

## RESPOSTA TÉCNICA 8060

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** 5ª Câmara Cível

**COMARCA :** Belo Horizonte

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**IDADE:** 74 anos

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** Edema macular secundário - ranibizumabe

**PEDIDO DA AÇÃO:** Ranibizumabe

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Alteração ocular da retina

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG - 91019

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2025.0008060

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO.

Para que esclareça se o medicamento RANIBIZUMABE de 10mg/ml foi incorporado pela CONITEC para o tratamento de EDEMA MACULAR SECUNDÁRIO (CID. H.35.8) e, em caso positivo, que indique o ato normativo que veiculou a incorporação do medicamento pelo SUS.

**R: Sim. A medicação solicitada está bem indicada para doença informada, com evidências robustas e não está disponível no SUS para esta indicação.**

### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

O paciente supracitado apresenta edema macular secundário à oclusão de ramo de veia central da retina em ambos os olhos, associado à baixa da acuidade visual sendo indicado tratamento com 12 (doze) injeções de Ranibizumabe de 10mg/ml ( 0,7 ml por aplicação - nome comercial é o Lucentis) **em cada olho - total de 24 caixa**. A posologia do tratamento é 1 (uma) aplicação com intervalo de 30 dias entre as aplicações.

O Ranibizumabe é um dos medicamentos aprovados pela ANVISA para o tratamento do edema macular como tratamento ON LABEL. Uma segunda opção para o tratamento de edema macular, com eficácia semelhante é o Aflibercept 40mg/ml (Nome comercial Eyllia), ambos tem a mesma posologia.

Reitero que estas duas medicações supracitadas, são as únicas atualmente aprovadas pela ANVISA para tratamento desta patologia.

A paciente necessita do tratamento com urgência e caso não realize em tempo hábil há risco de perda irreversível da visão.

**Diagnóstico:** Edema macular secundário

**CID:** H 35.8

O ranibizumabe, nome comercial Lucentis®, é um inibidor da angiogênese proliferação de vasos, indicado para tratamento da degeneração macular relacionada à idade (DMRI) forma exsudativa/úmida, edema macular diabético (EMD), neovascularização coroidal (NVC), e edema devido ao bloqueio das veias da retina (OVR) no qual fluidos acumulam-se na parte de trás dos olhos.

- O **bevacizumabe**, nome comercial Avastin®, é um anticorpo completo, humanizado, que inibe a ação do VEGF-A, sendo utilizado de forma off label, nacional e internacionalmente, por oftalmologistas desde junho de 2005. Tem indicação de bula para o tratamento de câncer colorretal, câncer de pulmão não pequenas células, câncer de células renais metastático ou avançado, câncer de mama metastático ou localmente recorrente, câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário e câncer de colo útero.

**O Avastin® (bevacizumabe), possui o menor custo entre os três agentes antiangiogênicos.**

- O **aflibercepte**, nome comercial Eyllia®, é o mais novo antiangiogênico disponível no mercado. É uma proteína composta de duas porções do receptor de VEGF (VEGF-R1 e VEGFR-2), fusionadas a uma região constante de IgG1 humana. Tem a capacidade de se ligar a todas as isoformas do VEGF-A, ao VEGF-B e ao PGF (placenta growth factor), exercendo, assim, a atividade antiangiogênica e reduzindo a permeabilidade vascular.

**Obteve aprovação da Anvisa em outubro de 2012 para uso no tratamento da DMRI neovascular (exsudativa). Possui ainda indicação de bula para o**

**tratamento da deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão da veia da retina (oclusão da veia central da retina (OVCR) ou oclusão de ramo da veia da retina (ORVR)); deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD); deficiência visual devido à neovascularização coroidal miópica (NVC miópica).**

O tratamento com antiangiogênico tem potencial para melhorar o quadro de (processo inflamatório, edema macular e hemorragia), mas cada paciente responde ao tratamento de forma individualizada, nem todos os pacientes irão se beneficiar com o tratamento. A expectativa de que, a priori, são necessárias 3 doses do medicamento, não é muito precisa. A recomendação é de que os pacientes sejam reavaliados a cada três aplicações, para verificar se está sendo alcançada reposta satisfatória, ou seja, se o medicamento está sendo eficaz. Caso não se comprove melhora, deve-se suspender a utilização do mesmo. Importante salientar que Pacientes que possuem perda muito acentuada da visão, abaixo de 20/200, já não respondem bem, sendo pouco provável alcançar qualquer reversão do quadro.

Entre os três anti-VEGF, apenas o Lucentis® (ranibizumabe) e o Eylia (aflibercepte) são liberados no Brasil para uso oftalmológico, sendo o Avastin® (bevacizumabe) liberado em bula, apenas para o tratamento de algumas neoplasias malignas. Apesar da ausência da indicação de uso oftalmológico na bula, o Avastin® vem sendo utilizado de forma off label por oftalmologistas brasileiros e de diversos países, uma vez que na prática clínica, os dados da literatura apontam para uma eficácia similar. O Avastin® (bevacizumabe), entretanto, possui menor custo entre os três.

O ranibizumabe é fármaco de atividade antiangiogênica e consiste de fração de anticorpo que inibe a ação de todas as isoformas do VEGF-A. Foi o primeiro tratamento a demonstrar não só estabilização da visão como melhora da acuidade visual em cerca de 30% dos casos. Dois grandes estudos, MARINA e ANCHOR, apresentaram resultados consistentes com aplicações mensais por 24 meses de seguimento. Em 2021, o Ministério da Saúde aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Degeneração Macular

Relacionada com a Idade (forma exsudativa ou neovascular). Dentre as possibilidades de tratamento medicamentoso antiangiogênico, o ranibizumabe, o bevacizumabe e o aflibercepte são os fármacos indicados nestas situações e estabelecidos nesse protocolo. A diretriz internacional da Academia Americana de Oftalmologia, publicada em 2019, também estabelece a terapia antiangiogênica como padrão-ouro para o tratamento da DMRI, forma neovascular. Eles indicam o uso do aflibercepte, ranibizumabe ou bevacizumabe, sendo, esse último, de caráter off label. A diretriz de DMRI, elaborada e publicada em 2018, pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido, não contempla o bevacizumabe como terapia medicamentosa antiangiogênica, apenas o ranibizumabe e o aflibercepte.

## INDICAÇÕES

✓ O medicamento **ranibizumabe** é indicado em adultos para o tratamento de:

✓ Degeneração macular neovascular (exsudativa ou úmida) relacionada à idade (DMRI);

✓ Deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD);

✓ Retinopatia diabética proliferativa (RDP);

✓ Deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão de veia da retina (OVR);

✓ Comprometimento visual devido à neovascularização coroidal (NVC).

O medicamento **ranibizumabe** é indicado em bebês prematuros para:

✓ Retinopatia da prematuridade (RP) com zona I (fase 1+, 2+ 3 ou 3+), zona II (estágio 3+) ou RP-PA (RP posterior agressiva)

## Padronização no SUS

**A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC por meio dos Relatórios de Recomendação nº 608 e nº 549, aprovados pelo Ministério da Saúde por meio das Portarias SCTIE/MS nº**

18, de 7 de maio de 2021 e nº 39, de 18 de setembro de 2020, tornou pública a decisão de incorporar o medicamento ranibizumabe para o procedimento de tratamento da Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) neovascular em pacientes acima de 60 anos e do Edema Macular Diabético (EMD), respectivamente, no âmbito do SUS, conforme Protocolo do Ministério da Saúde e Assistência Oftalmológica no SUS.

A Portaria GM/MS nº 638, de 28 de março de 2022, incluiu o procedimento **03.03.05.023-3 Tratamento Medicamentoso de Doença da Retina**, que consiste na **aplicação intravítrea de medicamento antiangiogênico para tratamento da Degeneração Macular Relacionada à Idade – DMRI (CID10 H35.3) e do Edema Macular associado à Retinopatia Diabética (CID10 H36.0)**, que deverá ser realizado conforme Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da DMRI e da Retinopatia Diabética do Ministério da Saúde. O procedimento binocular inclui a injeção intravítrea.

*Na reunião de março de 2022 da Comissão Intergestores Bipartite (CIB) de Santa Catarina, ocorreu a aprovação da inclusão deste procedimento na Programação de Cirurgias Eletivas, retificando a Deliberação CIB nº 08/2021. O procedimento deverá ser processado por meio de **Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC)** com financiamento federal pelo Fundo de Ações Estratégicas e Compensação (FAEC) e com incremento estadual. Desta forma, todos os prestadores SUS que estiverem aptos a realizar o procedimento clínico da aplicação deste medicamento, **o que inclui também o fornecimento do medicamento**, poderão realizar com custeio federal e estadual por meio da apresentação da produção no SUS. Para ser considerada apta a unidade deve possuir no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES), o Serviço de Classificação 131-002 - Tratamento Clínico do Aparelho da Visão.*

## **OCCLUSÃO DA VEIA CENTRAL DA RETINA (OVCR) (DADOS COPIADOS)**

A **American Academy of Ophthalmology** identifica a **idade avançada** como o principal fator de risco para oclusão da veia central da retina (OVCR), seguida por **doenças vasculares sistêmicas**. Uma meta-análise de estudos publicados sugere que 48% das oclusões venosas retinianas são atribuíveis à **hipertensão arterial**, 20% à **hiperlipidemia** e 5% ao **diabetes**.

### **Fatores de risco específicos para OVCR:**

- ✓ **Glaucoma** e pressão intraocular elevada
- ✓ **Doença oclusiva carotídea**
- ✓ **Apneia do sono**
- ✓ **Lúpus eritematoso sistêmico** (incidência 3,5 vezes maior que na população controle)
- ✓ **Depressão** (risco aumentado)
- ✓ **Baixos níveis de HDL-colesterol** (fator de risco independente)
- ✓ **Poluição do ar**

### **Fatores hematológicos:**

Em pacientes com OVCR de início antes dos 50 anos, 58% apresentam fatores de risco não tradicionais na avaliação sistêmica/laboratorial. Níveis elevados de **homocisteína** foram associados à OVCR em casos selecionados. Existe controvérsia sobre a contribuição de outros fatores hematológicos, como fator V de Leiden e homocisteinemia, embora esses fatores possam contribuir mais para o desenvolvimento de OVCR do que para oclusão de ramo venoso retiniano.

### **Risco de acometimento do olho contralateral:**

Pacientes com OVCR prévia têm 1% de chance por ano de desenvolver OVCR no olho contralateral. Uma OVCR prévia é um fator de risco para oclusão venosa retiniana no olho contralateral.

Devido à variedade de distúrbios sistêmicos que podem estar presentes em associação com diferentes tipos de oclusão venosa retiniana e em diferentes faixas etárias, o encaminhamento para avaliações médicas de rotina é justificado.

A patogênese da OVCR segue os princípios da **tríade de Virchow** para trombogênese: lesão vascular, estase e hipercoagulabilidade. Estudos post-mortem de olhos com OVCR demonstraram trombo fresco ou recanalizado na veia central da retina próximo à **lâmina cribiforme**, onde o lúmen normalmente se estreita e o fluxo sanguíneo aumenta.

O estreitamento ou irregularidade do vaso promove fluxo turbulento e estresse das células endoteliais. O glaucoma ou pressão intraocular elevada causa deslocamento da lâmina cribiforme, alterando a forma e o curso da veia central da retina, aumentando a turbulência e o estresse endotelial — esse efeito na veia pode explicar o risco aumentado de OVCR em olhos com glaucoma.

Comorbidades vasculares sistêmicas comprometem as células endoteliais na veia central da retina, e um estado pró-trombótico (como homocisteína elevada ou anticorpos anticardiolipina) também aumenta o risco de OVCR. Uma meta-análise de 26 estudos sugeriu que apenas **hiperhomocisteinemia** e **anticorpos anticardiolipina** têm associações independentes significativas com oclusão venosa retiniana.

O dano à parede do vaso retiniano por aterosclerose altera as propriedades reológicas na veia adjacente, contribuindo para estase, trombose e oclusão. Doenças inflamatórias também podem levar à oclusão venosa retiniana por meio desses mecanismos

## TRATAMENTO

A **American Academy of Ophthalmology** recomenda **agentes anti-VEGF intravítreos** como terapia inicial preferencial para o tratamento do edema macular relacionado à OVCR, devido ao perfil favorável de risco-benefício.

### **Agentes anti-VEGF disponíveis:**

Atualmente, quatro agentes anti-VEGF são utilizados rotineiramente para o tratamento do edema macular associado à oclusão venosa retiniana:

- ✓ **Ranibizumab** (aprovado pela FDA)
- ✓ **Aflibercept 2 mg** (aprovado pela FDA)
- ✓ **Faricimab-svoa** (aprovado pela FDA, com inibição dupla de angiopoietina-2 e VEGF)
- ✓ **Bevacizumab** (uso off-label, mas com evidências demonstrando eficácia e segurança)

### **Eficácia dos agentes anti-VEGF:**

Múltiplos ensaios clínicos randomizados demonstraram a eficácia dos agentes anti-VEGF no tratamento da OVCR com edema macular:

- ✓ **Estudo CRUISE** (ranibizumab): dobrou o número de letras lidas em comparação com injeções simuladas, com redução do edema macular na tomografia de coerência óptica
- ✓ **Estudo COPERNICUS** (aflibercept 2 mg): ganho de 15 letras em 56% dos olhos tratados versus 12% com injeções simuladas
- ✓ **Estudo GALILEO** (aflibercept): achados semelhantes ao COPERNICUS

✓ **Bevacizumab:** ensaio randomizado mostrou ganho de 15 letras em 60% dos olhos tratados versus 20% com injeções simuladas

✓ **Estudo LEAVO:** às 100 semanas, ranibizumab, aflibercept 2 mg e bevacizumab resultaram em ganho médio de 12,5, 15,1 e 9,8 letras, respectivamente. Aflibercept foi não-inferior ao

ranibizumab; bevacizumab não foi não-inferior ao ranibizumab, mas os resultados foram inconclusivos

**Estudo SCORE2:** aflibercept foi semelhante ao bevacizumab na acuidade visual média aos 6 meses (desfecho primário)

**Estudos BALATON e COMINO** (faricimab): o endpoint primário de não-inferioridade do faricimab em relação ao aflibercept foi alcançado, com reduções comparáveis na espessura subfoveal central e perfil de segurança comparável

#### **Regimes de tratamento:**

Dos 6 aos 12 meses no estudo SCORE2, pacientes com boa resposta foram tratados mensalmente ou em protocolo treat-and-extend. O protocolo treat-and-extend resultou em cerca de uma a duas injeções a menos em comparação com o regime mensal, embora cautela seja aconselhada antes de concluir que os dois regimes produzem resultados visuais semelhantes devido à amplitude dos intervalos de confiança.

#### **Duração do tratamento:**

Aproximadamente 56% a 75% dos pacientes com OVCR continuarão a necessitar de terapia anti-VEGF para controlar o edema macular além de 5 anos após o início do tratamento.

#### **Corticosteroides intravítreos:**

Os corticosteroides intravítreos (triancinolona e implante de dexametasona) são considerados **segunda linha** devido a efeitos colaterais oculares significativos, como glaucoma secundário e formação de catarata. Corticosteroides e/ou laser em grade devem ser considerados quando há falha de resposta ou resposta inadequada aos agentes anti-VEGF.

#### **Tratamento da neovascularização:**

Em pacientes com OVCR com neovascularização retiniana e/ou da íris, **panfotocoagulação**

**retiniana periférica densa** está indicada. Frequentemente, o tratamento inicial com agente anti-VEGF é útil para benefício imediato, mas não sustentado, e também pode melhorar a capacidade de realizar tratamento completo com laser.

#### **Segurança:**

Todos os tratamentos anti-VEGF podem carregar riscos teóricos de eventos tromboembólicos arteriais sistêmicos, embora os resultados de ensaios clínicos estudando esses riscos permaneçam inconclusivos. Múltiplas meta-análises não encontraram aumento do risco de eventos cardiovasculares maiores, mortalidade ou eventos tromboembólicos arteriais associados ao tratamento anti-VEGF. O uso de antissepsia tópica como povidona-iodo é recomendado antes de todas as injeções intravítreas, enquanto o uso rotineiro de colírios antibióticos não é recomendado.

American Academy of Ophthalmology

Retinal Vein Occlusions Preferred Practice Pattern®.

Kovach JL, Bailey ST, Kim SJ, et al. Ophthalmology. 2025;132(4):P303-P343. doi:10.1016/j.ophtha.2024.12.025.

#### **Considerações adicionais sobre a escolha do agente anti-VEGF:**

Embora aflibercept e ranibizumab possam ser ligeiramente superiores ao bevacizumab para o tratamento a longo prazo de alguns pacientes com OVCR, em geral os três agentes anti-VEGF disponíveis têm excelente eficácia na oclusão venosa retiniana. Como o bevacizumab é muito menos dispendioso, é amplamente utilizado no início do tratamento. Se os resultados forem subótimos com bevacizumab, considera-se a mudança para aflibercept ou ranibizumab.

### **Importância do tratamento precoce:**

Estudos demonstraram que o atraso no tratamento pode ser deletério. Olhos randomizados para injeção simulada inicial e depois elegíveis para ranibizumab após 6 meses demonstraram melhora da visão, mas não alcançaram o nível de ganho visual em comparação com aqueles que foram randomizados para ranibizumab inicialmente.

### **Relação entre anatomia e função:**

Acompanhamento a longo prazo de pacientes até 60 meses identificou uma relação não-linear, com retina mais fina nem sempre associada a melhor escore de acuidade visual. [1] A figura abaixo ilustra a trajetória paralela entre acuidade visual e espessura retiniana ao longo de 100 semanas de tratamento:

### **V – CONCLUSÕES:**

- ✓ Os medicamentos solicitados possuem indicação para a doença informada.
- ✓ Os anti-VEGF's (aflibercepte, ranibizumabe e bevacizumabe), são intercambiáveis, para a finalidade indicada
- ✓ O SUS disponibiliza os anti-VEGF's (aflibercepte, bevacizumabe e ranibizumabe) para o tratamento da doença informada, seguindo critérios estabelecidos em protocolo.

- ✓ Diferentes estudos adotaram diferentes esquemas de tratamento. Na prática médica, as particularidades de cada paciente, a evolução clínica e o perfil de cada serviço nortearão a frequência de aplicação de anti-VEGF.
- ✓ Na literatura técnica há recomendação de que o paciente seja acompanhado/reavaliado, e que o tratamento seja modificado, ou até mesmo suspenso, a depender da resposta/evolução clínica.
- ✓ Em Minas Gerais, a responsabilidade pela realização do procedimento de injeção intravítrea dos anti-VEGF's é da Secretaria Estadual de Saúde, por tratar-se de procedimento especializado de alto custo. Nos municípios onde não há condições técnicas para a execução do procedimento, os pacientes devem ser encaminhados para tratamento fora do domicílio (TFD), dentro da pactuação intergestores do SUS.
- ✓ Anexo PCDT relacionado ao tema

#### **IV – REFERÊNCIAS:**

- 1) Portaria Conjunta nº 17, de 01 de outubro de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retinopatia Diabética.
- 2) Portaria GM/MS nº 3.611, de 15 de dezembro de 2021. *“Considerando a Portaria SCTIE/MS nº 50, de 5 de novembro de 2019, que torna pública a decisão de incorporar o medicamento aflibercepte para o tratamento de pacientes com edema macular diabético, condicionada à negociação de preço a partir da proposta apresentada pelo demandante e à elaboração do Protocolo e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde no âmbito do SUS”.*
- 3) Relatório de Recomendação CONITEC, fevereiro/2021. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retinopatia Diabética.
- 4) Tribunal de Justiça da União Europeia. Comunicado de Imprensa n.º 6/18 Luxemburgo, 23 de janeiro de 2018.
- 5) Manifestações Oculares de Doenças Sistêmicas. Retinopatia Diabética. Ricardo Evangelista Marrocos de Aragão. Bruno Fortaleza de Aquino Ferreira.

Hugo Siquera Robert Pinto. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. 2013.

6) Atualizações sobre retinopatia diabética: uma revisão narrativa. Revista Eletrônica Acervo Saúde / Electronic Journal Collection Health | ISSN 2178-2091. Vol.Sup.n.49 | e3428. DOI: <https://doi.org/10.25248/reas.e3428.2020>

7) Tópicos - Retinopatia Diabética. BMJ-Best Practice. Dezembro/2022.  
<https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/532>

8)1.Retinal Vein Occlusions Preferred Practice Pattern®.  
Ophthalmology. 2025. Kovach JL, Bailey ST, Kim SJ, et al.

**V – DATA:** 20/05/2026

NATJUS – TJMG