

PROTOCOLO DE USO

DA RADIAÇÃO PARA CROSS-LINKING CORNEANO NO TRATAMENTO DO CERATOCONE

Novembro/2016



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2016 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação reforçou a utilização da análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos PCDT, explicitando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.



Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de toda sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes de sua deliberação final e publicação. A consulta pública representa uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.



APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Protocolo de Uso da Radiação para Crosslinking Corneano no Tratamento do Ceratocone foi desenvolvida pela CGMAC/DAET/SAS tendo em vista a recomendação feita pela CONITEC na ocasião de sua 47ª reunião e a subsequente decisão da Secretaria de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde de incorporar o crosslinking corneano para o tratamento da ceratocone, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, dada pela Portaria SCTIE-MS nº 30 publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 183, de 22 de setembro de 2016, pág. 41.

O documento foi avaliado pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentado aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 50ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo de Uso da Radiação para Crosslinking Corneano no Tratamento do Ceratocone segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário, realizada nos dias 9 e 10º de setembro de 2016, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas contribuições.

CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada entre os dias 05/12/2016 e 26/12/2016. Foram recebidas 4 contribuições. Dentre as 4 contribuições, 3 apenas classificavam o protocolo como muito bom e apenas 1 apresentou contribuição textual, a qual segue transcrita:

“ Gostaria que o texto informasse quais seriam os critérios técnicos da indicação do crosslinking. Por exemplo, segundo o consenso global de ceratocone a progressão de cerarotocone deve ser considerada avaliando a face posterior da córnea por meio da



tomografia corneana. Mas nem todos os serviços no SUS possui a Tomografia. É preciso que esta tecnologia seja bem definida para quem será o responsável principal da realização deste procedimento. Por exemplo, comprovante de especialização em Córnea após realização dos 3 anos de especialização em Oftalmologia”.

AValiação: No Protocolo de Uso, a indicação está assim especificada: “O principal objetivo do crosslinking é conter a progressão do ceratocone. Logo, o melhor candidato ao tratamento é o indivíduo com sinais claros de progressão da doença. Atualmente não existem critérios definitivos para estabelecer a progressão do ceratocone, porém os parâmetros a serem considerados são a mudança do erro refrativo, piora da acuidade visual, bem como progressão nos valores encontrados nas topografias e tomografias da córnea.”

Todos os procedimentos minimamente necessários para o diagnóstico e acompanhamento de caso de ceratocone estão especificados no item DIAGNÓSTICO do Protocolo de Uso e disponíveis na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, não sendo, assim, a tomografia um exame obrigatório nem indispensável.

No procedimento criado, os seguintes atributos estarão especificados: SERVIÇO/CLASSIFICAÇÃO: 131 - Serviço de Oftalmologia 033 – Tratamento cirúrgico do aparelho da visão e CBO: 225265 – Médico Oftalmologista. Competirá aos gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, 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 de Uso. Para tal, devem observar os critérios para credenciamento e habilitação em oftalmologia, inclusive quanto a recursos humanos, definidos na Portaria Nº 288/SAS/MS, de 19 de maio de 2008.

DELIBERAÇÃO FINAL

Aos 12 (doze) dias do mês de janeiro de 2017, membros da CONITEC deliberaram por unanimidade recomendar a aprovação do PROTOCOLO DE USO DA RADIAÇÃO PARA CROSSLINKING CORNEANO NO TRATAMENTO DO CERATOCONE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 232/2017.



PROTOCOLO DE USO
DA RADIAÇÃO PARA CROSSLINKING CORNEANO
NO TRATAMENTO DO CERATOCONE



INTRODUÇÃO

O ceratocone consiste em doença degenerativa do olho que ocasiona deformidade da córnea, levando ao seu afinamento, abaulamento e enfraquecimento. Causa piora da acuidade visual, com impacto na qualidade de vida do paciente, além de outros sintomas de menor gravidade, tais como irritação ocular, halos luminosos e fotossensibilidade. A literatura relata que a incidência do ceratocone é baixa. Um estudo de acompanhamento populacional, ao longo de 48 anos, identificou uma incidência de 2 casos por 100.000 habitantes/ano e prevalência média de 54,5 casos por 100.000 habitantes (1). Outros recentes relatam incidência de aproximadamente um caso a cada 2.000 pessoas (2).

Frequentemente, manifesta-se de forma bilateral, porém de forma assimétrica. A faixa etária prevalente dos pacientes é a puberdade, porém o quadro pode evoluir principalmente durante a segunda e terceira décadas de vida, excepcionalmente até a quinta década. A progressão do ceratocone varia entre pacientes e também no mesmo indivíduo ao longo do tempo, tendo evolução mais agressiva em pacientes jovens (3-5).

Inexiste alteração na incidência de ceratocone conforme gênero e raça, porém tem sido associado a doenças oculares prévias, tais como ceratoconjuntivite alérgica, retinite pigmentosa e amaurose congênita de Leber. Supõe-se também associação com doenças sistêmicas e do tecido conjuntivo. Fatores predisponentes incluem história de atopia, especialmente alergia ocular, uso de lentes de contato rígidas e fricção ocular vigorosa. Em torno de 13% dos casos têm história familiar da doença (5).



DIAGNÓSTICO:

Sintomas:

Comprometimento unilateral da visão devido à miopia progressiva e astigmatismo; ocasionalmente, a apresentação inicial é com hidropsia aguda.

Sinais:

- Oftalmoscopia direta a uma distância de meio metro revela reflexo em “gota de óleo”.

- Retinoscopia revela reflexo irregular “em tesoura”.

- Biomicroscopia com lâmpada de fenda revela estrias estromais, verticais, finas e profundas (linhas de Vogt) que desaparecem ao se exercer pressão no globo ocular.

- Depósitos epiteliais de ferro, visualizados com filtro azul de cobalto, circundando a base do cone.

- Progressiva protrusão corneana na forma de cone, com afinamento estromal máximo em seu ápice.

- Abaulamento da pálpebra inferior na mirada para baixo (Sinal de Munson).

- Hidropsia aguda é causada pela ruptura da membrana de Descemet, permitindo o influxo de humor aquoso para o estroma corneano. Promove uma súbita redução da acuidade visual associado a desconforto, fotofobia, dor e lacrimejamento.

- Ceratometria: Leituras com aumento progressivo da curvatura corneana.

- Topografia Corneana: Astigmatismo que varia de simétrico para assimétrico ínfero-temporalmente (Parte abaixo da córnea (ínfero) temporalmente (que está ao lado do osso temporal) oposto do osso nasal).

Os métodos mais frequentemente utilizados para avaliar a progressão do ceratocone são:



- Acuidade visual - frequentemente analisada pela melhor acuidade visual corrigida (BCVA) e acuidade visual não corrigida (UDVA), medida por um logaritmo do ângulo mínimo de resolução (LogMAR) ou por linhas do teste de Snellen.

- Ceratometria: medida da curvatura da córnea em dioptrias ou milímetros.

- Topografia da córnea - medida da curvatura da córnea por três análises da ceratometria - máxima (Kmax), média (Kmed) e mínima (Kmin) - em dioptria (D).

- Paquimetria - medida da espessura da córnea em micra (km).

Os instrumentos utilizados para essas medidas são: ceratômetro, topógrafo, paquímetro e tomógrafo de córnea.

Há vários sistemas de classificação da evolução do ceratocone. A mais aceita consiste em alterações, à reavaliação do paciente no máximo em um ano, com:

- Aumento do astigmatismo corneal central de 1.00D ou mais;

- Aumento da ceratometria máxima (Kmax) de 1.00D ou mais;

- Aumento na refração subjetiva de 1.00DC ou mais (6-9).

A estabilização do ceratocone é medida pela manutenção ou regressão dos valores de ceratometria (Kmax, Kmed) em, pelo menos, um ano. Pode haver melhora nas medidas de acuidade, entretanto esta não é o objetivo do tratamento.

INDICAÇÃO:

O principal objetivo do uso do crosslinking é conter a progressão do ceratocone. Logo, o melhor candidato ao tratamento é o indivíduo com sinais claros de progressão da doença. Atualmente, não existem critérios definitivos para a progressão do ceratocone, porém os parâmetros a serem considerados são a mudança do erro refrativo, piora da acuidade visual, bem como progressão nos valores encontrados nas topografias e tomografias da córnea.



Estudos mostram que o crosslinking foi mais eficaz na faixa etária pediátrica (10 anos) e naqueles com menos de 26 anos de idade em comparação com aqueles com mais idade. Idade acima de 35 anos e acuidade visual com correção pré-operatória melhor que 20/25 foram identificados como fatores de risco para complicação (perda de duas ou mais linhas de Snellen).

Nenhum estudo encontrado cita mais de uma aplicação por paciente.

CONTRA INDICAÇÃO:

- Espessura corneana menor que 400 micrômetros para uso do protocolo clássico;
- Infecção herpética prévia;
- Infecção concomitante;
- Cicatriz corneana grave ou opacificação corneana;
- Doença de superfície ocular grave; ou
- Doença auto-imune.

TÉCNICAS:

O cross-linking consiste em procedimento terapêutico minimamente invasivo que visa a bloquear a evolução do ceratocone, por meio do aumento da força biomecânica, levando ao enrijecimento do tecido da córnea. Este fenômeno ocorre pela criação adicional de ligações químicas no estroma corneal, por meio de fotopolimerização altamente localizada que minimiza a exposição de estruturas adjacentes do olho. Esta metodologia foi desenvolvida em meados dos anos 1990, por pesquisadores da Universidade de Dresden, Alemanha, com base no observado em processo fisiológico de cross-linking no tecido conectivo em pacientes com diabetes mellito e angina. Na córnea, com o avanço da idade do indivíduo, as fibras de colágeno desenvolvem naturalmente quantidade superior de ligações covalentes, o que explica a estabilização do ceratocone em paciente com maior idade (9, 10). A técnica clássica do cross-linking pode ser realizada com ou sem remoção do epitélio corneal (cerca de 7mm de diâmetro), mediante anestesia tópica. Utiliza solução de riboflavina (vitamina B2) isotônica a 0,1%, com administração tópica, a cada cinco minutos,



ao longo de meia hora, para saturar o estroma corneal. A riboflavina age como um fotossensibilizador que aumenta a absorção da luz ultravioleta A pela córnea. A radiação ultravioleta A é aplicada com 365nm, por 30 minutos, a 5 cm da córnea. Após a irradiação, o olho é enxaguado com solução fisiológica, aplicado colírio antibiótico e anti-inflamatório e colocada lente de contatoprotetora. Estes colírios, além de lubrificante ocular e analgésicos, são mantidos no pós-operatório por 1 semana. Neste período o paciente pode apresentar dor, lacrimejamento e embaçamento visual. Há também descrição na literatura de variações da técnica clássica, em geral, por meio de equipamentos que possibilitam a redução do tempo do procedimento (6).

COMPLICAÇÕES

O risco per-operatório e de complicações pós-operatórias é menor que 1%, e, dos casos publicados, a infecção pós-operatória foi resolvida com tratamento clínico, sendo que nenhum paciente perdeu a visão irreversivelmente (11).

REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR.

Doentes com indicação de radiação para cross-linking corneano no tratamento do ceratocone devem ser atendidos em serviços especializados em oftalmologia, conforme definido na Portaria Nº 288, /SAS/MS, de 19 de maio de 2008, e com porte tecnológico suficiente para avaliar e realizar o procedimento e o acompanhamento dos indivíduos tratados, para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos), entre outras. Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a observância deste Protocolo; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da indicação, do procedimento e do acompanhamento; compatibilidade do procedimento



codificado com o diagnóstico; a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

Constam da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS os seguintes procedimentos específicos para o tratamento do ceratocone, excludentes entre si:

04.05.05.014-3 - IMPLANTE INTRAESTROMAL e

04.05.05.040-2 - RADIAÇÃO PARA CROSS-LINKING CORNEANO.

Ressalta-se que o procedimento 04.05.05.040-2 - Radiação para cross-linking corneano inclui o colírio necessário ao procedimento e que o transplante de córnea continua sendo o tratamento convencional dos casos graves, que é indicado em cerca de 10% a 20% dos casos de ceratocone.

Relativamente ao transplante de córnea, constam da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS os seguintes procedimentos:

05.05.01.009-7 - TRANSPLANTE DE CÓRNEA,

05.05.01.010-0 - TRANSPLANTE DE CÓRNEA (EM CIRURGIAS COMBINADAS),

05.05.01.011-9 - TRANSPLANTE DE CÓRNEA (EM REOPERAÇÕES) e

05.06.01.001-5 - ACOMPANHAMENTO DE PACIENTE PÓS-TRANSPLANTE DE CÓRNEA.

Cada serviço deve coletar rotineiramente seus dados e computar os resultados, detectando possíveis nichos suspeitos de resultados piores para análise detalhada de suas causas, pois os dados negativos podem apenas sugerir um pior resultado associado, por exemplo, a um perfil assistencial de pacientes mais graves.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

É obrigatória a informação ao paciente, ou a seu responsável legal, dos potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados à radiação para cross-linking corneano no tratamento do ceratocone, o que poderá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Esclarecimento e Responsabilidade.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 1986;101(3):267-73.
- 2 - Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998; 42(4):297-319.
- 3 - Stenevi U, Claesson M, Holmberg Y, Liljegren A, Toftgård A, Wonneberger W, et al. Corneal Crosslinking in Keratoconus. Göteborg: Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum; 2011 01 set. 2015]. Available from: <https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTA-rapporter/HTA-rapport%20Corneal%20Cross%20linking%202011-07-25%20%20inkl%20bil.%20till%20publicering.pdf>.
- 4 - Health CAfDaTi. Corneal Cross-linking with Riboflavin for Keratoconus: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness 2013 01 set. 2015]. Available from: <https://www.cadth.ca/corneal-cross-linking-riboflavin-keratoconus-review-clinical-and-cost-effectiveness>.
- 5 - Sykakis E, Karim R, Evans J, Bunce C, Amisshah-Arthur K, Patwary S, et al. Corneal collagen cross-linking for treating keratoconus. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015(9).
- 6 - Kanellopoulos AJ. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg.* 2009;25(9):S812-8.
- 7 - Wittig-Silva C, Chan E, Islam FMA, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: Three-year results. *Ophthalmology.* 2014;121(4):812-21.
- 8 - Lang SJ, Messmer EM, Geerling G, Mackert MJ, Brunner T, Dollak S, et al. Prospective, randomized, double-blind trial to investigate the efficacy and safety of corneal cross-linking to halt the progression of keratoconus. *BMC Ophthalmol.* 2015;15:78.



9 - Seyedian MA, Aliakbari S, Miraftab M, Hashemi H, Asgari S, Khabazkhoob M. Corneal Collagen Cross-Linking in the Treatment of Progressive Keratoconus: A Randomized Controlled Contralateral Eye Study. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2015;22(3):340-5.

10 - Sharma N, Suri K, Sehra SV, Titiyal JS, Sinha R, Tandon R, et al. Collagen cross-linking in keratoconus in Asian eyes: visual, refractive and confocal microscopy outcomes in a prospective randomized controlled trial. *Int Ophthalmol.* 2015.