

PROTOCOLO ASSISTENCIAL DE INJEÇÕES INTRAVÍTREAS DO HCPA: DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA COM A IDADE NA FORMA NEOVASCULAR

INTRAVITREAL INJECTIONS FOR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: AN HCPA CARE PROTOCOL

Karla Linck Scheid¹, Lucio Falavigna¹, Daniel Lavinsky¹, Felipe Mallmann¹

RESUMO

Clin Biomed Res. 2021;41(4):354-361

¹ Serviço de Oftalmologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Karla Linck Scheid
karlascheid@gmail.com
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

A degeneração macular relacionada com a idade na forma neovascular é uma das principais causas de cegueira no mundo e a segunda indicação mais frequente de injeções intravítreas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O tratamento com injeção intra-vítrea de medicamentos supressores do fator de crescimento endotelial (*anti-vascular endothelial growth factor*, anti-VEGF), incluindo o bevacizumabe, revolucionou o desfecho visual destes pacientes às custas de múltiplas aplicações mensais. Assim como em outros centros, discrepâncias entre condutas da equipe assistencial e dificuldades logísticas acabam comprometendo a efetividade do tratamento. Portanto, desenvolvemos um protocolo de tratamento para a DMRI-n embasado na literatura, estabelecendo critérios de inclusão, exclusão, regime de tratamento e seguimento do paciente. Com isto, esperamos otimizar a efetividade e assistência do paciente com DMRI-n.

Palavras-chave: *Injeções intravítreas; Anti-VEGF; Bevacizumabe; Degeneração macular relacionada com a idade*

ABSTRACT

Age-related macular degeneration in the neovascular form is one of the main causes of blindness in the world and the second most frequent indication of intravitreal injections at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Treatment with intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents, including bevacizumab, revolutionized the visual outcome of these patients at the expense of multiple monthly applications. As in other centers, discrepancies in care team's approaches and logistical difficulties compromise the effectiveness of treatment. Therefore, we developed a treatment protocol for neovascular age-related macular degeneration (nAMD) based on the literature, establishing criteria for inclusion, exclusion, treatment regimen and patient follow-up. We hope to optimize the effectiveness of treatment in patients with nAMD.

Keywords: *Intravitreal injections; Anti-VEGF; Bevacizumab; Age-related macular degeneration*

INTRODUÇÃO

A DMRI-n (degeneração macular relacionada à idade neovascular) é uma das principais causas de cegueira no mundo e se apresenta a partir dos 55 anos de idade com piora da visão central. Ao exame, está associada a presença de drusas e de fluido sub (SR) ou intrarretiniano (IR). Exames complementares como a angiografia fluoresceínica (AF) e a tomografia de coerência óptica (OCT: *Optical Coherence Tomography*) podem confirmar o diagnóstico e servir de parâmetro para a resposta terapêutica. O fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF: *Vascular Endothelium Growth Factor*) tem papel central na fisiopatogenia da doença, estimulando a formação do complexo neovascular e aumentando sua permeabilidade com consequente extravasamento do conteúdo vascular para retina e para o espaço SR. A presença de conteúdo hemático na retina neurosensorial e abaixo dela

curva com cicatriz tecidual e perda celular, o que compromete a transdução do sinal visual^{1,3}.

O uso intravítreo de agentes que bloqueiam a ação do VEGF (ranibizumabe, bevacizumabe e aflibercept) é hoje a primeira linha de tratamento da DMRI-n. Diversos ensaios clínicos randomizados (ECR) demonstraram que estes medicamentos são capazes de reduzir a exsudação, de melhorar em mais de 15 letras a visão de 20 a 30% dos pacientes e de controlar a doença em mais de 90% dos casos. Apesar de não contarmos com estudos clínicos comparando diretamente o bevacizumabe (BEZ) com o aflibercept (AFC), diversos ECRs demonstraram ganhos funcionais semelhantes entre os anti-VEGF^{1,4}.

Apesar de inúmeros estudos demonstrarem a eficácia do BEZ no tratamento de diversas doenças oculares, seu uso em oftalmologia ainda é considerado *off-label*. Normalmente, o BEZ para uso oftalmológico é fracionado em alíquotas 0,1 mL a partir de seu frasco original de 4 ou 16 mL e a dose a ser aplicada na cavidade vítrea é de 1,25 mg/0,05 ml. Em virtude do seu custo unitário ser pelo menos 40 vezes mais econômico que os outros anti-VEGF o BEZ apresenta a melhor custo-efetividade em relação ao RAZ e AFC, sendo o medicamento de escolha para o manejo da DMRI-n no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)^{1,4}.

Entretanto, muitos estudos de vida real (EVR) não conseguiram replicar os ótimos resultados obtidos nos ECR; a explicação de diversos autores para esta discrepância é de que muitos centros não conseguem manter o rígido regime de tratamento nem de seguimento utilizados nos protocolos de pesquisa. Em nosso hospital, observamos um acompanhamento irregular com maior espaçamento entre as consultas bem como uma média de injeções inferior ao esperado nos ECRs. Os motivos são diversos, entre eles estão as dificuldades logísticas institucionais, as sociais e até mesmo a falta de uniformidade quanto ao manejo terapêutico por parte da equipe assistente. A soma desses fatores acaba comprometendo a efetividade do tratamento e, conseqüentemente, o prognóstico visual dos pacientes.

O desenvolvimento de condutas baseadas em evidências científicas pode contribuir para o esclarecimento de dúvidas sobre manejo da DMRI-n bem como para uma maior efetividade do tratamento e, conseqüentemente, maior uniformidade no controle da doença. Portanto, o objetivo deste trabalho é elaborar um protocolo terapêutico da DMRI-n embasado na literatura com a finalidade de uniformizar, otimizar e melhorar a assistência ao paciente.

MÉTODOS

Realizamos busca na literatura através do site PubMed (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov), utilizando os termos: “*bevacizumab and age-related macular*

degeneration” dia 12/06/2020, restringindo para metanálises, línguas inglesa, espanhola e portuguesa. Incluímos pelo menos três estudos para embasar as respostas de cada uma das seguintes questões: 1) critérios de inclusão; 2) critérios de exclusão; 3) regimes de tratamento; 4) monitoramento e classificação da resposta ao tratamento; 5) critérios de indicação de tratamento; 6) critérios de troca de medicação; 7) critérios de interrupção do tratamento. Caso houvesse mais de 3 estudos, apenas aqueles com menos de 5 anos foram incluídos. A partir das metanálises, selecionamos apenas ECRs com amostra acima de 100 participantes em cada grupo e pelo menos um ano de seguimento. Questões não respondidas pelos ECRs incluídos foram pesquisadas em diretrizes de sociedade, órgãos governamentais ou artigos de interesse sobre o tema. A tomada de decisão foi realizada pelos autores após a avaliação das metanálises disponíveis e com base nos protocolos de tratamento dos ECRs.

RESULTADOS

O resultado da busca identificou 84 referências das quais 18 estudos foram selecionados. A partir das 3 metanálises mais recentes^{1,3}, identificamos ECRs com BEZ para a elaboração deste protocolo de tratamento, incluindo 6 estudos: CATT⁵, IVAN⁶, MANTA⁷, GEFAL⁸, LUCAS⁹, BRAMD¹⁰. Todos os estudos selecionados compararam o BEZ com o ranibizumabe (RAZ), não havendo comparação direta com o AFC, outro tratamento ou placebo. Outros artigos achados por conveniência foram incluídos para atualização dos temas ou esclarecimento de dúvidas não respondidas pela estratégia de busca original: 2 sob critérios de interrupção do tratamento^{11,12}, 1 sobre custo-efetividade¹³ e 1 sobre regime de intervenção¹⁴.

O diagnóstico de DMRI-n foi realizado através dos achados clínicos na fundoscopia, auxiliados pela AF e/ou a OCT. O regime de tratamento variou entre os modelos fixos com intervalos mensais, conforme a necessidade (PRN, *Pro-re-Nata*), com média de 7 injeções/ano; ou tratar e estender (TREX, Treat and Extend), com média de 9 injeções/ano. No modelo PRN, o tratamento era indicado somente se houvesse atividade da membrana neovascular. No caso de recidiva da doença, a posologia de aplicação variou desde uma até três aplicações. No modelo TREX, caso não houvesse atividade da doença, o tratamento e seguimento poderiam ser estendidos a cada duas semanas até um máximo de doze. O desfecho primário mais utilizado para avaliar a resposta ao tratamento foi a modificação da AV (tabela ETDRS). Desfechos secundários incluíram a piora de ≥ 15 letras, extravasamento na AF, modificações na OCT (presença de fluido IR e SR) e na qualidade de vida (Tabela 1)^{1,15}.

Tabela 1: Resumo dos métodos e resultados dos ECR selecionados.

Estudos	CATT	IVAN*	GEFAL	MANTA	LUCAS	BRAMD
Ano, Local	2011, EUA	2012, Inglaterra	2013, França	2013, Áustria	2015, Noruega	2016, Holanda
n	1208	610	501	321	441	327
Randomização	RAZ vs BEZ (1:1:1:1)	RAZ vs BEZ (1:1:1:1)	1:RAZ:1BEZ	1:RAZ:1BEZ	1:RAZ:1BEZ	1:RAZ:1BEZ
Protocolo	Fixo e PRN	Fixo e PRN	PRN	PRN	TREX	Fixo
Seguimento (desfecho principal)	12 meses	24 meses	12 meses	12 meses	12 meses	12 meses
Ganho de letras de visão com BEZ	8-5,9	NR	5,4	4,9	7,9	5,1
Ganho ≥ 15 letras com BEZ	31-28 %	NR	20,4%	35%	25,5%	24%
Critérios de Inclusão						
Idade ≥ 50-60 anos	x	x	x	x	x	x
MNV subfoveal ativa		x		x	x	
MNV e fluido envolvendo a fóvea	x		x			x
Acuidade Visual ≥ 20/320		x				
Acuidade Visual 20/25 e 20/320-400	x	x			x	x
Acuidade Visual 20/32-40 e 20/320-400			x	x		
Critérios de Atividade de MNV						
Fluido SR e/ ou IR na OCT		x	x	x	x	x
Extravasamento na AngioFluór	x	x			x	x
Critérios de Exclusão						
> 12 diâmetros de disco de extensão		x	x	x		x
Fibrose ou hemorragia > 50% da lesão	x	x	x		x	
Hemorragia > 70% da lesão						x
Fibrose ou atrofia no centro da fóvea	x					x
Rotura do EPR	x		x			x
Número médio de aplicações (1 ano)	11,9-7,7	NR	6,8	6,1	8,9	NR
Protocolo de tratamento						
Fase de indução (carregamento)	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	NA
Posologia inicial (carregamento)	NA	4/4sem (3 IIVs)	4/4sem (3 IIVs)	4/4sem (3 IIVs)	4/4sem até inatividade da MNV	NA
Posologia na fase de manutenção	1 IIV	3 IIVs	1 IIV	1 IIV	4-12 sem	NA
Avaliação Clínica	Mensal	Mensal	Mensal	Mensal	4-12 sem	Mensal
Indicação de tratamento						
Piora de > 5-10 letras associada com extravasamento ou aumento da lesão na AF	x	x				NA
Hemorragia SR/IR nova ou persistente	x		x	x		NA
Nova MNV clássica			x	x		NA
Aumento do extravasamento ou tamanho da lesão na AF	x		x	x		NA
Fluido na OCT (sub ou intraretinianos)	x	x	x	x	x	NA
Aumento de 50-100 um na espessura da OCT				x		NA
Interrupção do tratamento						
Ausência de fluido na OCT	x	x	x	x	x	
Persistência de atividade após 3 visitas	x					
Piora da visão > 10 letras + atividade da MNV (OCT ou AF)*						x

BEZ: bevacizumabe; RAZ: ranibizumabe; Av. Clínica: avaliação clínica (melhora acuidade visual corrigida, tonometria, biomicroscopia do segmento anterior e posterior); OCT: tomografia de coerência óptica; AF: angiografia fluoresceínica; PRN: *pro-re-nata*; NA: não se aplica; NR: não reportado. * resultados do primeiro ano de seguimento.

O BEZ apresentou eficácia funcional em termos de ganho de letras de visão, ganho de ≥ 15 letras, perda de ≥ 15 letras e manutenção de AV $> 20/200$ semelhante ao RAZ^{1-3,16-18}. Em um seguimento de 01 ano, o ganho médio com os agentes anti-VEGF foi de 7 letras de visão, sendo que cerca de 22% ganharam ≥ 15 letras e apenas 2-4% ficaram cegos³. Durante o primeiro ano de tratamento, o BEZ reduziu em média -11,6 micras (IC95%: -21,6 a -1,17 micras) a espessura central da fóvea em relação ao RAZ^{1,17,18}. Esta diferença encontra-se dentro do desvio padrão dos grupos (50 micras), provavelmente refletindo pouca importância clínica¹. Além disso, não demonstraram diferença no seguimento de 2 anos¹⁷.

O uso do BEZ, embora tenha potencial risco adicional de contaminação pela manipulação, não está relacionado ao aumento da sua ocorrência quando comparado aos demais anti VEGF. Em relação a segurança ocular, a incidência de eventos adversos significativos como endoftalmite, descolamento de retina, catarata e glaucoma ficou abaixo de 1,5% na maioria das séries, não sendo possível estabelecer diferença entre os medicamentos^{1,2,16,19}. Em revisão sistemática de Thulliez et al., o RAZ esteve associado com um maior risco de eventos hemorrágicos não-oculares em pacientes com DMRI-n²⁰. No estudo CATT, o grupo que recebeu BEZ apresentou uma maior incidência de eventos adversos sistêmicos sérios (EASs), infecções e desordens gastrointestinais em relação ao RAZ⁵, com número necessário para causar dano (NNH: number need to harm) de 50. Em metanálises sobre o tema, a incidência de morte assim como a de eventos arteriotrombóticos e venotrombóticos ficou abaixo de 2% na maioria dos trabalhos, sendo semelhante entre as drogas¹. Além disso, outros estudos recentes concluíram que os agentes anti-VEGFs usados dentro da cavidade vítrea não parecem aumentar os riscos de eventos adversos sistêmicos sérios^{1-3,17,19,21}.

Por fim, o BEZ apresenta menor custo unitário em relação ao RAZ e AFC e, por esse motivo, diferentes autores confirmaram que esta é a opção com melhor custo-efetividade para o tratamento da DMRI-n^{4,13,22,23}.

Critérios de inclusão

Todos os estudos incluíram pacientes com idade ≥ 50 anos e diagnóstico de membrana neovascular (MNV) ativa secundária à DMRI. A MNV deveria localizar-se ou apresentar extravasamento na região subfoveal. Foram excluídos os casos com fibrose e atrofia envolvendo o centro da fóvea (alguns restringiram a um limite de até 50% ou 70% a proporção de fibrose ou hemorragia em relação ao tamanho da lesão), e os que apresentassem rotura do epitélio pigmentar da retina (EPR). Lesões que apresentassem mais de 12 diâmetros de disco de área

também foram consideradas critério de exclusão nos estudos IVAN, GEFAL e BRAMD. A melhor acuidade visual corrigida (MAVC) estabelecida como critério de inclusão apresentou variações entre os trabalhos. Os estudos CATT⁵, IVAN⁶ e LUCAS⁹ permitiram a entrada de pacientes com melhor AV, enquanto nos protocolos do GEFAL⁸, MANTA⁷ e BRAMD¹⁰ somente foram incluídos pacientes com MAVC pior que 20/25. Pacientes com baixa visão foram incluídos até um limite de MAVC de 20/320-400¹⁻³.

Portanto, seguiremos os seguintes critérios de indicação:

- A) **Pacientes com visão binocular:** olhos de pacientes com perda de visão (AV entre 20/25-20/400) atribuídas à MNV ativa devido à DMRI, apresentando fluido na região foveal e apresentando menos de 50% de fibrose envolvendo o centro da fóvea
- B) **Pacientes com olho único funcional (ou seja, com visão de conta dedos ou pior no olho contralateral)** que apresentem MNV ativa devido à DMRI, envolvendo a região foveal (), poderão ser consideradas as indicações para:
 - a) olhos com AV pior que 20/400 independente de apresentar fibrose ou hemorragia;
 - b) olhos com fibrose acometendo $> 50\%$ do centro da fóvea e AV $> 20/400$.

Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão oculares basearam-se na MAVC e na presença de achados anatômicos sugestivos de mau prognóstico como: rotura do EPR macular, fibrose, hemorragia e atrofia significativas envolvendo o centro da fóvea¹⁻³. Não temos dados de ECR orientando a conduta em olhos apresentando AV pior que 20/400. No nosso protocolo, estes casos terão uma avaliação prognóstica (baseada na OCT e/ou AF) e individual (AV do outro olho, condições de seguimento) para a tomada de decisão, conforme descrito no item B

Nos ECR avaliados, pacientes com doenças sistêmicas incapacitantes que pudessem comprometer o acompanhamento durante o protocolo do estudo foram excluídos. Assim como Lushcyk et al.¹⁴, por precaução, a história de eventos arteriais ou venosos tromboembólicos recentes (últimos 3 meses) pode ser um critério de exclusão relativo para o início do tratamento, conforme avaliação da equipe assistente.

Regime de tratamento

Os regimes de tratamento avaliados com o uso do BEZ intravítreo nos ECRs foram praticamente equivalentes em relação aos desfechos anatômicos e funcionais com pouca desvantagem do PRN em

relação ao fixo (perda de $-1,19$ letras, IC95%: $-3,3$ a $-0,5$)¹⁵. Com exceção do CATT⁵, os estudos com regime PRN, iniciaram o protocolo com um carregamento (fase de indução) de 3 IIVs, seguida por uma fase de manutenção, quando os pacientes foram tratados havendo atividade da doença. Já no estudo LUCAS⁹, o tratamento de 4/4 semanas foi realizado até haver inatividade da MNV. Atingindo este objetivo, as aplicações e avaliações foram estendidas de duas a duas semanas até um intervalo máximo de doze semanas. Caso houvesse reativação da MNV durante o acompanhamento, o intervalo de tratamento era reduzido em duas semanas.

Em nosso hospital, contamos com grande volume de atendimento no setor de retina onde atendemos semanalmente mais de 100 pacientes e realizamos cerca de em 30 injeções intravítreas, portanto a questão social e logística também é determinante para o sucesso do tratamento. O modelo fixo mensal é inviável a médio e longo prazo, tendo desvantagens

custo-efetivas individuais e sociais. Já o modelo TREX com espaçamento quinzenal demanda muito do ponto de vista logístico, sobrecarrega a equipe assistencial com inúmeras trocas de agendamento, e, dessa forma, também limita o acesso para outros pacientes ao tratamento com anti-VEGF.

Finalmente, optamos por seguir o regime PRN com fase de indução (carregamento) de 6 aplicações mensais, seguida de uma fase de manutenção onde o tratamento será flexibilizado, conforme abaixo (Tabela 2). O critério para escolha de 6 aplicações mensais na fase de indução se baseia na média de aplicações no primeiro ano de tratamento nos estudos revisados. O agendamento de 12 aplicações nos primeiros 12 meses de tratamento (número de injeções de carregamento superior aos estudos), permite que aumentemos a probabilidade de mantermos uma média adequada de IIVs ao longo do primeiro ano de terapia, minimizando sub-tratamentos observados em EVR e em nosso serviço.

Tabela 2: Fluxograma de seguimento do primeiro ano de tratamento.

	Mês 0	Mês 1	Mês 2	Mês 3	Mês 4	Mês 5	Mês 6	Mês 7	Mês 8	Mês 9	Mês 10	Mês 11	Mês 12
BEZ		x	x	x	x	x	x	PRN	PRN	PRN	PRN	PRN	PRN
Av. Clínica	x				x			x	PRN*	PRN*	PRN*	PRN*	PRN*
OCT	x				x			x	PRN	PRN	PRN	PRN	PRN
AF	PRN				PRN			PRN	PRN	PRN	PRN	PRN	PRN

BEZ: bevacizumabe; Av. Clínica: avaliação clínica (melhora acuidade visual corrigida, biomicroscopia anterior e posterior, tonometria); OCT: tomografia de coerência óptica; AF: angiografia fluoresceínica; PRN: *pro-re-nata*; PRN*: regime *pro-re-nata* respeitando um intervalo máximo de 8 semanas;

- 1) Fase de indução:** 6 IIVs de BEZ com intervalo mensal (preferencialmente de 4/4 semanas).
- 2) Fase de manutenção:** inicia-se após o carregamento com 6 aplicações mensais de BEZ. No mês 4 e 7, os pacientes serão classificados como respondedores ao BEZ ou não (ver monitoramento da resposta). Nos olhos não respondedores, a medicação poderá ser trocada por outro agente anti-VEGF (troca de anti-VEGF). Naqueles respondedores (totais ou parciais), o BEZ será mantido ou indicado caso haja reativação da doença.

Monitoramento e classificação da resposta ao tratamento

1 Monitoramento da resposta: Na maioria dos ECRs, a resposta ao tratamento foi avaliada funcionalmente através da modificação da AV e anatomicamente pela OCT¹⁻³. Os critérios de resposta funcional, normalmente foram expressos pelo ganho, manutenção ou perda de 15 letras de

visão, ou pela diferença entre o número de letras do seguimento/desfecho em relação à avaliação basal¹⁻³. Os critérios da avaliação anatômica normalmente contemplam a presença de fluido na OCT e a espessura central da fóvea¹⁻³. Em virtude de motivos logísticos, econômicos, sociais e individuais, o acompanhamento mensal, realizado nos protocolos de pesquisa, é inviável de se manter por longo prazo na vida real. Em estudo de Real e colaboradores, avaliando apenas ECRs, o tempo médio de reativação da DMRI-n em usuários de BEZ foi de 70 dias²⁴. Além disso, Lushchik et al. demonstraram que o regime fixo com espaçamento para até 8 semanas apresentou resultados semelhantes ao tratamento de 4/4 semanas¹⁴.

Portanto, assim como estes autores¹⁴, durante a fase de indução com tratamento fixo, optamos por um monitoramento a cada 12 semanas (3 avaliações: basal, mês 4 e mês 7). Durante a fase de manutenção, realizaremos avaliação (clínica + OCT) após quatro semanas da última IIV, podendo espaçar para até oito semanas ao longo do primeiro ano de tratamento (Tabela 2).

2 Classificação da resposta: Nos ECRs selecionados, a resposta ao tratamento não foi categorizada, sendo mantido o protocolo de tratamento caso houvesse atividade da doença (regimes PRN) ou não (regime fixo e TREX). Porém, cerca de 5% dos pacientes não respondem a terapia com anti-VEGF no primeiro ano de tratamento^{1-3,25}. Portanto, a identificação e o estabelecimento de critérios de resposta, podem auxiliar tanto na troca de medicação quanto na interrupção da terapia, otimizando a efetividade do manejo destes pacientes (ver indicação de retratamento e critério de troca de medicação)^{12,25,26}. Em consenso de especialistas, elaborado por Amoaku et al.¹¹, a resposta ao tratamento pode ser definida como primária (após 30 dias da terceira dose de carregamento), e como secundária (ou de manutenção), determinada a qualquer tempo depois da 4ª visita, conforme abaixo:

- 2.a **Boa:** há resolução do fluido SR ou IR ou redução da espessura central da retina > 75%;
- 2.b **Parcial:** persistência/surgimento de fluido SR/IR com redução de 25-75% da espessura central da retina em relação a medida basal;
- 2.c **Ruim:** persistência/surgimento de fluido SR/IR com redução < 25% da espessura central da retina em relação a medida basal;
- 2.d **Ausência de resposta:** aumento/estabilidade no fluido SR/IR, na espessura retiniana central, ou da hemorragia comparado a OCT baseline,

Finalmente, como a maioria dos ECRs não utilizou a resposta funcional isoladamente para a decisão terapêutica e cerca de 30% dos pacientes não têm ganho de visão, a resposta anatômica é que definirá a conduta em nosso protocolo.

Indicação de Retratamento

A piora visual isoladamente, sem confirmação de atividade exsudativa (OCT ou AF), não foi considerada indicação de intervenção. Nos estudos GEFAL⁸ e MANTA⁷ a piora de > 5-10 letras deveria ser confirmada pela presença de fluido na OCT ou na AF. Portanto, conforme a maioria dos ECRs, utilizaremos os seguintes critérios anatômicos para indicar o tratamento (com BEZ):

- 1) Fluido na OCT: presença de fluido SR/IR;
- 2) Hemorragia nova ou persistente atribuída a MNV;
- 3) Nova MNV;
- 4) Aumento do extravasamento ou do tamanho da lesão na AF.

Critério de troca de medicação

No estudo BRAMD¹⁰, a piora de mais de 10 letras na AV com persistência de atividade da MNV (OCT

ou AF) foi critério para indicar a troca da medicação. Os outros ECRs avaliados não colocaram esta possibilidade. A classificação da resposta primária no 4º mês não necessariamente reflete o prognóstico visual a longo prazo, mas já é um bom momento para considerar a troca de medicação¹¹.

Portanto, olhos de pacientes que apresentarem resposta primária ruim ou ausente, serão considerados para outro anti-VEGF (RAZ ou AFC) na avaliação do 4º mês.

Na avaliação do mês 7, após a fase de carregamento, a decisão de manter o anti-VEGF será novamente considerada, podendo-se confirmar a troca do medicamento ou a interrupção do tratamento.

Falhas secundárias, durante a fase de manutenção, somente serão consideradas após 3 IIVs em sequência com posologia adequada (4/4 semanas ou mensal).

Critério para interrupção do tratamento

A maioria dos ECRs que avaliaram o regime PRN, indicaram que a ausência de fluido na OCT foi um critério de inatividade da MNV e de sucesso terapêutico. Ou seja, na ausência de critérios de tratamento descritos no item 4, as injeções intravítreas poderiam ser interrompidas. Entretanto, ainda não está claro na literatura quando estabelecer interrupção em casos de respostas ruins ao tratamento com anti-VEGF^{11,12,25,26}. Dos ECRs selecionados, apenas no estudo CATT, a persistência de atividade da MNV em três visitas consecutivas foi considerada como falha terapêutica e critério de interrupção⁵. Cerca de 5-10% dos pacientes não respondem adequadamente ao tratamento com anti-VEGF ao longo de 1-2 anos de seguimento. Estes devem ter seu diagnóstico revisado e, caso confirmada a presença de MNV secundária à DMRI, devemos considerar a interrupção do uso do BEZ ou outro anti-VEGF por falta de resposta^{11,12,25,26}.

Consideraremos falha terapêutica com indicação de interrupção do tratamento, caso o protocolo tenha sido seguido de maneira adequada por um período de 12 meses sem resultar em resposta anatômica e funcional.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O fracionamento do BEZ é realizado pelo Centro de Misturas Intravenosas (CMIV) do Serviço de Farmácia do HCPA, seguindo rigorosamente protocolos internos que estão em conformidade com as Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) da ANVISA n° 67/2007 e n° 220/2004 que estabelecem as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficinas para Uso Humano em Farmácias

Desde 2009, o tratamento sistemático da DMRI-n com o BEZ intravítreo somente se tornou realidade

devido ao incansável esforço de membros do Serviço de Oftalmologia e de Farmácia do HCPA.

Entretanto, observamos ao longo destes mais de dez anos que havia muita discrepância no manejo desta doença progressiva que necessita de acompanhamento e procedimentos regulares e frequentes. Buscamos com o desenvolvimento deste protocolo embasado na literatura melhorar a efetividade do tratamento da DMRI-n em nosso hospital. Entretanto, os recursos físicos e humanos necessários para um adequado diagnóstico,

tratamento e acompanhamento devem ser respeitados conforme a capacidade de cada centro. Cabe a rede de atenção básica estar articulada com a organização dos fluxos para a distribuição dos pacientes, conferindo o acesso rápido à assistência. Para isso é extremamente necessário ampliar a rede de referência especializada, investindo na estruturação e capacitação dos demais centros (sobretudo os vinculados a hospitais universitários) para implementação dessa terapêutica em sua rotina assistencial.

REFERÊNCIAS

- Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3:CD005139.
- Low A, Faridi A, Bhavsar KV, Cockerham GC, Freeman M, Fu R, et al. Comparative effectiveness and harms of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents for three retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(4):442-51.
- Pham B, Thomas SM, Lillie E, Lee T, Hamid J, Richter T, et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(5):e022031.
- van Asten F, Michels CTJ, Hoyng CB, van der Wilt GJ, Klevering BJ, Rovers MM, et al. The cost-effectiveness of bevacizumab, ranibizumab and aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration – A cost-effectiveness analysis from a societal perspective. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197670.
- Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1897-908.
- Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1399-411.
- Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, Told R, Vécsei-Marlovits V, Egger S, et al. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(3):266-71.
- Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Maugot-Faÿsse M, Behar-Cohen F, Decullier E, et al. Ranibizumab versus bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the GEFAL noninferiority randomized trial. *Ophthalmology*. 2013;120(11):2300-9.
- Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology*. 2015;122(1):146-52.
- Schauwvlieghe AM, Dijkman G, Hoymans JM, Verbraak FD, Hoyng CB, Dijkgraaf MG, et al. Comparing the effectiveness of bevacizumab to ranibizumab in patients with exudative age-related macular degeneration. The BRAMD study. *PLoS One*. 2016;11(5):e0153052.
- Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, Gavin M, Ghanchi F, Gibson J, et al. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye (Lond)*. 2015;29(10):1397-8.
- Wong DT, Lambrou GN, Loewenstein A, Pearce I, Okada AA. Suspending treatment of neovascular age-related macular degeneration in cases of futility. *Retina*. 2020;40(6):1010-20.
- Nunes RP, Hirai FE, Rodrigues EB, Farah ME. Cost-effectiveness of Anti-VEGF treatments for age-related macular degeneration: a Brazilian perspective. *Arq Bras Oftalmol*. 2020;83(1):48-54.
- Lushchik T, Amarakoon S, Martinez-Ciriano JP, van den Born LI, Baarsma GS, Missotten T. Bevacizumab in age-related macular degeneration: a randomized controlled trial on the effect of injections every 4 weeks, 6 weeks and 8 weeks. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(6):e456-61.
- Li E, Donati S, Lindsley KB, Krzystolik MG, Virgili G. Treatment regimens for administration of anti-vascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5:CD012208.
- Ba J, Peng RS, Xu D, Li YH, Shi H, Wang Q, et al. Intravitreal anti-VEGF injections for treating wet age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:5397-405.
- Nguyen CL, Oh LJ, Wong E, Wei J, Chilov M. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1):130.
- Chen G, Li W, Tzekov R, Jiang F, Mao S, Tong Y. Bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Retina*. 2015;35(2):187-93.
- Plyukhova AA, Budzinskaya MV, Starostin KM, Rejda R, Bucolo C, Reibaldi M, et al. Comparative safety of bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept for treatment of neovascular age-related macular degeneration (AMD): a systematic review and network meta-analysis of direct comparative studies. *J Clin Med*. 2020;9(5):1522.
- Thulliez M, Angoulvant D, Pisella PJ, Bejan-Angoulvant T. Overview of systematic reviews and meta-

- analyses on systemic adverse events associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor medication use. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(5):557-66.
21. Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, et al. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;7:CD011230.
22. Elshout M, Webers CAB, van der Reis MI, Schouten JSAG. A systematic review on the quality, validity and usefulness of current cost-effectiveness studies for treatments of neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(8):770-8.
23. Mitchell P, Annemans L, White R, Gallagher M, Thomas S. Cost effectiveness of treatments for wet age-related macular degeneration. *Pharmacoeconomics.* 2011;29(2):107-31.
24. Real JP, Luna JD, Palma SD. The reactivation time in the treatment of AMD: a forgotten key parameter? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(6):1079-87.
25. Empeslidis T, Storey M, Giannopoulos T, Konidaris V, Tranos PG, Panagiotou ES, et al. How successful is switching from bevacizumab or ranibizumab to aflibercept in age-related macular degeneration? A systematic overview. *Adv Ther.* 2019;36(7):1532-48.
26. Spooner K, Hong T, Wijeyakumar W, Chang AA. Switching to aflibercept among patients with treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration: a systematic review with meta-analysis. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:161-77.

Recebido: 5 set, 2020

Aceito: 13 jul, 2021