



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E
INSUMOS ESTRATÉGICOS

PORTARIA CONJUNTA Nº 18, DE 02 DE JULHO DE 2018.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular).

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a degeneração macular relacionada com a idade (forma neovascular) no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 111, de 6 de setembro de 2016, que dispõe sobre a autorização de uso excepcional, de caráter temporário, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), do medicamento Avastin® (25mg/ml solução para diluição para infusão), no tratamento da Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI);

Considerando os registros de deliberação nº 270/2017 e nº 290/2017 e os relatórios de recomendação nº 288 – Setembro de 2017 nº 308 – Setembro de 2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular).

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da degeneração macular relacionada com a idade (forma neovascular), critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da degeneração macular relacionada com a idade (forma neovascular).

Art. 3º Os gestores Estaduais, Distrital e Municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DEGENERÇÃO MACULAR RELACIONADA COM A IDADE (FORMA NEOVASCULAR)

1 INTRODUÇÃO

A degeneração macular relacionada à 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 alterações no epitélio pigmentar da retina (EPR), podendo evoluir para um estágio final denominado atrofia geográfica. Na DMRI exsudativa, ocorre a formação de membrana neovascular (MNV), sendo responsável pela maior parte (90%) dos casos de cegueira (acuidade visual - AV igual ou inferior a 20/200) (1,2). O aumento da permeabilidade do complexo neovascular causa extravasamento do conteúdo do plasma para diferentes camadas da retina, gerando dano nas células neurais e formação de cicatriz sub-retiniana (1,2).

A DMRI é a principal causa de cegueira irreversível em indivíduos com mais de 50 anos nos países desenvolvidos (3). Estudos internacionais apontam para incidência e prevalência crescentes após essa faixa etária, com cerca de 30% da população com mais de 75 anos apresentando algum estágio dessa doença (3). No Brasil, estudos epidemiológicos são escassos. Um estudo (4) encontrou prevalência de 23%-30% em pacientes com mais de 55 anos em um hospital de referência de Pernambuco. Outro estudo (5) verificou prevalência de 31,5% em pacientes com mais de 80 anos em Veranópolis, no Rio Grande do Sul, e outro (6), ao estudar imigrantes e descendentes de japoneses em Londrina, no Paraná, registrou uma frequência total de 13% em pacientes com mais de 60 anos, sendo 1,3% com doença neovascular. Em meta-análise (7), com base em dados de outros países, sugere-se uma prevalência de DMRI no Brasil de 2,2% na faixa entre 70-79 anos e de até 10,3% em indivíduos com 80 ou mais anos.

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). Entretanto, entre todos esses fatores, apenas o tabagismo é um fator modificável, e sua interrupção reduz o risco de doença (1,2). A fisiopatologia da DMRI ainda não está completamente esclarecida, mas acredita-se que estresse oxidativo, alterações na circulação da coróide, degeneração da membrana de Bruch e inflamação crônica predisponham o indivíduo para a perda da homeostase local. O desbalanço entre fatores pró-inflamatórios/angiogênicos leva à formação de drusas, a alterações do EPR e ao desenvolvimento de membrana neovascular (1,2). O principal mediador envolvido na fisiopatogenia da doença é o fator de crescimento do endotélio vascular (*A vascular endothelial growth factor* – VEGF-A). (1,2)

O diagnóstico pode ser realizado pela biomicroscopia do segmento posterior, mas exames complementares como a retinografia fluorescente (RF) e a tomografia de coerência óptica (TCO) são importantes para confirmar, classificar e monitorar a doença. Atualmente, somente a DMRI exsudativa apresenta tratamento com potencial melhora da visão (1,2). O tratamento está baseado na aplicação de fármacos na cavidade vítrea que bloqueiam a atividade do VEGF-A, inibindo a permeabilidade vascular e a angiogênese (1,2). A ação dos fármacos dura em torno de 4-6 semanas, estabilizando a AV e, em cerca de 1/3 dos casos, melhorando-a (8). Os resultados já podem ser observados nos primeiros 30 dias, mas na maioria dos casos são necessárias aplicações contínuas por longo tempo para que haja controle da doença (1).

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer diretrizes efetivas para o diagnóstico e o tratamento da DMRI neovascular, com ênfase na terapêutica antiangiogênica. Terapias experimentais, estudos observacionais, ensaios clínicos abertos e estudos clínicos em fases I e II não foram considerados para a determinação da escolha do fármaco ou do esquema de tratamento. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 1**.

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

- H35.3 Degeneração da mácula e do polo posterior

3 DIAGNÓSTICO

3.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico clínico é realizado por meio de exame oftalmológico completo e, principalmente, por biomicroscopia do segmento posterior. Os achados de alterações maculares incluem drusas, alterações pigmentares do EPR, hemorragia e exsudatos duros intra- ou sub-retinianos, descolamento seroso da retina, descolamento do EPR, lesões fibróticas e atrofia geográfica. Os principais sintomas são a piora da visão central e a metamorfose (1,2).

Diversas são as classificações encontradas na literatura, mas aqui será apresentada a do estudo AREDS (*Age-Related Eye Disease Study*) (9) e simplificada pelo consenso da Academia Americana de Oftalmologia (2):

- a) sem DMRI (AREDS categoria 1): caracterizada por nenhuma ou poucas drusas pequenas (tamanho inferior a 63 micra de diâmetro);
 - b) DMRI leve (AREDS categoria 2): caracterizada por combinação de múltiplas drusas pequenas, poucas intermediárias (63-124 micra de diâmetro) ou anormalidades do EPR;
 - c) DMRI intermediária (AREDS categoria 3): caracterizada por drusas intermediárias extensas, pelo menos 1 drusa grande (igual ou superior a 125 micra de diâmetro) ou atrofia geográfica não envolvendo o centro da fóvea;
 - d) DMRI avançada (AREDS categoria 4): caracterizada por pelo menos uma das condições abaixo (sem outras causas):
 - atrofia geográfica do EPR e coriocalilar envolvendo o centro da fóvea;
 - DMRI exsudativa (maculopatia neovascular), definida com neovascularização de coroide, descolamento seroso ou hemorrágico da retina neurossensorial ou do EPR, exsudatos lipídicos (fenômeno secundário de extravasamento vascular de qualquer fonte), proliferação fibrovascular sub-retiniana ou sub-EPR e cicatriz disciforme.
- Em suma, pode-se classificar a DMRI como seca (drusas e alterações do EPR) ou exsudativa (maculopatia neovascular) e estagiar progressivamente o dano gerado desde leve até avançado.

3.2 DIAGNÓSTICO COMPLEMENTAR

A retinografia fluorescente (RF) ou angiografia fluoresceínica e TCO são os exames complementares preconizados para avaliação do paciente com DMRI exsudativa. Além de serem importantes na confirmação do diagnóstico, podem localizar anatomicamente a lesão neovascular, servindo de base para uma melhor escolha e monitorização do tratamento (1,2).

Angiografia fluoresceínica

A angiografia fluoresceínica consiste na aplicação de corante (fluoresceína) por via intravenosa, seguida de documentação fotográfica do fundo ocular e da sua vascularização com filtros especiais após 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, a seguir descritos (1,2):

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 está localizado entre 1-200 micrômetros do centro da ZAF.

- Subfoveais: complexo vascular envolve 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 represamento (*pooling*) de fonte indeterminada, sendo caracterizado como descolamento fibrovascular do epitélio pigmentar ou extravasamento tardio de fonte indeterminada.

c) Quanto à composição

- Predominantemente clássica: mais de 50% da lesão são compostos de membrana neovascular clássica.

- Minimamente clássica: a área total é composta de 1%-50% de membrana neovascular clássica.

- Oculta: a lesão é composta apenas de membrana neovascular oculta.

Tomografia de coerência óptica - TCO

A TCO é um exame não invasivo que utiliza as propriedades da interferometria para análise de diferentes estruturas do globo ocular. 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 (1,2,10). Esse exame, além de avaliar a anatomia da região macular e identificar a presença de líquido intra- e sub-retiniano, permite quantificar o aumento da espessura retiniana (edema macular) e monitorar o tratamento. Na DMRI exsudativa, pode haver diferentes padrões, a seguir descritos (1,2,10):

a) Membrana neovascular oculta (MNV tipo 1)

A membrana neovascular (MNV) localiza-se abaixo do EPR. Na TCO, há evidência de descolamento do EPR, irregularidade do complexo fotorreceptor-membrana limitante externa com variável acúmulo de fluido sub- ou intrarretiniano.

b) Membrana neovascular clássica (MNV tipo 2)

A MNV clássica localiza-se abaixo da retina. Na TCO, observa-se a lesão fusiforme com alta reflexão abaixo da retina, acompanhada de exsudação secundária, representada por áreas de fluido intra- e sub-retiniano (sem reflexão).

c) Descolamento do epitélio pigmentar da retina (DEP)

Normalmente é acompanhado de membranas ocultas e é representado por elevações contínuas e côncavas do EPR (banda externa hiper-refletida). Pode estar preenchido por material seroso (sem reflexão – DEP seroso),

por fibrose, hemorragias e exsudatos (áreas e pontos irregulares de média e alta reflectividade – DEP fibrovascular), ou por material amorfo uniforme (alta reflectividade – DEP drusenoide).

d) Ruptura do EPR

Observa-se elevação da linha representativa do EPR-Bruch que se encontram espessada e irregular, muitas vezes incontinua e associada a um DEP significativo.

e) RAP (*retinal angiomatous proliferation*– MNV tipo 3)

É uma variação da neovascularização caracterizada por anastomoses retinianas, associada a hemorragia intrarretiniana com ou sem DEP seroso. Na TCO, observam-se complexo intrarretiniano hiper-refletido, aumento cístico da espessura retiniana e, nas fases iniciais, pouco fluido sub-retiniano. Pode-se observar também pequena erosão ou elevação do EPR no local.

f) Cicatriz disciforme

Há complexo hiper-refletido na retina externa ou sub-retiniano. Caso haja ainda atividade da membrana neovascular, pode-se observar acúmulo de líquido intra- ou sub-retiniano.

A maioria dos estudos utiliza dados da TCO para a indicação de tratamento, sendo o principal deles o aumento da espessura (superior a 250 micrômetros) associado à presença de líquido intra- ou sub-retiniano (1,2,10).

4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo de tratamento com injeções intravítreas os pacientes com DMRI exsudativa, com melhor AV corrigida igual ou superior a 20/400 e igual ou inferior a 20/30, que apresentam lesão neovascular sub- ou justafoveal confirmada por angiografia fluoresceínica e TCO, com os seguintes achados:

a) à angiografia fluoresceínica: formação neovascular clássica ou oculta;

b) à TCO: lesão hiper-refletida sub-retiniana associada a líquido sub ou intrarretiniano, ou descolamento do EPR (DEP) associado a líquido sub ou intrarretiniano sem outra causa aparente além de membrana neovascular oculta, ou lesão tipo RAP associada a líquido intrarretiniano ou DEP.

Pacientes com membranas extrafoveais devem ser tratados conforme o protocolo de tratamento por fotocoagulação (ver no sub-item 7.1 e Apêndice 2).

5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo de tratamento antiangiogênico pacientes com DMRI com hipersensibilidade conhecida a fármacos anti-VEGF e os que apresentam membrana neovascular com cicatriz disciforme envolvendo a área foveal que impossibilite melhora significativa da acuidade visual, ou AV inferior a 20/400 ou superior a 20/30.

NOTA: Tais critérios foram estabelecidos por não haver estudos que tenham avaliado alguns desses achados ou por haver evidência de resposta insuficiente ao tratamento.

6 CENTRO DE REFERÊNCIA

Devem ser credenciados pelo gestor estadual e regularizados perante a Vigilância Sanitária da Secretaria Estadual ou Municipal de Saúde estabelecimentos de saúde que atuem como centros de referência (CR), que contem com médicos oftalmologistas qualificados, centro cirúrgico e TCO.

Os CR devem realizar o diagnóstico, o tratamento com a aplicação intraocular do fármaco, acompanhamento da resposta terapêutica e farmacovigilância.

7 TRATAMENTO

A conduta para DMRI exsudativa baseava-se em terapêuticas destrutivas (fotocoagulação a *laser* e terapia fotodinâmica), gerando sequelas de maior ou menor grau ao tecido neurosensorial, raramente com melhora da visão. No início da década passada, surgiram os primeiros estudos com fármacos que modificaram a terapêutica da doença (1,2).

7.1 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

Fotocoagulação a *laser*

Fotocoagulação a *laser* é um procedimento em que se irradia a retina com luz de comprimento de onda específico (*laser* de espectro da luz verde – 532 nm, habitualmente), luz essa que é absorvida pelo EPR, gerando calor e consequente coagulação dos tecidos adjacentes (1,2,11). Com isso, há destruição do complexo neovascular e formação de cicatriz reacional. Indicada para pacientes com membranas extrafoveais bem-delimitadas, foi praticamente abandonada para o tratamento de membranas justa- e subfoveais por gerar cicatriz com dano permanente na camada de fotorreceptores. Entretanto, na era pré-antiangiogênicos e pré-terapia fotodinâmica, utilizava-se esse tratamento destrutivo, pois o estudo *Macular Photocoagulation Study* (MPS) mostrou benefício para o grupo que foi submetido à fotocoagulação das membranas subfoveais quando comparado ao grupo de pacientes sem tratamento (11). Contudo, 80% dos casos submetidos à fotocoagulação evoluíram com AV inferior a 20/200 (11). Pacientes com membranas extrafoveais bem-delimitadas que foram tratados com fotocoagulação obtiveram benefício persistente ao longo de 5 anos quando comparados com os sem tratamento (46% e 64% progrediram para perda visual grave, respectivamente) (11,12).

O protocolo de tratamento por fotocoagulação de membranas extrafoveais secundárias à DMRI encontra-se no **Apêndice 2**.

Terapia fotodinâmica

A terapia fotodinâmica (*photodynamic therapy*- PDT) consiste na injeção intravenosa de fármaco fotossensível (verteporfina) combinada com irradiação de *laser* (689 nm) 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 (1,2). Dois grandes estudos, TAP (13) e VIP (14), demonstraram redução de perda visual no grupo tratamento de lesões subfoveais quando comparado ao grupo placebo. Os benefícios foram mais evidentes em membranas predominantemente clássicas e em membranas ocultas com até 4 diâmetros de disco óptico. Entretanto, poucos pacientes apresentaram melhora ou manutenção da visão, evoluindo na maioria das vezes para cicatriz ou atrofia foveal. Antes do surgimento dos fármacos antiangiogênicos, a terapia fotodinâmica era o tratamento de escolha para lesões subfoveais (29), mas não está indicada neste Protocolo.

7.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Pegaptanibe sódico

O pegaptanibe sódico, um aptâmero seletivo que inibe a atividade da isoforma 165 do VEGF-A, foi o primeiro fármaco intravítreo aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento de todos os subtipos de membranas neovasculares (15). No estudo VISION (16), pacientes do grupo tratamento (70%) perderam menos de 15 letras na AV quando comparados com os do grupo controle (55%). Apesar dos achados promissores, esse fármaco caiu em desuso em razão dos melhores resultados alcançados com outros anti-VEGF-A não seletivos para a isoforma 165: ranibizumabe e bevacizumabe (1,2). Por esse motivo, o pegaptanibe não está indicado neste Protocolo.

Ranibizumabe

O ranibizumabe, fármaco de uso intravítreo, consiste de fração de anticorpo que inibe a ação de todas as isoformas do VEGF-A (1,2,15). Foi o primeiro tratamento a demonstrar não só estabilização da visão como melhora da AV em cerca de 30% dos casos (17). Dois grandes estudos, MARINA (17) e ANCHOR (18), apresentaram resultados consistentes com aplicações mensais por 24 meses de seguimento. Em virtude de seu alto custo, foram estudados diferentes protocolos de aplicação (conforme a resposta: *as needed*, ou seja, conforme a necessidade) com resultados um pouco inferiores na maioria dos trabalhos.

O ensaio clínico CATT (19) comparou, de maneira unicega, os fármacos antiangiogênicos mais utilizados - bevacizumabe e ranibizumabe - no tratamento da membrana neovascular secundária à DMRI. Foram randomizados 1.208 pacientes em 44 centros dos Estados Unidos, entre fevereiro de 2008 e dezembro de 2009, em quatro braços: 0,5 mg de ranibizumabe mensal, 0,5 mg de ranibizumabe conforme a necessidade, 1,25 mg de bevacizumabe mensal e 1,25 mg de bevacizumabe conforme a necessidade. Os pacientes deveriam ter 50 anos ou mais, 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 à angiografia ou pela presença de fluido intra-, sub-retiniano ou abaixo do EPR à TCO. Os pacientes eram encaminhados para re-tratamento caso houvesse fluido à TCO ou hemorragia nova/persistente na mácula. O desfecho primário 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 fármacos. Houve ganho médio de 8,5 letras no grupo ranibizumabe mensal, de 6,8 no grupo conforme a necessidade de ranibizumabe, de 8,0 no grupo bevacizumabe mensal e de 5,9 no grupo conforme a necessidade de bevacizumabe. Também não houve diferença significativa entre os grupos, respectivamente, 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). A média de aplicações nos esquemas conforme a necessidade foi de 6,9 injeções no grupo ranibizumabe *versus* 7,7 injeções no grupo bevacizumabe. O custo anual do tratamento (dose de ranibizumabe a US\$ 2.000 e dose de bevacizumabe a US\$ 50) foi de US\$ 23.400 (ranibizumabe mensal), de US\$ 13.800 (ranibizumabe conforme a necessidade), de US\$ 595 (bevacizumabe mensal) e de US\$ 385 (bevacizumabe conforme a necessidade). No segundo ano de acompanhamento dos pacientes do estudo CATT (20), houve manutenção dos achados de AV e TCO entre os grupos. Os autores concluíram haver eficácia e segurança similares entre os dois fármacos. Os pacientes submetidos a tratamentos mensais demonstraram redução significativa do extravasamento e da área da lesão à angiografia quando comparados com os tratados conforme a necessidade. Apesar das pequenas diferenças nos exames complementares, não houve ganho significativo na AV, ficando os esquemas terapêuticos com médias semelhantes de ganho, de proporção de ganho de letras e de perda de AV. O número total de injeções no período foi de, no máximo, 26, com uma média de 12,6 injeções para ranibizumabe e de 14,1 para bevacizumabe.

Finalmente, sobre a relação custo-efetividade e o custo-minimização, há clara vantagem do uso de bevacizumabe sobre ranibizumabe (1,2,7,8,20,21). Por esse motivo, o ranibizumabe não é indicado neste Protocolo.

Bevacizumabe

O bevacizumabe é um anticorpo completo, humanizado, que inibe a ação do VEGF-A, sendo utilizado de forma *off label*, nacional e internacionalmente, por oftalmologistas desde junho de 2005, quando Rosenfeld mostrou seus resultados promissores (1,2,7,15). Na literatura especializada, encontra-se um grande número de estudos publicados sobre o uso de bevacizumabe intravítreo na DMRI (8,22).

A seguir, são sumarizados os achados dos principais ensaios clínicos randomizados, meta-análises e revisões sistemáticas publicados até o momento. Os primeiros trabalhos que compararam bevacizumabe e PDT, padrão-ouro à época, apesar do pequeno número da amostra e do curto período de seguimento, mostraram benefício do bevacizumabe. Os pacientes obtiveram redução média de 100 micrômetros na espessura macular central e ganharam, em média, 10 letras de visão, enquanto com a PDT tiveram redução de 50 micrômetros na espessura e perda de visão (23-25). Na meta-análise de Andriolo et al. (22), publicada em 2009, o bevacizumabe apresentou número necessário para tratar (NNT) variando de 3-4 quando comparado à PDT em relação à manutenção e melhora da AV.

Subramanian et al. (26), com amostra reduzida e seguimento de 6 meses, demonstraram equivalência entre bevacizumabe e ranibizumabe para o tratamento de membranas subfoveais secundárias à DMRI. Tais achados foram corroborados posteriormente pelo estudo CATT (20), com seguimento de até 2 anos. Resumidamente, os achados nesse estudo de AV (ganho de letras, porcentagem de ganho, estabilização e perda de visão) foram semelhantes entre os grupos que receberam ranibizumabe nos esquemas de aplicação mensal e conforme a necessidade. Houve uma tendência, estatisticamente não significativa, de maior redução da espessura foveal à TCO nos pacientes que receberam ranibizumabe. Os resultados mantiveram-se semelhantes no seguimento de 2 anos, confirmando o menor custo direto de tratamento por paciente/ano com o uso de bevacizumabe.

O estudo IVAN (27) também comparou o uso de ranibizumabe e bevacizumabe para tratamento da DMRI exsudativa em pacientes com mais de 50 anos. Foram randomizados 610 participantes em quatro grupos: 1,25 mg de bevacizumabe mensal, 1,25 mg de bevacizumabe conforme a necessidade, 0,5 mg de ranibizumabe mensal e 0,5 mg de ranibizumabe conforme a necessidade. Os pacientes alocados para o esquema de tratamento conforme a necessidade receberam uma injeção mensal nos 3 primeiros meses de seguimento. Após, foram reavaliados mensalmente e, se apresentassem critérios de atividade, recebiam novo ciclo de três injeções mensais. Com 1 ano de seguimento, a diferença entre bevacizumabe e ranibizumabe foi de -1,99 letra em relação à AV (IC95% -4,04 a 0,06). O tratamento mensal contínuo foi equivalente ao tratamento em esquema conforme a necessidade. A espessura foveal não diferiu significativamente entre os fármacos, mas foi 9% menor no grupo com tratamento mensal. Após 2 anos de seguimento do estudo IVAN (28), a diferença entre bevacizumabe e ranibizumabe foi de -1,37 letra (IC95% -3,75 a 1,01; p=0,26). Também não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratamento mensal e conforme a necessidade em relação à AV. Os autores concluíram que os fármacos possuem eficácia similar, apesar de os resultados serem inconclusivos se avaliados a partir da margem de não inferioridade pré-estabelecida de 3,5 letras. Em uma análise de custo-efetividade realizada após 2 anos de seguimento do estudo IVAN (29), os autores concluíram que o uso de ranibizumabe não é custo-efetivo em comparação com o de bevacizumabe. O custo total após 2 anos de tratamento variou de £3.002/paciente no grupo bevacizumabe descontinuo até £18.590/paciente no grupo ranibizumabe contínuo.

O estudo GEFAL (28,30) comparou, por meio de um ensaio clínico randomizado e duplo-cego, o uso de ranibizumabe com o de bevacizumabe para o tratamento da DMRI exsudativa em 501 pacientes com AV entre 20/32 e 20/320. Os pacientes foram acompanhados durante 1 ano, tendo sido realizadas três injeções mensais nos 3 primeiros meses de acompanhamento, seguidas por um esquema conforme a necessidade até o final do acompanhamento. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os fármacos, que apresentaram resultados similares em relação a AV, número de injeções, redução da espessura macular central e efeitos adversos.

No estudo MANTA (31), foram randomizados 321 pacientes para receber 0,5 mg de ranibizumabe ou 1,25mg de bevacizumabe. Após 1 ano de seguimento, os autores não encontraram diferença entre os fármacos em relação a AV, redução da espessura da TCO e número de efeitos adversos. Houve um aumento de 4,9 letras no grupo bevacizumabe e de 4,1 letras no grupo ranibizumabe (p = 0,78) às custas de uma média de $6,1 \pm 2,8$ injeções e $5,8 \pm 2,7$ injeções, respectivamente. Os autores concluíram que o uso de bevacizumabe apresenta resultados equivalentes aos de ranibizumabe em relação a AV, espessura retiniana e efeitos adversos.

Portanto, em virtude de sua melhor relação custo-efetividade e o custo-minimização, o bevacizumabe é o fármaco de escolha para o tratamento da DMRI neste Protocolo (7,8,21).

Aflibercepte

O aflibercepte é uma proteína composta de duas porções do receptor de VEGF (VEGF-R1 e VEGF-R2), fusionadas a uma região constante de IgG1 humana (15). Tem a capacidade de se ligar a todas as isoformas do VEGF-A, ao VEGF-B e ao PGF (*placenta growth factor*), exercendo, assim, a atividade antiangiogênica e reduzindo a permeabilidade vascular. Obteve aprovação da ANVISA em outubro de 2012 para uso no tratamento da DMRI exsudativa devido aos resultados dos estudos VIEW-1 e VIEW-2 (30). Nesses estudos, analisados em conjunto por Heier et al. (32), cerca de 2.400 pacientes com neovascularizações subfoveal ou justafoveal secundárias à DMRI foram randomizados em quatro grupos: 0,5 mg de ranibizumabe mensal, 0,5 mg de aflibercepte mensal, 2 mg de aflibercepte mensal e 2 mg de aflibercepte mensal por 3 meses e, após, a cada 2 meses. O desfecho primário avaliado foi a não inferioridade dos regimes de tratamento comparados com ranibizumabe mensal em relação à proporção de manutenção da AV em 52 semanas. Houve pouca perda de seguimento (menos de 12%), e os grupos estavam bem balanceados pela randomização em relação aos dados de entrada. Cerca de 95% dos pacientes de todos os grupos atingiram o desfecho primário, sem diferenças

também em relação a mudança na AV, proporção de ganho de mais de 15 letras, área da lesão neovascular e questionário de qualidade de vida. Achados tomográficos também foram compatíveis entre os grupos, com redução média da espessura foveal de 115-155 micrômetros e ausência de fluido intra- ou sub-retiniano em 60%-70% dos casos. No estudo VIEW-2, houve tendência de melhores achados tomográficos nos pacientes que receberam 2 mg de aflibercepte tanto no esquema de aplicação mensal quanto no esquema de aplicação a cada 8 semanas. O estudo não foi desenhado para avaliar segurança e, por apresentar cerca de 300 participantes em cada grupo, o poder para detectar diferenças foi limitado. O número de efeitos adversos sistêmicos graves variou de 8,9%-18,8% no grupo ranibizumabe *versus* 11,7%-16,8% nos grupos que receberam aflibercepte (respectivamente VIEW-2 e VIEW-1). Entre os grupos aflibercepte não houve evidência de dose-resposta para efeitos adversos. A incidência de efeitos adversos oculares graves ficou abaixo de 2%, com apenas dois casos de endoftalmite no VIEW-1 (um no grupo ranibizumabe e um no grupo 2 mg de aflibercepte mensal). A conclusão do estudo foi que, com esses achados, o aflibercepte apresentou eficácia não inferior a ranibizumabe mensal e que o esquema de aplicação a cada 8 semanas, após indução mensal por três vezes, poderia ser uma alternativa para a redução de número de injeções, riscos potenciais e custos. Durante o segundo ano de seguimento desses pacientes, os autores optaram por modificar o esquema de tratamento de todos os grupos para conforme a necessidade, mantendo o mínimo de uma injeção por trimestre. Discreta diminuição nos ganhos anatômicos e de AV foi evidenciada com essa troca, mas não houve diferença estatisticamente significativa de AV entre os grupos em uso de aflibercepte e de ranibizumabe. Em análise *post hoc*, os grupos randomizados inicialmente para receber 2 mg de aflibercepte a cada 4 semanas e 2 mg a cada 8 semanas apresentaram, durante o segundo ano de seguimento, redução discreta no número de injeções realizadas, respectivamente -0,64 e -0,55, em comparação com o grupo ranibizumabe. Durante os 2 anos de seguimento, tanto ranibizumabe quanto aflibercepte apresentaram um perfil de segurança favorável, sem diferença na incidência de efeitos sistêmicos entre os grupos (30).

Apesar dos dados promissores, as evidências não parecem superar a melhor relação custo-efetividade e o custo-minimização de bevacizumabe (7). Dessa forma, o aflibercepte não está indicado neste Protocolo.

7.3 TERAPIAS COMBINADAS

Terapia fotodinâmica (*photodynamic therapy* - PDT) associada a antiangiogênicos

Três ensaios clínicos randomizados que compararam o uso de ranibizumabe intravítreo em monoterapia com PDT associado a ranibizumabe conforme a necessidade foram levantados (33-35). O objetivo primário foi comprovar a não inferioridade da terapia combinada (em relação ao ganho de letras) e a redução do número de injeções de ranibizumabe em 1 ano de seguimento. No estudo MONT BLANC (33), o grupo PDT não teve resultado inferior ao grupo ranibizumabe em monoterapia em relação ao ganho de letras, mas também não houve redução significativa no número de injeções. Já no estudo DENALI (34), observou-se redução significativa no número de injeções (5 *versus* 10), mas os resultados de AV foram melhores nos pacientes que receberam apenas ranibizumabe. Essa diferença pode ser reflexo dos critérios de retratamento mais rigorosos do estudo DENALI, hipótese corroborada pela alta média de injeções em 12 meses (10 *versus* 6,9 do estudo CATT (20), por exemplo). Hatz et al.(35) avaliaram apenas 34 pacientes até o final do estudo, encontrando redução de média de 1,5 injeção de ranibizumabe em 1 ano, sem diferenças de desfecho visual entre os grupos. Entretanto, utilizaram a dose de 0,3mg de ranibizumabe. Portanto, o uso associado de PDT não trouxe benefício consistente quando comparado com ranibizumabe em monoterapia, e não está indicado neste Protocolo.

Corticosteroides intravítreos associados a antiangiogênicos

Apesar de alguns relatos de casos de terapia combinada e resposta positiva após taquifilaxia do anti-VEGF, não há evidência científica, baseada em ensaios clínicos randomizados, de que a combinação de triancinolona e bevacizumabe melhore a eficácia do tratamento da DMRI (36-38). Em ensaio clínico de Ahmadiet al.(39,40), com pequena amostra de 55 pacientes, apesar de haver resposta mais rápida e menor número de injeções nos pacientes com terapia combinada (1,25 mg de bevacizumabe/2 mg de triancinolona), os achados de AV foram semelhantes aos dos pacientes que receberam apenas bevacizumabe no seguimento de 54 semanas.

Em ensaio clínico randomizado, Kuppermann et al.(41) compararam o efeito adjuvante do implante de dexametasona associado a ranibizumabe aplicado conforme a necessidade em 243 pacientes. Não houve diferença significativa em relação a AV e espessura macular central na TC O após 6 meses de seguimento. Além disso, mais pacientes do grupo dexametasona desenvolveram hipertensão ocular. Em relação ao tempo livre de injeções, não houve diferença maior que 3 semanas entre os grupos (NNT: 18; NNH: 10). Portanto, até que evidências científicas consistentes apoiem o benefício do uso de corticosteroides intravítreos (acetato de triancinolona e implante de dexametasona) em separado ou em uso combinado com outras terapias, eles não serão incluídos neste Protocolo.

Radioterapia associada a antiangiogênicos

O ensaio clínico randomizado CABERNET (42), que acompanhou 494 pacientes, comparou ranibizumabe associado a braquiterapia epimacular com ranibizumabe em monoterapia. Os pacientes randomizados para o grupo braquiterapia epimacular foram submetidos a vitrectomia posterior para emissão de radiação sobre o complexo neovascular. Além desse procedimento, os pacientes receberam duas doses mensais de ranibizumabe nos 2 primeiros meses de seguimento, seguidas de um esquema de aplicação conforme a necessidade. O grupo randomizado para monoterapia com ranibizumabe recebeu três doses mensais nos 3 primeiros meses de seguimento, seguidas de um esquema conforme a necessidade, com a realização de, pelo menos, uma injeção por trimestre. Após 2 anos de seguimento,

o grupo ranibizumabe em monoterapia apresentou resultados superiores em relação à AV em comparação com o grupo braquiterapia. Por esse motivo, os autores não recomendam o uso rotineiro de braquiterapia epimacular para tratamento da DMRI exsudativa.

Já o ensaio clínico randomizado INTREPID (40) avaliou o tratamento com radioterapia estereotáxica para DMRI exsudativa em 230 pacientes já tratados previamente com terapia antiangiogênica. Os pacientes foram randomizados em três grupos: grupo radioterapia estereotáxica 16Gy associada a ranibizumabe conforme a necessidade, gruporadioterapia estereotáxica 24Gy associada a ranibizumabe conforme a necessidade, e grupo radioterapia simulada que recebeu apenas ranibizumabe conforme a necessidade. Todos os participantes foram submetidos a tratamento com 0,5 mg de ranibizumabe intravítreo no primeiro dia de seguimento e, entre os dias 1 e 14, receberam radioterapia (16Gy, 24Gy ou simulação). Durante todo o ano de seguimento, os pacientes foram avaliados mensalmente, com administração de ranibizumabe quando os critérios de retratamento eram atingidos. Ao final do seguimento, os pacientes dos grupos radioterapia 16Gy e 24Gy haviam recebido menos injeções intravítreas em comparação com os do grupo ranibizumabe isolado (2,64,2,43 e 3,74, respectivamente). Apesar da significância estatística, tais dados devem ser analisados com cautela visto que os critérios estabelecidos para retratamento no INTREPID são menos rigorosos do que os utilizados em outros *trials*, como o CATT (20). No segundo ano do estudo, os resultados foram semelhantes, mas surgiram casos de anormalidades vasculares em cerca de 1% dos pacientes que receberam radioterapia, podendo ser um efeito adverso crescente em longo prazo (43). Portanto, pela ausência de dados consistentes que suportem seu uso, tratamentos combinados de antiangiogênicos com diferentes modalidades de radioterapia não são incluídos neste Protocolo.

7.4 FÁRMACO

Bevacizumabe: solução injetável de 25 mg/mL em frasco-ampola de 4 mL e 16 mL.

7.5 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Os ensaios clínicos randomizados (ECR) incluídos neste Protocolo descreveram três modelos de esquemas de administração de antiangiogênicos:

a) Modelo de tratamento fixo mensal (TFM): esquema de injeções fixas mensais;

b) Modelo de tratamento conforme a necessidade (TCN): esquema de injeções conforme a necessidade, *pro re nata* ou *as needed* (20,27,28, 31); e

c) Modelo tratar e estender (TES): esquema de injeções com intervalos de tempo flexíveis conforme resposta ao tratamento (TREX: *Treat and Extend*) (44-46).

Em meta-análise de Schmucker *et al*, os autores concluíram que, apesar da vantajosa redução do número de aplicações no modelo TCN, há perda média de 1,9 letras (IC95% 0,5-3,3) na AV em relação ao tratamento com injeções mensais (47). Por outro lado, três ensaios clínicos não demonstraram diferença significativa em relação ao desfecho funcional e anatômico entre o modelo tratar e estender e o uso de injeções mensais fixas no primeiro ano de tratamento (44-46).

Há muita controvérsia na literatura em relação à qual o modelo seguir no longo prazo. Cabe ressaltar que, até o momento, não há ECR com mais de 24 meses de acompanhamento. Além disso, estudos de extensão de ECR (abertos) apontam para uma piora progressiva dos resultados funcionais e anatômicos ao longo dos anos (SEVEN-UP / CATT 5 anos). Não sabemos se a piora em longo prazo é resultado de um modelo de administração mais flexível ou de uma limitação desta classe de medicamentos, pois boa parte dos pacientes desenvolveram ou pioraram a atrofia geográfica com o passar dos anos.

Portanto, o esquema de tratamento deverá seguir um destes três modelos, respeitando-se as condições logísticas e sócio-econômicas locais, bem como particularidades inerentes ao relacionamento médico-paciente. Atualmente não há evidências clínicas embasadas em ECR que esclareçam qual o melhor modelo de administração de antiangiogênico a longo prazo (após 02 anos), ficando a critério do médico oftalmologista o melhor modelo de tratamento para cada paciente, respeitando-se as suas individualidades.

A dose intravítrea a ser aplicada é de 1,25 mg/0,05 ml por olho. Não é recomendada a aplicação nos dois olhos simultaneamente, devendo-se considerar um intervalo de, pelo menos, 2 semanas entre as aplicações.

7.5.1. Modelo de tratamento fixo mensal (TFM)

Os pacientes recebem injeções fixas mensais de antiangiogênico por 24 meses, independente dos achados clínicos e da TCO. É um modelo de tratamento com tendência a maiores índices de melhora da AV e de redução de espessura na TCO, mas que exige visitas frequentes (mensais) por 02 anos, gerando alto impacto sócio-econômico. Além disso, não há estudos neste modelo com duração além de 24 meses.

7.5.2 Modelos de tratamento conforme a necessidade (TCN)

Os pacientes são acompanhados mensalmente e somente são tratados se apresentarem critérios clínicos ou tomográficos, resumidos a seguir, conforme o estudo:

Estudo	Dose de carregamento	Crítérios de Tratamento
CATT	Não	1) Presença de fluido na TCO; 2) Hemorragia nova ou persistente; 3) Redução da AV comparada com última avaliação; ou

		4) Extravasamento ou aumento do tamanho da lesão na RF.
IVAN	Não	1) Presença de fluido sub-retiniano; 2) Aumento do fluido intrarretiniano; 3) Nova hemorragia; 4) Critérios acima duvidosos com piora de ≥ 10 letras; ou 5) Expansão do extravasamento da lesão ou expansão em $> 25\%$ da MNV na RF.
GEFAL	Sim, três doses com intervalos mensais.	1) Perda de AV ≥ 5 letras em relação à visita prévia com presença de fluido na TCO, sem atrofia óbvia ou fibrose sub-retiniana; 2) Exudação ativa na TCO caracterizada pela presença de edema macular com fluido intrarretiniano ou fluido sub-retiniano (a menos que este esteja estável em relação às 03 últimas injeções); 3) Aumento da área de MNV ou persistência do extravasamento na RF em relação à visita prévia; ou 4) Hemorragia macular nova intrarretiniana ou sub-retiniana.
MANTA	Sim, três doses com intervalos mensais.	1) Perda de AV ≥ 5 letras associada à evidência de fluido na TCO ou RF; 2) Aumento da espessura macular central $\geq 100 \mu\text{m}$ na TCO; 3) Nova hemorragia macular; 4) Nova área de MNV clássica; ou 5) Evidência ou persistência de fluido na TCO pelo menos 01 mês após a injeção prévia.

Apesar do modelo de tratamento conforme a necessidade apresentar uma tendência a resultados funcionais e anatômicos pouco inferiores em relação às doses fixas mensais, há a vantagem de reduzir o número de aplicações e o impacto sócio-econômico em uma população com uma faixa etária elevada.

7.5.3. Modelo tratar e estender (TES)

Os pacientes recebem aplicações mensais até não apresentarem mais critérios de tratamento. Os intervalos entre tratamentos/avaliações podem ser aumentados gradativamente em duas semanas, variando de um mínimo de 04 até um máximo de 12 semanas. Caso houver recidiva da doença (critérios de tratamento), o intervalo deve ser reduzido para o menor intervalo sem atividade. Por exemplo: recidiva da doença após 10 semanas entre as últimas avaliações: injetar e reduzir o intervalo de tratamento/avaliação para 08 semanas. Mantendo-se o paciente sem critérios de tratamento, iniciava-se outra tentativa de estender as tratamentos/avaliações, conforme a seguir:

Estudo	Critérios para interromper o tratamento	Critérios para reiniciar o tratamento	Protocolo após recidiva da doença
LUCAS	Tratamento a cada 04 semanas até atingir inatividade da doença pela TCO e biomicroscopia do segmento posterior.	1) Presença de fluido sub-retiniano; 2) Hemorragia persistente ou nova; 3) Extravasamento do contraste na RF; 4) Aumento do tamanho da lesão na RF; 5) Critérios acima duvidosos com piora de ≥ 10 letras; ou 6) Expansão do extravasamento da lesão ou expansão $> 25\%$ da MNV na RF.	1) Redução do intervalo de tratamento em 02 semanas até inatividade da doença; 2) A extensão dos intervalos de tratamento/avaliações era reiniciado; 3) O máximo intervalo de tratamento/avaliações era de 02 semanas a menos entre os períodos da última recidiva.
TREX-AMD	Após 03 doses de carregamento, os pacientes devem ser tratados a cada 04 semanas até obter a mácula seca, definida como: 1) resolução do fluido sub- ou intrarretiniano ou 2) resolução de hemorragia sub- ou intrarretiniana relacionada com DMRI.	Não especificado, mas considera a presença de qualquer um dos itens descritos como mácula exudativa e indica reiniciar o tratamento.	1) Intervalo entre as visitas reduzido em 02 semanas até atingir a mácula seca; 2) Tentativa de aumentar os intervalos em 01 semana, progressivamente; 3) Caso o paciente apresente recidiva em 03 visitas consecutivas, o tratamento era

			reduzido para o menor intervalo sem atividade.
--	--	--	--

Atualmente, há uma tendência de seguir o modelo tratar e estender, pois ele reduz o número de tratamentos/avaliações, mantendo-se resultados anatômicos e funcionais semelhantes ao modelo TFM com menor impacto sócio-econômico.

7.6 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUÇÃO

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), nas avaliações tecnológicas de antiangiogênicos para DMRI, sugere que critérios de suspensão de tratamento deveriam incluir deterioração persistente da acuidade visual apesar do tratamento e identificação de alterações anatômicas na retina que indicassem resposta inadequada à terapia. Nesta linha, o *Royal College of Ophthalmologists* (48) sugere que a suspensão permanente do tratamento com medicamento antiangiogênico seja considerada em caso de reação de hipersensibilidade e mais três situações:

- 1 – redução na melhor acuidade visual corrigida no olho tratado para menos de 15 letras em 2 visitas consecutivas, devida a DMRI;
- 2 – redução na melhor acuidade visual corrigida no olho tratado de 30 letras comparado ao início do tratamento ou à melhora da acuidade atingida desde o início do tratamento; e
- 3 – evidência de deterioração da lesão neovascular a despeito de tratamento otimizado. [Exemplos de evidências incluem aumento do tamanho da lesão à angiofluoresceinografia e piora dos indicadores de tomografia de coerência óptica da atividade da lesão.]

Os pacientes sem resposta após aplicações de antioangiogêncio deverão ter o diagnóstico revisado e, caso confirmado, avaliações e tratamentos mensais deverão ser mantidos até que se completem 24 semanas (cerca de 6 meses ou 180 dias) do início do tratamento. Não havendo resposta nesse período, deverá ser considerada a suspensão do tratamento com injeções de bevacizumabe.

7.7 BENEFÍCIOS ESPERADOS

O objetivo do tratamento é estabilizar a evolução da doença, definida como a não piora da acuidade visual de 15 letras relativamente ao início do tratamento, de preferência com a cicatrização ou interrupção da atividade da membrana neovascular. Em cerca de um terço dos casos, ocorre melhora da AV (12).

8 MONITORIZAÇÃO

A monitorização do tratamento deverá ser realizada por exames clínicos (AV corrigida e biomicroscopia do segmento posterior sob midríase) e TCO conforme o modelo de tratamento escolhido, podendo variar de 04 até 12 semanas. 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.

Efeitos adversos locais

Após a injeção intravítrea de bevacizumabe, hiperemia local e reação de câmara transitória são relativamente comuns. Complicações significativas, como hemorragia vítrea, descolamento de retina, ruptura do EPR e catarata, ficaram abaixo de 10% na maioria dos estudos (20,22,24,28,29,31,49,50). As taxas de endoftalmite também não atingiram 0,5% por injeção (20,22,24,28,29,31,47,49).

Há preocupação por parte da comunidade médica em relação à endoftalmite como complicação, pois o fracionamento do fármaco (não utilizado nos ensaios clínicos) pode acarretar potencial contaminação e redução de sua efetividade (51,53). Apesar de serem poucos os estudos que avaliaram a esterilidade e a estabilidade do fármaco após o fracionamento, eles demonstraram que, caso sejam seguidas normas adequadas, o bevacizumabe pode manter sua composição sem crescimento microbiológico por até 6 meses sob refrigeração (53,54).

Efeitos adversos sistêmicos

Em relação ao perfil de segurança sistêmica, apesar de diversos estudos comprovarem o baixo risco de complicações sistêmicas associadas com o uso de antiangiogênicos intravítreos, o nível de evidência em relação a bevacizumabe era baixo até 2010. Esse cenário se modificou com o resultado de alguns estudos com maior número amostral e nível de evidência (55,56).

Em um grande estudo de coorte retrospectivo, Curtis et al.(57) avaliaram mais de 140.000 solicitações de tratamento para DMRI no *Medicare*, nos EUA, e não encontraram diferenças entre os três fármacos anti-VEGF utilizados (pegaptanibe, ranibizumabe e bevacizumabe). Ao realizarem análise secundária, incluindo apenas o período em que ranibizumabe e bevacizumabe foram solicitados (julho a dezembro de 2006), este último esteve associado com maior mortalidade (4,1% *versus* 4,7%) e maior risco de acidente vascular cerebral (AVC) (1,6% *versus* 2,2%). Entretanto, os próprios autores alertaram para os potenciais vieses de seleção dessa análise secundária, efetuando outra análise modificada na qual não houve diferença estatística entre os fármacos em relação aos desfechos propostos: mortalidade (4,7% *versus* 4,3%), infarto agudo do miocárdio (IAM) (1,1% *versus* 1,3%), hemorragia (5,3% *versus* 5,2%) e AVC (2,1% *versus* 2,4%). A conclusão dos autores foi que não há evidência de que ranibizumabe e bevacizumabe aumentem o risco desses eventos.

No estudo CATT (19), mortalidade, proporções de eventos arteriotrombóticos, eventos venotrombóticos e hipertensão arterial foram semelhantes entre os grupos que receberam bevacizumabe e ranibizumabe. Um ou mais

efeitos adversos sérios ocorreram em 24,1% e 19%, respectivamente ($p = 0,04$). Após ajuste para dados demográficos e comorbidades, o risco de bevacizumabe, comparado ao de ranibizumabe, foi de 1,29 (IC95% 1,01-1,66). Também houve maiores taxas de hospitalização por infecções (0,7%-1,0% *versus* 2,1%-3,0%; $p = 0,02$) e distúrbios gastrointestinais (5,4%-6,0% *versus* 9,1%-9,3%; $p = 0,03$) no grupo bevacizumabe. Após 2 anos de seguimento do estudo CATT (20), as diferenças entre os dois fármacos se mantiveram. Houve maior proporção de efeitos adversos sistêmicos sérios no grupo bevacizumabe (39,9% *versus* 31,7%; $p = 0,004$, NNH calculado de 12), de distúrbios gastrointestinais (4,8% *versus* 1,8%; $p = 0,046$, NNH calculado de 33) e de outras doenças não relacionadas com anti-VEGF (17,8% *versus* 13,5%; $p = 0,046$, NNH calculado de 23).

No estudo IVAN (27), após 1 ano de randomização, menos pacientes do grupo bevacizumabe tiveram evento arteriotrombótico ou insuficiência cardíaca quando comparados aos do grupo ranibizumabe (0,7% *versus* 2,9%; IC95% 0,05-1,07; $p = 0,03$). Não houve diferença em relação a outras questões de segurança sistêmica, como mortalidade, hospitalização por angina, ataque isquêmico transitório e evento venotrombótico. Um ou mais eventos adversos graves ocorreram em 12,5% no grupo bevacizumabe e em 9,6% no grupo ranibizumabe ($p = 0,25$), e não houve diferença na mortalidade por eventos arteriotrombóticos e por eventos venotrombóticos entre os grupos. Durante a discussão dos dados do estudo, os autores realizaram meta-análise e concluíram que os fármacos apresentavam perfil de segurança similar, sem aumento do risco de eventos arteriotrombóticos e com leve aumento de eventos adversos sistêmicos sérios com o uso de bevacizumabe. Durante o segundo ano de seguimento do estudo IVAN (29), a frequência de eventos arteriotrombóticos e de admissão hospitalar por IAM não diferiu entre os grupos ranibizumabe e bevacizumabe. A mortalidade foi menor no grupo tratamento mensal em comparação com o esquema de tratamento descontínuo (OR 0,47; IC95% 0,22 a 1,03; $p = 0,05$), mas não diferiu entre os fármacos.

No estudo GEFAL (28), não foi encontrada diferença entre ranibizumabe e bevacizumabe em relação ao perfil de segurança sistêmica, com achados semelhantes para número de mortes, eventos arteriotrombóticos e eventos venotrombóticos.

No estudo MANTA (31), 12,3% dos pacientes que receberam bevacizumabe e 9,2% dos que receberam ranibizumabe apresentaram efeitos adversos, não atingindo diferença estatística. No estudo de Schmid et al.(58), que realizaram meta-análise em rede de sete estudos, contabilizando mais de 8.000 pacientes, todos os medicamentos anti-VEGF apresentaram taxas de efeitos adversos graves 5% maiores quando comparados ao placebo: 0,5 mg de ranibizumabe (5,33%), 1,25 mg de bevacizumabe (5,58%) e 0,5 mg de aflibercepte (5,65%). Eventos tromboticos sistêmicos também foram mais frequentes com o uso de fármacos anti-VEGF, com aumento de risco em torno de 4%. Não houve diferença significativa entre os três fármacos.

Pode-se concluir que nos ECR avaliados o bevacizumabe apresentou uma diferença de risco de aproximadamente 9% quanto a efeitos adversos sistêmicos em relação a ranibizumabe (RR 1,3; IC95% 1,07 - 1,57, NNH calculado de 12). Essa diferença esteve relacionada a maior número de hospitalizações, infecções e distúrbios gastrointestinais no estudo CATT (20), mas sem diferenças nos estudos IVAN, GEFAL e MANTA (28,29,31). Em uma meta-análise para avaliar o perfil de segurança sistêmica, Moja et al.(56) encontraram pequeno aumento de eventos gastrointestinais com o uso de bevacizumabe. Entretanto, conclui-se que, em relação a mortalidade, eventos arteriotrombóticos e eventos venotrombóticos, os dois fármacos apresentam perfil de segurança semelhante. Portanto, não existem evidências científicas que apoiem o uso de ranibizumabe ou de aflibercepte em vez de bevacizumabe com o objetivo de reduzir a taxa de eventos sistêmicos (7,56).

9 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos procedimentos e do medicamento preconizados neste Protocolo, inclusive levando-se em consideração as informações contidas no TER.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Os pacientes com DMRI com indicação de tratamento com bevacizumabe deverão ser atendidos em Centro de Referência que disponha dos recursos físicos e humanos necessários para sua adequada avaliação e tratamento. Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação do período da dose prescrita e dispensada e a adequação do uso do medicamento.

A manipulação do bevacizumabe deve seguir a RDC 111/2016, RDC 220/2004, RDC 80/2006 e RDC 67/2007, e as orientações relativas à sua utilização estão contidas no Protocolo de uso do bevacizumabe na DMRI (**Apêndice 3**).

O medicamento inclui-se em procedimento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.

11 REFERÊNCIAS

- Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol*. 2014;98(9):1144-67.
- American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines. Age-Related Macular Degeneration. San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 2015 [Accessed 2016 Jun 10]. Available at: <http://www.aao.org/preferred-practice-pattern/age-related-macular-degeneration-ppp-2015>.
- Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA*. 2004;291(15):1900-1.
- Santos LP, Diniz JR, Leao AC, de Sena MF. [Age-related macular degeneration: analysis in two ophthalmological centers in Pernambuco-Brazil]. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68(2):229-33.
- Romani FA. [Prevalence of ocular diseases in a population of elderly residents of the city of Veranópolis, Brazil]. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68(5):649-55.
- Oguido AP, Casella AM, Matsuo T, Ramos Filho EH, Berbel R, Silva RM. 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.
- Elias FT, Silva EN, Belfort R Jr., Silva MT, Atallah AN. Treatment Options for Age-Related Macular Degeneration: A Budget Impact Analysis from the Perspective of the Brazilian Public Health System. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139556.
- Solomon SD, Lindsley KB, Krzystolik MG, Vedula SS, Hawkins BS. Intravitreal Bevacizumab Versus Ranibizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Findings from a Cochrane Systematic Review. *Ophthalmology*. 2016;123(1):70-77.e1.
- Age-Related Eye Disease Study Research 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(10):1417-36.
- Keane PA, Patel PJ, Liakopoulos S, Heussen FM, Sadda SR, Tufail A. Evaluation of age-related macular degeneration with optical coherence tomography. *Surv Ophthalmol*. 2012;57(5):389-414.
- Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(9):1220-31.
- Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(8):1109-14.
- Bressler NM. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(2):198-207.
- Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Group. 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(5):541-60.
- Chong V. Biological, preclinical and clinical characteristics of inhibitors of vascular endothelial growth factors. *Ophthalmologica*. 2012;227 Suppl 1:2-10.
- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2805-16.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-44.
- Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1897-908.
- Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1388-98.
- Dakin HA, Wordsworth S, Rogers CA, Abangma G, Raftery J, Harding SP, et al. Cost-effectiveness of ranibizumab and bevacizumab for age-related macular degeneration: 2-year findings from the IVAN randomised trial. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005094.
- Andriolo RB, Puga ME, Belfort Júnior R, Atallah AN. Bevacizumab for ocular neovascular diseases: a systematic review. *Sao Paulo Med J*. 2009;127(2):84-91.
- Bashshur ZF, Schakal A, Hamam RN, El Haibi CP, Jaafar RF, Nouredin BN. Intravitreal bevacizumab vs verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(10):1357-61.
- Tufail A, Patel PJ, Egan C, Hykin P, da Cruz L, Gregor Z, et al. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ*. 2010;340:c2459.
- Schouten JS, La Heij EC, Webers CA, Lundqvist IJ, Hendrikse F. A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(1):1-11.

26. Subramanian ML, Ness S, Abedi G, Ahmed E, Daly M, Feinberg E, et al. Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: early results of a prospective double-masked, randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(6):875-82.e1.
27. 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.
28. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-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.
29. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;382(9900):1258-67.
30. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology.* 2014;121(1):193-201.
31. Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, Told R, Vecsei-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.
32. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012;119(12):2537-48.
33. Larsen M, Schmidt-Erfurth U, Lanzetta P, Wolf S, Simader C, Tokaji E, et al. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month MONT BLANC study results. *Ophthalmology.* 2012;119(5):992-1000.
34. Kaiser PK, Boyer DS, Cruess AF, Slakter JS, Pilz S, Weisberger A, et al. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month results of the DENALI study. *Ophthalmology.* 2012;119(5):1001-10.
35. Hatz K, Schneider U, Henrich PB, Braun B, Sacu S, Prünke C. Ranibizumab plus verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: 12 months of retreatment and vision outcomes from a randomized study. *Ophthalmologica.* 2015;233(2):66-73.
36. Schaal S, Kaplan HJ, Tezel TH. Is there tachyphylaxis to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy in age-related macular degeneration? *Ophthalmology.* 2008;115(12):2199-205.
37. Becerra EM, Morescalchi F, Gandolfo F, Danzi P, Nascimbeni G, Arcidiacono B, et al. Clinical evidence of intravitreal triamcinolone acetonide in the management of age-related macular degeneration. *Curr Drug Targets.* 2011;12(2):149-72.
38. Wang Y, Wang VM, Chan CC. The role of anti-inflammatory agents in age-related macular degeneration (AMD) treatment. *Eye (Lond).* 2011;25(2):127-39.
39. Ahmadi H, Taei R, Riazi-Esfahani M, Piri N, Homayouni M, Daftarian N, et al. Intravitreal bevacizumab versus combined intravitreal bevacizumab and triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration: six-month results of a randomized clinical trial. *Retina.* 2011;31(9):1819-26.
40. Jackson TL, Chakravarthy U, Kaiser PK, Slakter JS, Jan E, Bandello F, et al. Stereotactic radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration: 52-week safety and efficacy results of the INTREPID study. *Ophthalmology.* 2013;120(9):1893-900.
41. Kuppermann BD, Goldstein M, Maturi RK, Pollack A, Singer M, Tufail A, et al. Dexamethasone Intravitreal Implant as Adjunctive Therapy to Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Ophthalmologica.* 2015;234(1):40-54.
42. Dugel PU, Bechuk JD, Nau J, Reichel E, Singer M, Barak A, et al. Epimacular brachytherapy for neovascular age-related macular degeneration: a randomized, controlled trial (CABERNET). *Ophthalmology.* 2013;120(2):317-27.
43. Jackson TL, Chakravarthy U, Slakter JS, Muldrew A, Shusterman EM, O'Shaughnessy D, et al. Stereotactic radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration: year 2 results of the INTREPID study. *Ophthalmology.* 2015;122(1):138-45.
44. Eldem BM, Muftuoglu G, Topbas S, Cakir M, Kadayifcilar S, Özmert E, et al. A randomized trial to compare the safety and efficacy of two ranibizumab dosing regimens in a Turkish cohort of patients with choroidal neovascularization secondary to AMD. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(6):e458-64.
45. 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.
46. Wykoff CC, Croft DE, Brown DM, Wang R, Payne JF, Clark L, et al. Prospective Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: TREX-AMD 1-Year Results. *Ophthalmology.* 2015;122(12):2514-22.
47. Schmucker CM, Rucker G, Sommer H, Virgili G, Loke YK, Oeller P, et al. Treatment as Required versus Regular Monthly Treatment in the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137866.

48. Age-Related Macular Degeneration: Guidelines for Management, 2013 The Royal College of Ophthalmologists Disponível em <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2014/12/2013-SCI-318-RCOphth-AMD-Guidelines-Sept-2013-FINAL-2.pdf>. Acesso em 15/12/2017.
49. Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal A, Jaafar RF, Saab M, Nouredin BN. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a one-year prospective study. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):249-56.
50. Schmucker C, Loke YK, Ehlken C, Agostini HT, Hansen LL, Antes G, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a safety review. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(3):308-17.
51. Gonzalez S, Rosenfeld PJ, Stewart MW, Brown J, Murphy SP. Avastin doesn't blind people, people blind people. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(2):196-203.e1.
52. Goldberg RA, Flynn HW Jr., Isom RF, Miller D, Gonzalez S. An outbreak of streptococcus endophthalmitis after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(2):204-208.e1.
53. Chen YH, Wu PC, Shiea J, Lo LH, Wu YC, Kuo HK. Evaluation of the sterility, stability, and efficacy of bevacizumab stored in multiple-dose vials for 6 months. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009;25(1):65-9.
54. Bakri SJ, Snyder MR, Pulido JS, McCannel CA, Weiss WT, Singh RJ. Six-month stability of bevacizumab (Avastin) binding to vascular endothelial growth factor after withdrawal into a syringe and refrigeration or freezing. *Retina*. 2006;26(5):519-22.
55. Tolentino M. Systemic and ocular safety of intravitreal anti-VEGF therapies for ocular neovascular disease. *Surv Ophthalmol*. 2011;56(2):95-113.
56. 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;(9):CD011230.
57. Curtis LH, Hammill BG, Schulman KA, Cousins SW. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(10):1273-9.
58. Schmid MK, Bachmann LM, Fäs L, Kessels AG, Job OM, Thiel MA. Efficacy and adverse events of aflibercept, ranibizumab and bevacizumab in age-related macular degeneration: a trade-off analysis. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(2):141-6.

APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DE LITERATURA

Em 18 de julho de 2014, foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE/PubMed, EMBASE e Cochrane, sem limite de idiomas.

Na base de dados MEDLINE/PubMed, utilizando os unitermos “*Macular Degeneration*” [Mesh] AND “*Therapeutics*” [Mesh] e restringindo a artigos envolvendo humanos, ensaios clínicos randomizados e meta-análises, foram encontrados 660 artigos. Limitando aos últimos 10 anos, a busca identificou 503 artigos.

Na base de dados EMBASE, com os termos ‘*retina macula degeneration*’/exp AND ‘*therapy*’/exp, restringindo a artigos envolvendo humanos, meta-análises e revisões sistemáticas dos últimos 10 anos até a data limite, foram encontrados 157 artigos.

Na base de dados da Cochrane, utilizando o termo “*Macular Degeneration*”, foram localizadas 33 revisões sistemáticas completas.

Para a elaboração deste Protocolo, foram selecionados duas revisões sistemáticas, duas meta-análises e 16 ensaios clínicos randomizados sobre o tratamento da degeneração macular relacionada com a idade (DMRI) - forma neovascular ou exsudativa. Foram excluídos trabalhos observacionais, trabalhos com precariedade metodológica e trabalhos que não abordavam o tema de interesse. Também foram consultados previamente artigos de interesse à busca, artigos não indexados, consensos sobre a doença, capítulos de livros, descrição de dados epidemiológicos, diagnóstico e modalidades de tratamento, bem como o UpToDate, versão 20.3.

Em 12 de abril de 2016, a fim de atualizar este Protocolo, uma nova busca nas bases de dados foi realizada.

Na base de dados MEDLINE/PubMed, utilizando os termos e filtros “*Macular Degeneration*” [Mesh] AND “*Therapeutics*” [Mesh] Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews, Randomized Controlled Trial, From 2014/07/18, Humans, English, Portuguese, Spanish, foram localizados 142 artigos. Desses, sete foram incluídos.

Na base EMBASE, utilizando a estratégia 'retina macula degeneration'/exp AND 'therapy'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [18-7-2014]/sd, foram localizados 96 artigos. Nenhum foi incluído, pois os que foram selecionados já haviam sido incluídos na busca do MEDLINE/PubMed.

Na base Cochrane, utilizando a estratégia “*Macular Degeneration*” in Title, Abstract, Keywords, Publication Year from 2014 to 2016 in Cochrane Reviews, foram localizadas oito revisões sistemáticas completas, das quais duas foram incluídas.

A escolha terapêutica e o esquema de tratamento foram baseados apenas em ensaios clínicos randomizados de fase III e meta-análises. Para a elaboração dos demais itens, além dos textos selecionados, foram consultados revisões sistemáticas, consensos, artigos de interesse e livros-texto sobre o tema. A revisão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) resultou na exclusão e atualização de nove referências da versão publicada em consulta pública e inclusão de nove novas referências, que acrescentaram modificações ou reforçaram as condutas de tratamento.

APÊNDICE 2

PROTÓCOLO DE TRATAMENTO POR FOTOCOAGULAÇÃO DE MEMBRANAS EXTRAFOVEAIS SECUNDÁRIAS À DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA COM A IDADE

- 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 milissegundos.
- Poder ou energia: ajuste, em miliwatts, da energia dispendida pelo aparelho, que deverá 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 posicionar o paciente confortavelmente na cadeira.
- 2) Instilar uma (1) gota de colírio anestésico.
- 3) Posicionar a lente de contato para tratamento da mácula com substância viscosa transparente (por exemplo, metilcelulose a 2%).
- 4) Ajustar o tamanho e a duração da mira conforme descrito acima.
- 5) Ajustar a energia conforme a coloração após aplicação; iniciar com energia em torno de 50 mW e aumentar até a obtenção de *spot* com coloração branca.
- 6) Tratar todo o perímetro da lesão, iniciando 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 200-500 milissegundos.

Seguimento

Trinta dias após o tratamento, devem ser realizadas avaliação clínica, nova angiografia fluoresceínica e TCO, buscando identificar vazamentos persistentes na periferia da área tratada e persistência ou recorrência da membrana neovascular. A avaliação simultânea da angiografia com retinografia colorida ou biomicroscopia do segmento posterior auxilia na diferenciação de áreas de atrofia que se impregnam pelo contraste de áreas de extravasamento com fluido retiniano. TCO com cortes sobre a lesão e a periferia da lesão também auxilia nessa diferenciação.

Caso não haja persistência ou recorrência da membrana neovascular, deve-se repetir a avaliação com 30 dias de intervalo, por mais 2 meses. Após os primeiros 3 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 AV, e a fazer nova 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, deve-se seguir o tratamento com injeções intravítreas de bevacizumabe.

APÊNDICE 3

PROTÓCOLO DE USO DE BEVACIZUMABE NA DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA COM A IDADE (FORMA NEOVASCULAR)

1 INTRODUÇÃO

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal completo, humanizado que inibe a ação do fator de crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor -VEGF*). Está indicado e aprovado em bula para o tratamento do câncer colorretal metastático e outros tumores sólidos em diferentes estágios. Nos últimos anos, diversos ensaios clínicos randomizados comprovaram que o bevacizumabe apresenta eficácia para o tratamento da degeneração macular relacionada com idade (DMRI) na forma neovascular com melhor custo-efetividade e custo-minimização em relação aos outros bloqueadores da ação do VEGF: ranibizumabe e aflibercepte. No entanto, devido a essa indicação não estar descrita em bula (uso *off-label*), a ANVISA, por solicitação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), autorizou excepcionalmente sua utilização no âmbito do sistema único de saúde (SUS) conforme RDC nº111, de 06 de setembro de 2016. (1)

Essa RDC estabelece as condições e responsabilidades do uso do medicamento para essa condição,

determinando que o bevacizumabe deva ser utilizado conforme critérios estabelecidos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da DMRI e critérios descritos neste Protocolo de Uso. Ressalta-se ainda que a renovação desse uso excepcional se dará com base na reavaliação das evidências técnicas, científicas e de farmacovigilância.

A farmacovigilância exerce um papel fundamental no monitoramento e identificação de novos riscos associados ao uso dos medicamentos, contribuindo, assim, com a melhora da saúde pública e a segurança em relação ao uso de medicamentos; além de contribuir para a avaliação dos benefícios, danos, efetividade e riscos dos medicamentos, incentivando sua utilização de forma segura, racional e mais efetiva.

Atualmente, o bevacizumabe é comercializado em duas apresentações de concentrações de 25 mg/mL: frascos-ampolas de 100 mg/4 mL e 400 mg/16 mL. A dose intravítrea preconizada é de 1,25 mg/0,05 mL, sendo necessário o fracionamento do medicamento. Entretanto, há riscos para profissionais e pacientes, caso normas de manipulação, armazenamento e dispensação do produto não sejam seguidas. Os principais riscos são a contaminação do produto e dos insumos utilizados durante o processo e a perda da estabilidade do fármaco. Dessa forma, o monitoramento efetivo do uso intravítreo do bevacizumabe deve ser realizado conforme critérios descritos neste Protocolo de Uso.

2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo de Uso de bevacizumabe todos os pacientes com indicação de tratamento de DMRI conforme o PCDT.

3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão são aqueles descritos no PCDT de DMRI.

4 TRATAMENTO

O tratamento com bevacizumabe tem por objetivo estabilizar a evolução da doença, definida como a resolução do líquido sub- e intrarretiniano, de preferência com a cicatrização ou interrupção da atividade da membrana neovascular.

A dose intravítrea a ser aplicada é de 1,25 mg/0,05 mL por olho. Não é recomendada a aplicação nos dois olhos simultaneamente; deve-se considerar um intervalo entre as aplicações de, pelo menos, 2 semanas. O tempo de tratamento não pode ser pré-determinado, devendo ser seguidos os critérios descritos no PCDT DMRI.

Alguns estudos foram realizados com o objetivo de definir as técnicas de fracionamento e estabilidade do produto de modo a minimizar os riscos para os pacientes. Chen *et al* (2) avaliaram a estabilidade e esterilidade do bevacizumabe fracionado em seringas e concluíram que não houve crescimento microbiológico em nenhuma amostra durante os períodos estudados (1, 3 e 6 meses), indicando que, quando armazenado sob refrigeração (4°C) e preparado em condições assépticas ideais, o produto se mantém estável. Em relação à estabilidade, o nível de degradação do medicamento no mesmo período foi comparável ao controle (mês 0), sendo estável por até 6 meses sob refrigeração (2). O estudo de Bakri *et al* demonstrou mínima perda na concentração do bevacizumabe nas amostras após 6 meses sob refrigeração, com uma degradação máxima na atividade anti-VEGF de 15,9% (3).

Alguns autores avaliaram a presença de partículas nos produtos fracionados do bevacizumabe e verificaram aumento de partículas principalmente devido ao silicone presente nas seringas (4,5). No entanto, concluíram que são necessários mais estudos para avaliar a relevância clínica destas alterações e que o armazenamento correto (evitando choques térmicos e agitação) pode ser efetivo na redução da contagem de partículas (4).

Gonzalez *et al* (6) realizaram uma revisão sobre os aspectos determinantes para a segurança do uso do bevacizumabe fracionado. Os autores concluem que as causas das complicações como endoftalmite infecciosa e perdas de visão, relatadas após o uso do bevacizumabe intravítreo, não estão relacionadas ao fármaco, mas sim às técnicas de manipulação e conservação do produto. Sendo assim, recomendam que sejam seguidas as normas descritas na Farmacopeia americana (USP, capítulo 797 - 2008) para transferência asséptica de soluções estéreis para seringas antes da administração: identificação correta da solução, dupla-verificação pelo farmacêutico responsável pelo preparo e dispensação para identificação correta do medicamento, evitar a multipunção dos frascos para minimizar o risco de contaminação da solução e uso de seringas de insulina sem agulhas (6).

4.1 FÁRMACO

Bevacizumabe: solução injetável de 25 mg/mL em frasco-ampola de 4 mL e 16 mL.

4.2 PREPARAÇÃO DA DOSE

A dose do medicamento deve ser preparada em área controlada, destinada ao preparo de antineoplásicos injetáveis em cabine de segurança biológica (CSB) classe II B2. O fracionamento de todo o conteúdo do frasco em múltiplas seringas deverá ser realizado de modo a evitar multipunções da borracha do frasco-ampola, reduzindo o risco de contaminação e entrada de corpos estranhos na solução (utilização de sistemas fechados sem agulhas e dispositivos de transferência de sistema fechado).

A dose deve ser acondicionada em seringas de 1 mL sem agulha fixa, contendo até 2,5 mg/0,1 mL do medicamento (como margem de segurança). A seringa ainda estável deve ser acondicionada em embalagem secundária também estável para posterior dispensação mediante prescrição médica e uso durante o procedimento de aplicação.

Todo o processo deve ser documentado de modo a garantir a rastreabilidade dos produtos e dos procedimentos realizados e permitir a adequada investigação de casos suspeitos de reações adversas e queixas técnicas.

Adequação da área física de preparo, cuidados durante a manipulação do produto de modo a garantir a segurança do manipulador, a esterilidade e estabilidade do produto fracionado, bem como o descarte dos materiais utilizados na manipulação devem seguir as normas descritas na RDC nº 220/2004 – Anexo III Boas práticas de preparação de Terapia Antineoplásica e Anexo V – Biossegurança e RDC 67 de 08 de outubro de 2007 – Anexo IV Boas práticas de manipulação de produtos estéreis (BPMPE) em farmácias (7,8).

Na impossibilidade da realização do fracionamento no próprio estabelecimento de saúde, o produto já fracionado poderá ser obtido junto a outro estabelecimento (p. ex: outro serviço de saúde, farmácias de manipulação, etc.), desde que o fracionamento também siga as normas estabelecidas neste Protocolo de Uso.

4.3 CONSERVAÇÃO E CONTROLE DE ESTERILIDADE DO MEDICAMENTO

Conforme a bula do produto, o frasco do bevacizumabe deve ser conservado sobrefrigeração (2°-8°C) ao abrigo da luz até o momento do uso. Após diluição com soro fisiológico para administração endovenosa, o produto possui estabilidade de 24 horas sob refrigeração. O restante do frasco-ampola não utilizado deve ser descartado (9).

No entanto, a RDC nº 67/2007, que estabelece as boas práticas de manipulação de preparação magistrais e oficinais para uso humano em farmácias, determina que um medicamento estéril fracionado deve ser utilizado dentro de 48 horas, conforme anexo IV item 9.5: “ Ficam dispensadas dos testes de esterilidade e de endotoxinas bacterianas toda preparação estéril, obtida por reconstituição, transferência, incorporação ou fracionamento de especialidades estéreis, com prazo de utilização de 48 horas...”. Para a utilização do produto fracionado por um tempo superior, devem ser realizados testes de esterilidade e endotoxinas, respeitando que o prazo de validade será de no máximo 25% do tempo remanescente, quando houver rompimento da embalagem primária do do produto. (8)

Sendo assim, a seringa do bevacizumabe fracionada conforme recomendações descritas no item 4.2 terá estabilidade de 48 horas sob-refrigeração. Para a sua utilização após esse período cada serviço deverá realizar testes de estabilidade microbiológica comprovando a não contaminação da solução. O período máximo para a utilização do medicamento fracionado não deverá ultrapassar 14 dias.

4.4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

O bevacizumabe deve ser administrado em ambiente estéril (Centro Cirúrgico) na dose de 1,25 mg/0,05 mL em seringas de 1 mL e agulhas de calibre entre 27-30 gauge, conforme o roteiro abaixo:

- a) instilação de colírio anestésico;
- b) instilação de colírio de iodo polvidona a 5%, 5 minutos antes do procedimento;
- c) higienização da pele de toda a região periorbital;
- d) colocação de campo estéril;
- e) colocação de blefarostato;
- f) nova instilação de colírio anestésico;
- g) 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;
- h) deslocamento da conjuntiva com pinça ou cotonete;
- i) aplicação do medicamento com agulha entre 27-30 gauge, procurando orientar a ponta da mesma no sentido do polo posterior, conforme alínea g;
- j) retirada da agulha e leve compressão do local para evitar refluxo por 30 segundos;
- l) instilação de colírio de antibiótico combinado ou não à corticosteroide (opcional);
- m) retirada de blefarostato e do campo estéril.

5 MONITORIZAÇÃO/FARMACOVIGILÂNCIA

Reação adversa a medicamento (RAM) é qualquer resposta a um fármaco que seja prejudicial, não intencional, e que ocorra nas doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças, ou para a modificação de uma função fisiológica.

São objetivos da farmacovigilância:

- avaliar as reações adversas aos medicamentos;
- identificar precocemente as reações adversas graves e interações não descritas em bula ou na literatura;
- identificar o aumento na frequência de reações adversas conhecidas;
- identificar fatores de risco e possíveis mecanismos subjacentes às reações adversas;
- identificar os sinais de alerta que evidenciam uma relação de causalidade entre fármaco e reação adversa a medicamentos (RAM);
- promover a segurança e o uso racional de medicamentos.

A monitorização da resposta ao tratamento com bevacizumabe deve ser realizada conforme descrito no PCDT, e as RAM devem ser avaliadas e notificadas em sistema informático que recebe notificações de suspeitas de efeitos adversos e queixas técnicas encaminhados pelos profissionais liberais ou institucionais disponibilizado pela ANVISA (Notivisa). Os pacientes devem ser orientados a reportar ao profissional de saúde qualquer RAM ocorrida durante e após a realização do procedimento de administração do medicamento. Os bons resultados em programas de saúde pública

dependem da participação de todos para a geração de informações de segurança que promovam de modo precoce a identificação e prevenção das reações adversas.

Após a injeção intravítrea de bevacizumabe, algumas reações locais estão descritas na literatura. São elas: dor, hiperemia local, reação de câmara transitória, hemorragia vítrea e subconjuntival, moscas volantes (*floaters*), uveíte, vitreíte, hipertensão ocular, descolamento de retina, ruptura do epitélio pigmentar da retina (EPR), catarata, endoftalmite estéril ou infecciosa, inflamações intraoculares, perda visual e cegueira permanente.

Em relação ao perfil de segurança sistêmica, duas revisões sistemáticas demonstraram baixo risco de complicações sistêmicas associadas com antiangiogênicos utilizados pela via intravítrea, visto que a dose utilizada intravítrea é infimamente inferior quando comparada ao uso endovenoso (10,11). São elas: reações gastrointestinais, hipertensão arterial sistêmica, eventos isquêmicos/tromboembólicos (IAM, AVC etc.) e eventos hemorrágicos (como hemorragia digestiva).

6 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n° 111, de 06 de setembro de 2016. Dispõe sobre autorização de uso excepcional, de caráter temporário, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), do medicamento Avastin® (25 mg/mL solução para diluição para infusão), no tratamento da Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI).
2. Chen YH, Wu PC, Shiea J, Lo LH, Wu YC, Kuo HK. Evaluation of the sterility, stability, and efficacy of bevacizumab stored in multiple-dose vials for 6 months. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009;25(1):65-9
3. Bakri SJ, Snyder MR, Pulido JS, McCannel CA, Weiss WT, Singh RJ. Six-month stability of bevacizumab (Avastin) binding to vascular endothelial growth factor after withdrawal into a syringe and refrigeration or freezing. *Retina.* 2006;26(5):519-22.
4. Liu L, Ammar DA, Ross LA, Mandava N, Kahook MY, Carpenter JF. Silicone oil microdroplets and protein aggregates in repackaged bevacizumab and ranibizumab: effects of long-term storage and product mishandling. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Feb 22; 52(2):1023-34.
5. Palmer JM1, Amoaku WM, Kamali F. Quality of bevacizumab compounded for intravitreal administration. *Eye (Lond).* 2013 Sep;27(9):1090-7.
6. Gonzalez S1, Rosenfeld PJ, Stewart MW, Brown J, Murphy SP. Avastin doesn't blind people, people blind people. *Am J Ophthalmol.* 2012 Feb;153(2):196-203.e1.
7. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n° 220, de 21 de setembro de 2004. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de funcionamento dos Serviços de Terapia Antineoplásica.
8. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada – RDC n° 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.
9. Bula Avastin® (bevacizumabe). Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Solução injetável 25 mg/mL 4 mL e 16 mL. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=21231622016&pIdAnexo=3769288. Acesso em 17/03/2017.
10. Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, D'Amico R, Dickersin K, Kodjikian L, Lindsley K, Loke Y, Maguire M, Martin DF, Mugelli A, Mühlbauer B, Püntmann I, Reeves B, Rogers C, Schmucker C, Subramanian ML, Virgili G. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Sep 15;(9):CD011230.
11. Solomon SD, Lindsley KB, Krzystolik MG, Vedula SS, Hawkins BS. Intravitreal Bevacizumab Versus Ranibizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Findings from a Cochrane Systematic Review. *Ophthalmology.* 2016 Jan;123(1):70-77.e1.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

USO INTRAVÍTREO DE BEVACIZUMABE

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso **intravítreo do bevacizumabe**, indicado para o tratamento da **degeneração macular relacionada com a idade (DMRI) – forma neovascular**.

Os termos médicos foram explicados e todas as 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 (obtida em um terço dos pacientes).

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- o tratamento da DMRI – forma neovascular com bevacizumabe não está indicado na bula do medicamento;
- medicamento classificado na gestação como fator de risco X (seu uso é contraindicado para gestantes ou para mulheres que pretendem engravidar);
- efeitos adversos locais após a injeção intravítrea: aumento da quantidade de sangue no local da aplicação (bastante comum), presença de moscas volantes, complicações como sangramento na parte interna e posterior do olho (vítrea), descolamento de retina, ruptura da retina, inflamação do globo ocular (pouco frequente), catarata e infecções, que podem levar a cegueira permanente;
- apesar da administração local, alguns efeitos adversos sistêmicos podem ocorrer: distúrbios gastrintestinais, hemorragia, AVC e ataque cardíaco, entre outros;
- contraindicação em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco ou a componente da fórmula.

Após a aplicação intravítrea, a absorção sistêmica do fármaco é baixa, porém pode ser detectada na corrente sanguínea.

Fui informado(a) de que continuarei a ser atendido (a) em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem 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:		

Nota: O medicamento inclui-se em procedimento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.