

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA COM A IDADE (FORMA NEOVASCULAR)

1.METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DE LITERATURA

Para a elaboração deste Protocolo foram realizadas as buscas nas bases descritas abaixo até a data de 30 de junho de 2012, sem limites de idioma.

Na base de dados Medline/Pubmed foi realizada busca com os unitermos "Macular Degeneration" [Mesh] AND "Therapeutics" [Mesh]. Esta busca restringiu-se a artigos envolvendo humanos e dos tipos ensaio clínico randomizado e meta-análise, resultando em 568 artigos. Limitando aos últimos 10 anos, a busca resultou em 450 artigos.

Na base de dados Embase foi realizada busca com os termos 'retina macula degeneration'/exp AND 'therapy'/exp, restringindo-se a artigos envolvendo humanos, do tipo meta-análise e revisão sistemática, nos últimos 10 anos até 30/06/2012 resultando em 101 artigos.

Na base de dados da Cochrane, utilizando-se o termo "Macular Degeneration" foram localizadas 26 revisões sistemáticas completas.

Para a elaboração deste Protocolo, foram selecionadas 02 revisões sistemáticas, 01 meta-análise e 10 ensaios clínicos randomizados sobre o tratamento da degeneração macular relacionada com a idade (DMRI) neovascular ou exsudativa. Foram excluídos trabalhos observacionais, com precariedade metodológica ou que não abordavam o tema de interesse. Também foram consultados artigos de interesse prévios à busca, artigos não indexados, consensos sobre a doença, descrição de dados epidemiológicos, diagnóstico e outras modalidades de tratamento, bem como o sítio UpToDate versão 20.3 (www.uptodateonline.com).

1.INTRODUÇÃO

A degeneração macular relacionada com a idade (DMRI) é uma doença degenerativa e progressiva que acomete a área central da retina (mácula), levando invariavelmente à perda da visão central. Pode ser classificada como seca, responsável pela maior parte dos casos (85%-90%), ou exsudativa, também denominada neovascular ou úmida (10%-15%) (1,2).

Na DMRI seca ocorre a formação de drusas e defeitos do epitélio pigmentar da retina, podendo evoluir para um estágio final denominado atrofia geográfica. A DMRI exsudativa caracteriza-se pela formação de membrana neovascular, sendo responsável pela maior parte (90%) dos casos de cegueira (acuidade visual menor ou igual a 20/200) (2). A incompetência vascular e o aumento da permeabilidade causam extravasamento do conteúdo do plasma para diferentes camadas da retina, e a permanência de citocinas pró-inflamatórias, hemoglobina e exsudação lipídica geram danos nas células fotorreceptoras com consequente formação de cicatriz subretiniana (1,3).

A DMRI é a principal causa de cegueira irreversível após os 50 anos de idade nos países desenvolvidos (4). Estudos internacionais apontam para uma incidência e prevalência crescentes após esta faixa etária com cerca de 30% da população com mais de 75 anos apresentando a doença (4). No Brasil, estudos epidemiológicos sobre DMRI são escassos. Santos et al (5) encontraram prevalência de 23%-30% após 55 anos em um hospital de referência de Pernambuco, enquanto que Romani (6) cita 31,5% em pacientes acima de 80 anos em Veranópolis, no Rio Grande do Sul. Já Oguido e cols (7), ao estudarem imigrantes e descendentes de Japoneses em Londrina, no Paraná, descreveram uma frequência total de 13% após os 60 anos e de doença neovascular de 1,3%.

O principal fator de risco para a DMRI é o aumento da idade. Etnia caucasiana, aterosclerose e tabagismo, assim como certos polimorfismos genéticos, também estão associados (2,8,9). Pacientes com homozigose para o gene CFH apresentam 7,4 vezes mais risco de desenvolver DMRI (2,8). O gene CFH regula o fator H do sistema do complemento, envolvido na resposta imunológica a infecções e células anormais, poupando células normais. Entretanto, de todos estes fatores de risco, apenas o tabagismo é um fator modificável e sua interrupção reduz o risco (2).

A fisiopatologia da DMRI ainda não está completamente esclarecida, mas acredita-se que o estresse oxidativo, alterações na circulação da coróide, a degeneração da membrana de Bruch e inflamação crônica predisponham para a perda da homeostase local. O desequilíbrio entre fatores pró-inflamatórios/angiogênicos (cascata do complemento, vascular endothelium growth factor, VEGF) e anti-inflamatórios/antiangiogênicos (pigment epithelium-derived factor, PEDF; entre outros) leva à formação de drusas, alterações do epitélio pigmentar da retina (EPR) e desenvolvimento de membrana neovascular (8,9). O diagnóstico da DMRI é clínico, utilizando-se exames complementares para confirmar, estagiar a doença e avaliar e monitorar a resposta terapêutica (2).

Atualmente, somente a DMRI exsudativa apresenta tratamento com potencial melhora da visão (2,8,9). Este tratamento está baseado na aplicação de fármacos na cavidade vítrea em ambiente estéril. Estes medicamentos atuam bloqueando a atividade do fator do crescimento do endotélio vascular (VEGF-A: vascular endothelium growth factor) e com isto inibindo a permeabilidade vascular e angiogênese (9). A ação do fármaco dura em torno de 4 a 6 semanas, estabilizando e, em cerca de 1/3 dos casos, melhorando a acuidade visual. Os resultados já podem ser observados nos primeiros 30 dias, mas são necessárias aplicações contínuas dos medicamentos por período previamente imprevisível, até não haver, nos casos responsivos, atividade da doença definida conforme achados clínicos e de exames complementares (retinografia fluorescente, também conhecida como angiografia fluoresceínica, e tomografia de coerência óptica) (3).

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

H35.3 Degeneração da mácula e do polo posterior

1.DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico clínico da DMRI pode ser realizado pelo completo exame oftalmológico e, principalmente, pela biomicroscopia do segmento posterior. Os achados de alterações maculares incluem: drusas, alterações pigmentares do epitélio pigmentar da retina (EPR), hemorragia e exsudatos subretinianos, descolamento seroso da retina, descolamento do EPR e atrofia geográfica.

Diversas são as classificações encontradas na literatura, mas será descrita a seguir a utilizada pelo estudo AREDS e simplificada pelo consenso da Academia Americana de Oftalmologia (2):

a) Sem DMRI (AREDS categoria 1): nenhuma ou poucas drusas pequenas (menos de 63 micra de diâmetro)

b) DMRI leve (AREDS categoria 2): combinação de múltiplas drusas pequenas, poucas intermediárias (63 a 124 micra de diâmetro), ou anormalidades do EPR.

c) DMRI intermediária (AREDS categoria 3): drusas intermediárias extensas, pelo menos uma drusa grande (maior ou igual a 125 micra de diâmetro) ou atrofia geográfica não envolvendo o centro da fóvea.

d) DMRI avançada (AREDS categoria 4): caracterizado por pelo menos uma das características abaixo (sem outras causas):

- Atrofia geográfica do EPR e coriocapilar envolvendo o centro da fóvea; ou

- DMRI exsudativa (maculopatia neovascular), definida como: neovascularização de coróide; descolamento seroso ou hemorrágico da retina neurosensorial ou do EPR; exsudatos lipídicos (fenômeno secundário de extravasamento vascular de qualquer fonte); proliferação fibrovascular subretiniana ou sub-EPR; cicatriz disciforme.

Assim, pode-se classificar a DMRI em seca (drusas e alterações do EPR) ou exsudativa (maculopatia neovascular). Atualmente a DMRI seca não apresenta terapêutica com potencial de melhora da visão ou regressão da doença (8). Entretanto, o estudo AREDS (Age-Related Eye Disease Study) (10) demonstrou redução da progressão da doença com suplementação vitamínica e de minerais nos grupos com DMRI intermediária e avançada (2,8,10).

Este Protocolo está voltado para a DMRI neovascular com ênfase na terapêutica antiangiogênica.

4.2 DIAGNÓSTICO COMPLEMENTAR

A retinografia fluorescente (angiografia fluoresceínica) e a tomografia de coerência óptica (OCT = optical coherence tomography) são os exames complementares preconizados na avaliação do paciente com DMRI exsudativa. Além de serem importantes para confirmar o diagnóstico, estes exames podem localizar anatomicamente a lesão neovascular, servindo de base para a melhor escolha e monitorização do tratamento (2,9). A angiografia fluoresceínica consiste na aplicação de corante (fluoresceína) via endovenosa seguida da documentação fotográfica com filtros especiais após a estimulação luminosa. Na DMRI exsudativa, o extravasamento do corante pode ser observado na região macular em formações neovasculares localizadas, contribuindo assim para avaliar e classificar os diferentes subtipos de membranas neovasculares, assim descritas (2,9):

a) quanto à localização:

- extrafoveais: o complexo vascular encontra-se a mais de 200 micrômetros do centro da zona avascular foveal (ZAF);

- justafoveais: o complexo vascular localizado entre 1-200 micrômetros do centro da ZAF;

- subfoveais: o complexo vascular envolvendo o centro da ZAF.

b) quanto à forma:

- clássica: o complexo vascular é visível nas fases iniciais do angiograma com crescente hiperfluorescência local por extravasamento do corante;

- oculta: o complexo vascular não é visível nas fases iniciais com hiperfluorescência focal, apresentando características de extravasamento (leakage) ou repascimento (pooling) de fonte indeterminada, sendo caracterizadas como descolamento fibrovascular do epitélio pigmentar ou extravasamento tardio de fonte indeterminada.

c) quanto à composição:

- predominantemente clássica: em que mais de 50% da lesão são compostos por membrana neovascular clássica;

- minimamente clássica: área total composta entre 0% e 50% de membrana neovascular clássica;

- oculta: lesão composta apenas por membrana neovascular oculta.

A OCT é um exame não invasivo que utiliza as propriedades da interferometria para análise da região macular. Através da reflexão da luz por parte da parede ocular uma câmera capta as imagens, e um software as analisa, gerando cortes ópticos de alta resolução (11). Este exame, além de avaliar a anatomia da região macular e identificar a presença de líquido intra- e subretiniano, permite quantificar o aumento da espessura retiniana (edema macular) e monitorar o tratamento (11).

A DMRI exsudativa pode apresentar-se em diferentes padrões conforme abaixo (11):

a. Neovascularização de coróide clássica: área fusiforme de alta reflexão abaixo da retina, acompanhada de exsudação secundária, representada por áreas de fluido intra- e subretiniano (sem reflexão).

b. Neovascularização de coróide oculta: evidência de descolamento do epitélio pigmentar da retina (EPR), irregularidade da banda externa com variável acúmulo de fluido sub- ou intrarretiniano.

c. Descolamento do epitélio pigmentar da retina (DEP): normalmente acompanha membranas ocultas e é representado por elevações contínuas e côncavas do EPR (banda externa hiperrefletida).

d. Rótura do EPR: elevação de banda externa que apresenta-se mais espessada e irregular, muitas vezes descontínua.

e. RAP (retinal angiomatous proliferation): é uma variação da neovascularização, caracterizada por anastomoses retinianas, presença de hemorragia intrarretiniana com ou sem DEP seroso. No OCT observa-se complexo intrarretiniano hiperrefletido, aumento cístico da espessura retiniana e, nas fases iniciais, pouco fluido subretiniano.

f. Cicatriz disciforme: complexo hiperrefletido na retina externa ou subretiniano. Caso haja ainda atividade da membrana neovascular, pode-se observar acúmulo de líquido intra ou subretiniano.

A maioria dos estudos utiliza dados do OCT para a indicação de tratamento, sendo o aumento da espessura (acima de 250 micrômetros) associado à presença de líquido intra ou subretiniano o principal deles (12).

1.CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Devem ser incluídos neste Protocolo para injeções intravítreas pacientes com DMRI exsudativa, com melhor acuidade visual (AV) corrigida igual ou melhor que 20/400 e pior ou igual a 20/30, apresentando lesão neovascular sub- ou justafoveal, confirmada por angiografia fluorescente e OCT com os seguintes achados:

- Angiografia fluoresceínica: formação neovascular clássica ou oculta e

- OCT: lesão hiperrefletida subretiniana, associada à presença de líquido sub- ou intrarretiniano, ou descolamento do EPR (DEP) associado com líquido sub- ou intrarretiniano sem outra causa aparente além de membrana neovascular oculta. Lesão tipo RAP associada a líquido intrarretiniano e descolamento do epitélio pigmentar da retina (DEP).

Pacientes com membranas extrafoveais devem ser tratados conforme protocolo de laser térmico, descrito no item 8 - Tratamento.

2.CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Devem ser excluídos do tratamento antiangiogênico os doentes de DMRI com hipersensibilidade conhecida aos fármacos anti-VEGF e aqueles que apresentam membrana neovascular com cicatriz disciforme envolvendo a área foveal, rótura do EPR, RAP sem DEP ou acuidade visual maior ou igual a 20/400 ou melhor ou igual a 20/30. Estes critérios foram baseados em segurança ou por não haver estudos que tenham avaliado alguns destes achados ou por haver evidência de resposta insuficiente ao tratamento.

3.CENTRO DE REFERÊNCIA (CR)

Devem ser criados centros de referência estaduais em hospitais de grande porte tecnológico, preferentemente os hospitais universitários ou de ensino, todos integrantes do SUS, para a manipulação e aplicação intraocular do medicamento.

4.TRATAMENTO

A conduta adotada para a DMRI exsudativa baseava-se em terapêuticas destrutivas (fotocoagulação a laser e terapia fotodinâmica), gerando sequelas de maior ou menor grau ao tecido neurosensorial. No início da década passada, surgiram os primeiros estudos com medicamentos, modificando a terapêutica dessa doença (2,12).

Fotocoagulação com laser térmico:

A fotocoagulação a laser é um procedimento em que se irradia a retina com luz de comprimento de onda específico. Esta luz (laser) é absorvida pelo epitélio pigmentar da retina (EPR), gerando calor e consequente coagulação dos tecidos adjacentes (13,14). Com isto, há destruição do complexo neovascular e formação de cicatriz reacional (14).

Indicada para pacientes com membranas extrafoveais, foi praticamente abandonada no tratamento de membranas justa e subfoveais por gerar cicatriz com dano permanente na camada de fotorreceptores. Entretanto, na era "pré-angiogênicos" e "pré-terapia fotodinâmica", utilizava-se este tratamento destrutivo, pois o estudo MPS (Macular Photocoagulation Study) (2,13,14) mostrou benefício do grupo que foi submetido à fotocoagulação das membranas subfoveais, quando comparado aos pacientes sem tratamento. Contudo, 80% dos pacientes que se submeteram à fotocoagulação evoluíram para acuidade visuais abaixo de 20/200.

Pacientes apresentando membranas extrafoveais que foram tratados com fotocoagulação obtiveram benefício persistente ao longo de 05 anos, quando comparados aqueles sem tratamento (46% versus 64% progrediram para perda visual grave, respectivamente). A técnica consiste na aplicação de laser de comprimento de onda específico (espectro da luz verde, habitualmente).

O protocolo de tratamento encontra-se no Apêndice I.

Terapia Fotodinâmica:

A terapia fotodinâmica (Photodynamic Therapy = PDT) consiste na injeção intravenosa de fármaco fotossensível (verteporfirina) combinada com irradiação de laser de baixa intensidade. O objetivo é danificar o tecido neovascular por uma reação fotoquímica entre o fármaco e a luz, resultando em dano ao endotélio vascular e trombose venosa. Assim, diferentemente do laser térmico, procura-se fazer um tratamento seletivo da membrana neovascular, poupando tecido neurosensorial (14).

Dois grandes estudos, TAP e VIP (15, 16), demonstraram redução de perda visual no tratamento de lesões subfoveais, quando comparado ao placebo. Os benefícios foram mais evidentes em membranas predominantemente clássicas e com até quatro diâmetros de disco óptico em membranas ocultas. Antes do surgimento dos medicamentos antiangiogênicos a terapia fotodinâmica era o tratamento de escolha para lesões subfoveais (2,9), não sendo indicado, portanto, neste Protocolo.

Pegaptanibe sódico:

É um inibidor seletivo da isoforma 165 do VEGF-A e o primeiro medicamento intravítreo aprovado pela ANVISA para o tratamento de todos os subtipos de membranas neovasculares (2). No estudo VISION (17), 70% dos pacientes no grupo de tratamento perderam menos de 15 letras na acuidade visual (AV), comparados com 55% do grupo controle. Apesar dos achados promissores, o medicamento caiu em desuso com os melhores resultados alcançados com os outros medicamentos anti-VEGF-A não seletivos para a isoforma 165: ranibizumabe e bevacizumabe (2, 9).

Ranibizumabe:

Medicamento de uso intravítreo, consiste em fração de anticorpo que inibe a ação de todas as isoformas do VEGF-A. Foi o primeiro tratamento, não só demonstrando estabilização da visão, como melhora da AV em cerca de 30% dos casos (18,19). Dois grandes estudos, MARINA e ANCHOR (18,19), apresentaram resultados consistentes com aplicações mensais por 24 meses de seguimento. Em virtude do alto custo desse medicamento, foram estudados diferentes protocolos de aplicações (conforme resposta: as needed, ou seja, conforme a necessidade) com resultados na maioria dos trabalhos um pouco inferiores.

O ensaio clínico CATT (12) comparou de maneira uni-cega os dois medicamentos antiangiogênicos mais utilizadas (bevacizumabe e ranibizumabe) no tratamento da membrana neovascular secundária a DMRI. Foram randomizados 1.208 pacientes em 44 centros dos Estados Unidos, entre fevereiro de 2008 e dezembro de 2009, em quatro braços: ranibizumabe 0,5 mg mensal , ranibizumabe 0,5 mg conforme a necessidade, bevacizumabe 1,25 mg mensal e bevacizumabe 1,25 mg conforme a necessidade. Os pacientes tinham de ter 50 ou mais anos de idade, DMRI neovascular ativa virgem de tratamento e AV entre 20/25 e 20/320. A definição de neovascularização ativa foi avaliada pela presença de extravasamento do contraste na angiografia ou, no OCT, pela a presença de fluido intra-, subretiniano ou abaixo do epitélio pigmentar da retina (EPR). Os pacientes tinham indicação de re-tratamento, caso houvesse presença de fluido no OCT ou hemorragia nova/persistente na mácula. O desfecho primário a ser avaliado foi a alteração na média da AV após 12 meses de seguimento.

Os resultados demonstraram semelhança entre os grupos, com leve tendência de melhora no regime de tratamento mensal quando comparado ao conforme a necessidade para ambos os medicamentos. Houve ganho médio de 8,5 letras no grupo de ranibizumabe mensal, 6,8 no grupo conforme a necessidade de ranibizumabe, 8,0 no grupo de bevacizumabe mensal e 5,9 letras no grupo conforme a necessidade de bevacizumabe. Também não houve diferença significativa quanto à manutenção (94%, 95,4%, 94%, 91,5%), ganho de AV (34,2%, 24,9%, 31,3%, 28%) e redução da espessura foveal (-196, -186, -164, -152 micra) entre os grupos, respectivamente. A média de aplicações nos esquemas conforme a necessidade foi de 6,9 injeções nos pacientes que receberam ranibizumabe contra 7,7 injeções no grupo bevacizumabe. O custo anual de tratamento, calculando-se o custo por dose do ranibizumabe como US\$ 2.000 e do bevacizumabe US\$ 50, foi, respectivamente, de US\$ 23.400 (ranibizumabe mensal), US\$ 13.800 (ranibizumabe conforme a necessidade), US\$ 595 (bevacizumabe mensal) e US\$ 385 (bevacizumabe conforme a necessidade).

Nos segundo ano de acompanhamento dos doentes do estudo CATT (20), houve manutenção dos achados de acuidade visual e OCT entre os grupos com os autores concluindo por eficácia e segurança similares entre os dois medicamentos.

Os tratamentos mensais demonstraram redução significativa do extravasamento e da área da lesão na angiografia quando comparados com a forma conforme necessária. Apesar das pequenas diferenças nos exames complementares, não houve ganho significativo na AV, ficando os esquemas terapêuticos com médias semelhantes de ganho, proporção de ganho de letras e perda de acuidade visual. O número total de injeções no período foi de no máximo 26, com uma média de 12,6 injeções para o ranibizumabe e 14,1 para o bevacizumabe.

Finalmente, em relação a custo-efetividade dos dois fármacos, há clara vantagem do uso do bevacizumabe em relação ao ranibizumabe (12,20).

Bevacizumabe:

É um anticorpo completo humanizado que inibe a ação do VEGF-A (9,21-23) e é utilizado de forma off label, nacional e internacionalmente pelos oftalmologistas desde junho de 2005, quando Rosenfeld mostrou resultados promissores deste medicamento (9,21,22). Na literatura especializada, encontra-se grande número de estudos publicados sobre o uso do bevacizumabe intravítreo na DMRI, a maioria apresenta baixo nível de evidência (23). Mas, a seguir são descritos resumidamente os achados dos principais ensaios clínicos randomizados, meta-análise e revisão sistemática publicados até o momento relatado no item I - Metodologia de Busca e Avaliação da Literatura.

Os primeiros trabalhos que compararam o bevacizumabe à Terapia Fotodinâmica (PDT), padrão ouro na época, apesar do pequeno número da amostra e curto período de seguimento, mostraram benefício do medicamento. Os pacientes obtiveram uma redução média de 100 micrômetros na espessura macular central e ganharam em média 10 letras de visão, enquanto a PDT mostrava redução de 50 micrômetros na espessura e perda de visão (24-26). Na meta-análise de Andriolo et al, publicada em 2009 (23), o bevacizumabe apresentou um NNT (número necessário para tratar) que variou de 3-4, quando comparado ao PDT em relação à manutenção e melhora da acuidade visual (AV).

Subramanian et al (27), com amostra reduzida e seguimento de 06 meses, demonstrou equivalência do bevacizumabe em relação ao ranibizumabe para o tratamento de membranas subfoveais secundárias à DMRI. Estes achados foram corroborados posteriormente pelo estudo CATT com seguimento de até dois anos (descritos acima, em Ranibizumabe). Resumidamente, neste estudo, os achados de AV (ganho de letras, porcentagem de ganho, estabilização e perda de visão) foram semelhantes entre os grupos que receberam os dois medicamentos no esquema mensal e conforme a necessidade. Houve uma tendência, não significativa estatisticamente, de maior redução da espessura foveal à OCT nos pacientes que receberam ranibizumabe. Os resultados deste estudo mantiveram-se semelhantes no seguimento de dois anos, confirmando o menor custo direto de tratamento por paciente/ano ao utilizar-se o bevacizumabe.

Aflibercepte:

Anticorpo que também inibe a ação do VEGF-A e PGF (placental growth factor), foi comparado em diferentes doses (0,5mg e 2mg) e esquemas de tratamento (04 e 08 semanas de intervalo) ao ranibizumabe para o tratamento de DMRI exsudativa (28,29). Houve equivalência estatística entre os grupos em relação à estabilização, melhora da AV e achados tomográficos. Ainda não é registrado no Brasil; seu custo é similar ao do ranibizumabe; e não se inclui neste Protocolo.

Terapias Combinadas:

Dois ensaios clínicos randomizados (30,31) avaliaram a combinação de ranibizumabe intravítreo em monoterapia com a PDT associado ao ranibizumabe conforme a necessidade. Os objetivos primários foram comprovar a não inferioridade da terapia combinada (em relação ao ganho de letras) e a redução do número de injeções de ranibizumabe em 01 ano de seguimento. Enquanto no estudo MONT BLANC (30) o grupo da PDT não teve resultado inferior em ganho de letras ao da monoterapia com ranibizumabe, mas também não houve redução significativa no número de injeções. Já no estudo DENALI (31), observou-se redução significativa no número de injeções (5,0 versus 10), mas os resultados de AV foram melhores nos pacientes que receberam apenas ranibizumabe. Esta diferença nos resultados pode ser reflexo dos critérios de re-tratamento mais rigorosos do estudo DENALI (31), hipótese corroborada pela alta média de injeções em 12 meses (10 versus 6,9 do estudo CATT por exemplo). Portanto, o uso associado da PDT não trouxe benefício, quando comparado à monoterapia com ranibizumabe, não sendo indicado neste Protocolo.

10.1 FÁRMACO

Bevacizumabe: solução injetável de 25 mg/ml em frasco ampola de 4 ml.

10.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

O esquema de tratamento inclui uma fase de indução, constituída de 03 aplicações com intervalo de 30 dias entre elas, seguida de uma fase de manutenção, conforme resposta. A dose intravítrea a ser aplicada é de 1,25 mg/0,05ml por olho. Não é recomendada a aplicação nos dois olhos simultaneamente, mas com um intervalo de, pelo menos, duas semanas.

A preparação da dose a ser administrada deve ser realizada em área controlada, como a destinada ao preparo de medicamentos injetáveis antineoplásicos. As questões sobre a manutenção da estabilidade e esterilidade do medicamento após fracionamento devem ser observadas e devem seguir as normas descritas na RDC nº 67/2007, que estabelece as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias (32).

A administração do fármaco deve ser em ambiente estéril (uso de paramentação cirúrgica), seguindo o protocolo abaixo:

- Instalação de colírio anestésico.
- Instalação de colírio de iodo povidona 5% cinco minutos antes do procedimento.
- Higienização da pele de toda a região periorbital, desde a inserção do couro cabeludo até o lábio superior ipsilateral.
- Colocação de campo estéril.
- Colocação de blefarostato.
- Nova instalação de colírio anestésico;
- Marcação do local de aplicação na região temporal inferior com distância de 4 mm do limbo em pacientes fácicos e de 3,5 mm em afácicos/pseudofácicos.
- Deslocamento da conjuntiva com pinça ou cotonete.
- Aplicação do medicamento no local e na dose indicados.
- Retirada da agulha e compressão do local para evitar refluxo.

l.Instalação de colírio de antibiótico.

m.Retirada de blefarostato e campo estéril.

A fase de indução compreende 03 aplicações com intervalo de 28-30 dias entre cada uma delas, conforme a seguinte tabela:

PERÍODO	CONDUTA	CUIDADOS
Dia 01	Injeção Intravítrea Nº 01	
Dia 07	Avaliação clínica	Observar complicações locais e sistêmicas
Dia 30	Injeção Intravítrea Nº 02	
Dia 37	Avaliação clínica	Observar complicações locais e sistêmicas
Dia 60	Injeção intravítrea Nº 03	
Dia 67	Avaliação clínica	Observar complicações locais e sistêmicas
Dia 90	Avaliação clínica + OCT	Classificar a resposta ao tratamento

- Trinta dias após a terceira aplicação será realizada avaliação clínica (consulta oftalmológica completa) e OCT para classificar a resposta ao tratamento, conforme abaixo:

- Sem resposta: perda de mais de 2 linhas de AV associada à manutenção, piora dos achados tomográficos no OCT ou rotura do EPR; ou surgimento de nova membrana neovascular sub-retiniana (MNVSR) clássica.

- Resposta Parcial: melhora ou estabilização da AV com critérios de re-tratamento.

- Resposta Total: melhora ou estabilização da AV sem critérios de re-tratamento.

Segue-se, então, a fase de manutenção com duração de 24 meses. Caso haja resposta total à indução, os pacientes serão seguidos mensalmente por 03 meses e, mantendo-se os achados clínicos e de OCT, farão avaliações trimestrais (vide fluxograma no Apêndice II). Não havendo resposta ou esta sendo parcial, o re-tratamento na fase de manutenção será baseado em qualquer um dos critérios abaixo (12,17,18,24-26):

a. recorrência de fluido subretiniano ou maculopatia cistoide em pacientes com retina previamente seca;

b. aumento de 100 micrômetros na espessura central da retina (central macular thickness = CMT) em relação à OCT prévia;

c. nova área de membrana neovascular clássica;

d. nova hemorragia subretiniana; ou

e. redução de 02 ou mais linhas na melhor AV corrigida, associada à presença de líquido à OCT.

Os pacientes sem resposta à fase de indução deverão ter seu diagnóstico revisado e caso confirmado, manter avaliações e tratamentos mensais até completar 06 meses (180 dias) do início do protocolo. Não havendo resposta até este período o tratamento com injeções de bevacizumabe deve ser interrompido (ver fluxograma no Apêndice II).

Após encerrada a fase de manutenção (24 meses), os pacientes que responderem parcial ou totalmente ao tratamento deverão ter revisões clínicas e OCT semestrais ou anuais, conforme a avaliação do médico assistente.

10.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tempo de tratamento é imprevisível, devendo ser seguidos os critérios de re-tratamento ou interrupção anteriormente descritos. Os pacientes sem resposta à fase de indução deverão ter seu diagnóstico revisado e caso confirmado, manter avaliações e tratamentos mensais até completar 06 meses (180 dias) do início do protocolo. Não havendo resposta até este período o tratamento com injeções de bevacizumabe deve ser interrompido (conforme fluxograma no Apêndice II).

10.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

O objetivo do tratamento é estabilizar a evolução da doença, compreendida como a resolução do líquido sub- e intraretiniano de preferência com a cicatrização ou interrupção da atividade da membrana neovascular. Em cerca de um terço dos casos (12) ocorre melhora na acuidade visual.

10.5 MALEFÍCIOS ESPERADOS

Após a injeção intravítrea de bevacizumabe, a presença de hiperemia local e reação de câmara transitória são relativamente comuns. Complicações significativas, como hemorragia vítrea, descolamento de retina, rotura do EPR e catarata, ficaram abaixo de 10% na maioria dos estudos (23-26,33,34). As taxas de endoftalmite também não atingiram 0,5% (12,26-27,33). No estudo CATT (12), poucos foram os incidentes oculares, ocorrendo 2 casos (0,7%) de endoftalmite no grupo de ranibizumabe mensal e 4 casos (1,4%) no grupo bevacizumabe mensal [sem diferença estatística, NNH (número necessário para ocorrer dano) calculado de 143] e nenhum descrito nos esquemas conforme a necessidade. Em relação endoftalmite como complicação, existe preocupação entre os oftalmologistas, pois a manipulação do medicamento (não utilizada nos ensaios clínicos) tem potencial de contaminação e redução da efetividade do mesmo (35,36). Apesar de poucos estudos avaliarem a esterilidade e estabilidade do medicamento após seu fracionamento, estes demonstraram que, caso sejam seguidas normas adequadas, o bevacizumabe pode manter sua composição sem crescimento microbiológico por até 06 meses em refrigeração (37,38).

Não se pode afirmar que a injeção intravítrea de bevacizumabe aumenta o risco de complicações sistêmicas (33,34). O uso intravenoso de bevacizumabe para tratamento de câncer de cólon metastático, em doses muito maiores, está associado ao aumento de eventos tromboembólicos, hipertensão arterial e hemorragias. A absorção sistêmica do medicamento é baixa (20-68ng/mL), porém pode ser detectada na corrente sanguínea após aplicação intravítrea, com meia vida estimada de 20 dias (33). Os estudos iniciais destacaram incidência de eventos adversos sistêmicos semelhantes à média encontrada na mesma faixa de idade, com poucos casos descritos (24-27). No estudo CATT, os eventos sistêmicos (morte, eventos ar-

teriotrombóticos e hipertensão arterial sistêmica) foram semelhantes entre os grupos, porém houve maior número de eventos tromboticos venosos (4 ou 1,4%) e eventos adversos sistêmicos sérios (24,1%) no grupo do bevacizumabe versus ranibizumabe (19%, p=0,04, NNH calculado de 19). As diferenças destes eventos foram maiores para hospitalizações por infecções (pneumonia e infecção do trato urinário) e alterações gastrointestinais (hemorragia, náuseas e vômitos). Apesar dos resultados demonstrarem eficácia semelhante entre os grupos, o estudo não apresentou poder estatístico para tirar conclusões quanto à diferença de segurança entre esses dois fármacos. Em dois anos de seguimento do estudo CATT (20), 31% dos pacientes que receberam ranibizumabe e 39,9% no grupo bevacizumabe tiveram um ou mais eventos adversos sérios (p=0,004, NNH calculado de 83). Eventos tromboticos venosos foram mais frequentes com bevacizumabe (1,7% vs 0,5%, p =, NNH calculado de 83). O risco para todos os eventos sistêmicos do bevacizumabe comparado ao ranibizumabe foi de 1,3 (IC 95% de 1,07-1,57, p=0,009). Estes efeitos adversos não tiveram diferença entre os esquemas de tratamento mensal e conforme a necessidade.

12.MONITORIZAÇÃO E ACOMPANHAMENTO

A monitorização do tratamento deverá ser realizada por exames clínicos (acuidade visual corrigida e biomicroscopia de fundo sob midríase) e de OCT mensais na fase de indução, seguida na fase de manutenção, conforme a resposta ao tratamento e critérios descritos no item 10.2 - Esquemas de Administração (vide fluxograma no Apêndice II).

Retinografia fluorescente (angiografia fluoresceínica) pode ser solicitada na suspeita de aparecimento de novas membranas neovasculares ou em casos em que seja necessário revisar o diagnóstico.

13.REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Os casos devem ser atendidos em serviços de oftalmologia com os recursos físicos e humanos necessários para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento, devendo-se observar os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos neste Protocolo.

A criação dos centros de referência estaduais deve estar articulada com a organização em rede de atenção e estabelecimento de fluxos para o acesso à assistência especializada em oftalmologia.

14.TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

15.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Folk, JC; Stone, EM. Ranibizumab Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. N Eng J Med 2010;363(17):1648-55
- American Academy of Ophthalmology. Age-related Macular Degeneration - Limited revision. American Academy of Ophthalmology. 2006
- Schmidt-Erfuth, U. Therapeutic monoclonal and fragments: ranibizumab. pg 226-229 in Nguyen, QD; Rodrigues, EB; Farah, ME; Mieler, WF. Retinal Pharmacotherapy. Saunders Elsevier 2010.
- Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. JAMA 2004;291(15):1900-1901.
- Santos, LPF et al. Degeneração macular relacionada com a idade: prevalência e fatores de risco em dois centros oftalmológicos de referência de Pernambuco. Arq Bras Oftalmol 2005;68(2):229-33
- Romani, FA. Prevalência de transtornos oculares na população de idosos residentes na cidade de Veranópolis,RS,Brasil. Arq Bras Oftalmol 2005;68(5):649-655
- Oguito, APMT et al. Prevalence of age-related macular degeneration in Japanese immigrants and their descendants living in Londrina (PR) - Brazil. Arq Bras Oftalmol 2008;71(3):375-80
- Michels, S et al. Non-neovascular age-related macular degeneration. Chapter 17, pg 122-127 in Nguyen, QD, Rodrigues, EB, Farah, ME; Mieler, WF. Retinal Pharmacotherapy. First edition. Saunders Elsevier. China, 2010.
- Chappelow, AV; Schachat, AP. Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Chapter 18, pg 128-132 in Nguyen, QD, Rodrigues, EB; Farah, ME; Mieler, WF. Retinal Pharmacotherapy. first edition. Saunders Elsevier. China, 2010
- Age-Related Eye Disease Study Group. A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss. AREDS Report No. 8. Arch ophthalmol. 2001;119:1417-1436.
- Moshfeghi, A.A. et al. Optical Coherence Tomography and Retinal Thickness Assessment for Diagnosis and Management in Ryan, SJ. Retina, forth edition, Elsevier Mosby, 2006.
- CATT group research. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. NEJM 2011; 364:1897-1908.
- Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal recurrent neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Arch of Ophthalmol 1991;109:1232-41
- Bressler, NM; Bressler,SB; Fine, SL. Neovascular (exudative) Age-Related Macular Degeneration. Chapter 61 in: Ryan, SJ. Retina. Fourth edition, Mosby Elsevier, China, 2006.
- Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials -Tap report. 2 Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Arch Ophthalmol 2001;119:198-207.

16. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization - verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol* 2001;131:541-60.

17. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *New Engl J Med* 2004;351:2805-16.

18. Rosenfeld et al. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Eng J Med* 2006;355:1419-31

19. Brown, DM et al. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Eng J Med* 2006;355:1432-44.

20. CATT group research. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration Two Year Results. *Ophthalmology* 2012; 119 (7): 1388-1398.

21. Inibidores da Angiogênese para o Tratamento da Degeneração Macular Relacionada com a Idade. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Ano III, nº6. Dezembro de 2008

22. Klein, A; Loewenstein, A. Therapeutic Monoclonal Antibodies and Fragments: bevacizumab. Chpater 32 pp 219-225 in Nguyen, QD, Rodrigues, EB; Farah, ME; Mieler, WF. Retinal Pharmacotherapy. first edition. Saunders Elsevier. China, 2010

23. Androilo, RE et al. Bevacizumab for ocular diseases: a systemic review. *São Paulo Med J* 2009;127(2):84-91

24. Bashshur, ZF et al. Intravitreal Bevacizumab vs Verteporfin Photodynamic Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 2007;125(10): 1357-1361.

25. Tufail, A. et al. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomized double masked study. *BMJ* 2010; 340:c2459

26. Schouten, JSAG et al. A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. *Græfes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247:1-11.

27. Subramanian ML et al. Bevacizumab vs Ranibizumab for Age-Related Am J Ophthalmol 2009 Dec;146(6):875-82

28. Nguyen QD, Heier J, Brown D, et al. Randomized, Double-masked, active-controlled phase 3 trial yhe efficacy and safety of intravitreal VEGF-trap-eye in wet AMD: one-year results of the View-1 study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:Abstract 3073

29. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Kirchof B, et al. Primary results of an international phase II study using intravitreal VEGF-trap-eye compared to ranibizumab in patients with wet AMD (VIEW 2). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52: E-abstract 1650.

30. Larsen, ML et al. Verteporfin plus Ranibizumabe for Choroidal Neovascularization in Age-related macular Degeneration. Twelve-month MONT BLANC Study Resarch Group. *Am J Ophthalmol* 2012;119:992-1000.

31. Kaiser, PK et al. Verteporfin plus Ranibizumabe for Choroidal Neovascularization in Age-related macular Degeneration. Twelve-month DENALI Study Resarch Group. *Am J Ophthalmol* 2012;119:1001-1010.

32. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias e seus Anexos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 09 out. 2007. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/e-legis>.

33. Tolentino, M. Systemic and Ocular safety of Intravitreal Anti-VEGF Therapies for Ocular Neovascular Disease. *Survey of Ophthalmology* 2011; 56(2): 95-113.

34. Schmucker, C et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a safety review. *Br J Ophthalmol* 2011;95: 308-317.

35. Goldberg, RA et al. Outbreak of Streptococcus Endophthalmitis After Intravitreal Injection of Bevacizumab. *Am J Ophthalmol* 2012; 153:204-208

36. Gonzalez, S et al. Avastin Doesn't Blind People, People Blind People. *Am J Ophthalmol* 2012;153:196-203.

37. Chen YH et al. Evaluation of sterility, stability and efficacy of bevacizumab stored in multiple-dose vials for 6 months. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009; 25(1): 65-69.

38. Bakri Sj et al. Six-month stability of bevacizumab (Avastin) blinding to vascular endothelial growth factor after withdrawal into a syringe and refrigeration of freezing. *Retina* 2006; 26(5):519-522.

APÊNDICE I PROTOCOLO DE TRATAMENTO POR FOTOCOAGULAÇÃO DE MEMBRANAS EXTRAFOVEAIS SECUNDÁRIAS À DMRI

- Tamanho da mira (spot size): tamanho da área em que será aplicado o laser. Utiliza-se uma mira de 200 micrômetros.

- Duração: tempo de exposição do tecido retiniano ao laser. Utiliza-se uma duração de pelo menos 200 milsegundos.

- Poder ou energia: ajuste em miliwatts de energia dispendidos pelo aparelho. Deve ser regulado conforme o paciente, após teste no perímetro da lesão com a finalidade de obter uma coloração branca do tecido retiniano.

Técnica:

1. Ajustar a altura do aparelho e o paciente confortavelmente na cadeira.

2. Instilar 01 gota de colírio anestésico.

3. Posicionar lente de contato para tratamento da mácula com substância viscosa transparente (p.ex., metilcelulose a 2%).

4. Ajustar o tamanho da mira e duração conforme descrito acima.

5. Ajustar a energia conforme coloração após aplicação; iniciar por energia em torno de 50mW e aumentar até obter spot com coloração branca.

6. Tratar todo o perímetro da lesão, iniciando-se pela região mais próxima da fóvea e progredindo até envolver toda a lesão.

7. Tratar toda a área interna do perímetro com spots sobrepostos de 200 micrômetros e duração entre 200 e 500 milsegundos.

Seguimento:

Trinta dias após, deve-se realizar avaliação clínica, nova angiografia fluoresceínica e OCT, buscando identificar vazamentos persistentes na periferia da área tratada e persistência ou recorrência da membrana neovascular. A avaliação simultânea da angiografia com a retinografia colorida ou a biomicroscopia de fundo auxilia a diferenciação de áreas de atrofia que se impregnam pelo contraste de áreas de extravasamento com fluido retiniano. A OCT com cortes sobre a lesão e periferia da lesão também auxilia nesta diferenciação.

Caso não haja persistência ou recorrência da membrana neovascular, repetir a avaliação com trinta dias de intervalo, por mais dois meses. Após os primeiros três meses, os seguimentos devem ser trimestrais no primeiro ano e semestrais/anuais nos anos seguintes. Os pacientes devem receber uma tela de Amsler e ser encorajados a fazer o teste em casa, monitorando os sintomas de metamorfopsia, escotoma ou perda da acuidade visual (AV) e retornando para a consulta, antes do previsto, caso seja necessário.

Havendo recorrência da membrana neovascular em região extrafoveal, deve-se aplicar nova sessão de fotocoagulação e o mesmo seguimento acima descrito. Caso a localização envolva a região justa ou subfoveal, seguir o tratamento com injeções intravítreas de bevacizumabe conforme fluxograma de tratamento (Apêndice II).

APÊNDICE II

FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO COM INJEÇÕES INTRAVÍTREAS DE ANTI-VEGF PARA DMRI (MEMBRANAS NEOVASCULARES JUSTA E SUBFOVEAIS)

FIGURA 1 OBSERVAÇÕES:

- Sem resposta: perda de mais de 02 linhas de AV associada à manutenção, piora dos achados tomográficos na OCT ou rotura do EPR; surgimento de nova membrana neovascular sub-retiniana (MNVSR) clássica.

- Resposta Parcial: melhora ou estabilização da AV com critérios de re-tratamento.

- Resposta Total: melhora ou estabilização da AV sem critérios de re-tratamento.

* Considerar diagnósticos diferenciais, RAP e Vasculopatia Polipoidal.

** Retinografia fluorescente (angiografia fluoresceínica) pode ser solicitada conforme avaliação do médico assistente.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

BEVACIZUMABE

Eu _____

(nome do (a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso do medicamento bevacizumabe, indicado para o tratamento da Degeneração Macular relacionada à idade - forma neovascular.

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

Assim declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- estabilização da evolução da doença; e
- melhora da visão (que se obtém em um terço dos pacientes).

Fui também claramente informado(a) a respeito dos potenciais efeitos colaterais, contra-indicações e riscos:

- medicamento classificado na gestação como fator de risco X (seu uso é contra-indicado em gestantes ou em mulheres planejando engravidar);
- contra-indicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco ou a componente da fórmula;
- risco de ocorrência dos seguintes efeitos colaterais após a injeção intravítrea de bevacizumabe: aumento da quantidade de sangue no local da aplicação (bastante comum) e complicações como sangramento na parte interna e posterior do olho (vítreo), descolamento de retina, ruptura do epitélio pigmentar da retina, catarata e endoftalmite - inflamação do globo ocular (pouco frequentes).

Não se pode afirmar que a injeção intravítrea de bevacizumabe aumenta o risco de complicações gerais. O uso intravenoso de bevacizumabepara tratamento de câncer de cólon metastático, em doses muito maiores, está associado a aumento de eventos tromboembólicos, aumento da pressão arterial e sangramentos. Após a aplicação intravítrea a absorção do fármaco é baixa, porém pode ser detectada na corrente sanguínea.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo, caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o meu tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido, inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

Local: Data:		
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		

Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico Responsável:	CRM:	UF:

Assinatura e carimbo do médico		
Data: _____		

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.