.1.2. Regime *Pro Re Nata* - PRN (se necessário)

O regime PRN utiliza uma fase inicial de carregamento/indução com aplicações mensais consecutivas de uma a cinco injeções, de acordo com critério médico.

Para o anti-angiogênico ranibizumabe, os estudos RESTORE e sua extensão RISE e RIDE extensão, e Protocolo T mostraram que o esquema de tratamento PRN de pacientes com edema macular diabético foi eficaz para manter a estabilidade ou ganho de visão em pacientes novos ou previamente tratado. No estudo RESTORE houve uma fase de indução inicial com a aplicação de 3 injeções mensais consecutivas. Para o anti-angiogênico aflibercepte, os estudos VIVID e Vista não utilizaram o regime PRN e o estudo Protocolo T mostrou eficácia no uso de esquema PRN no tratamento do EMD. No estudo Protocolo T foi utilizado regime de indução com uma injeção.

9.3.1.3. Regime Tratar e Estender

A bula do aflibercepte prevê que, em caso de estabilização monitorada por resultados visuais e/ou anatômicos, o tratamento possa ser estendido. O regime “tratar e estender” permite que os intervalos sejam gradativamente aumentados para manter estáveis os resultados visuais e/ou anatômicos; entretanto, existem dados insuficientes para concluir sobre a duração destes intervalos. Se os resultados visuais e/ou anatômicos se deteriorarem, o intervalo de tratamento pode ser diminuído conforme necessário. Por ser um esquema proativo (não se espera a piora de quadro clínico), pode-se conseguir controle do EMD com menor número de visitas. Como desvantagem, pode proporcionar um tratamento além do necessário, não identificando pacientes estáveis.

A bula do ranibizumabe prevê que os intervalos de tratamento podem ser estendidos gradualmente até que os sinais de atividade da doença ou deficiência visual se repitam. O intervalo de tratamento deve ser estendido por um mês de cada vez para o EMD. Se a atividade da doença é recorrente, o intervalo de tratamento deve ser reduzido adequadamente.

Sugere-se a realização de exames de monitoramento do regime tratar e estender que podem ser solicitados de acordo com critérios médicos:

- Mapeamento de retina a cada visita
- OCT a cada visita
- Acuidade visual a cada visita

Sugere-se o uso preferencial de esquemas terapêuticos que considerem um menor número de visitas e injeções, minimizando o risco de efeitos colaterais e evitando o excesso de tratamentos invasivos.

10. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

Para fins de esclarecimento, os procedimentos contidos nesse PCDT estão relacionados a seguir, de acordo com os seus respectivos códigos na tabela abaixo:

Tabela de Procedimentos do SUS (SIGTAP):

02.11.06.008-9 – ELETRORETINOGRAFIA

02.11.06.017-8 - RETINOGRAFIA COLORIDA BINOCULAR

02.11.06.018-6 - RETINOGRAFIA FLUORESCENTE BINOCULAR

02.11.06.027-5 - TRIAGEM OFTALMOLÓGICA

02.11.06.028-3 - TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

02.05.02.008-9 - ULTRASSONOGRAMA DE GLOBO OCULAR / ORBITA (MONOCULAR)

04.05.03.004-5 - FOTOCOAGULAÇÃO A LASER

04.05.03.013-4 - VITRECTOMIA ANTERIOR

04.05.03.014-2 - VITRECTOMIA POSTERIOR

04.05.03.005-3 - INJEÇÃO INTRA-VITREO

02.11.06.012-7 - MAPEAMENTO DE RETINA

02.11.06.002-0 - BIOMICROSCOPIA DE FUNDO DE OLHO

04.05.03.019-3 - PAN-FOTOCOAGULAÇÃO DE RETINA A LASER

11. FLUOXOGRAMAS



