



**Câmara Técnica de Medicina Baseada em
Evidências**

Avaliação de Tecnologias em Saúde

**Sumário das Evidências e Recomendações
para a utilização de anticorpos anti fator de
crescimento do endotélio vascular (VEGF) no
tratamento de doenças oculares
caracterizadas por neovascularização**

Porto Alegre, junho de 2010

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação

Dra. Mariana Vargas Furtado (mvargasfurtadol@gmail.com),

Dr. Fernando H.Wolff, Dra. Michelle Lavinsky e Dr. Jonathas Stiff

Consultores Metodológicos

Dr. Luis Eduardo Rohde

Dra. Carísi Anne Polanczyk

Médico Consultor Especialista

Dr. Felipe Mallmann (fkmallmann@hotmail.com)

Coordenador

Dr. Alexandre Pagnoncelli (pagnon@terra.com.br)

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Janeiro-2010

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Abril-2010

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Maiο-2010

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Junho-2010

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações referentes à utilização de anticorpos anti fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) no tratamento de doenças oculares caracterizadas por neovascularização, elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde.
 - National Institute for Clinical Excellence (NICE)
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
 - National Guideline Clearinghouse (NGC)
2. Busca de revisões sistemáticas e metanálises (PUBMED, Cochrane e Sumsearch).
3. Busca de ensaios clínicos randomizados que não estejam contemplados nas avaliações ou metanálises identificadas anteriormente (PUBMED e Cochrane). Havendo metanálises e ensaios clínicos, apenas estes serão contemplados.
4. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados (PUBMED).
5. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMEDs de cada cidade ou região.

Foram considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou metanálises não foram posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

Descreve-se sumariamente a situação clínica e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação.

Níveis de Evidência:

- | | |
|---|--|
| A | Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de metanálises ou revisões sistemáticas. |
| B | Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, pequenos ensaios clínicos de qualidade científica limitada, ou de estudos controlados não-randomizados. |
| C | Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas. |

1. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

As drogas anti fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) são anticorpos completos ou fragmentos de anticorpos que ligam-se aos receptores VEGF inibindo sua ação. Existem diferentes medicamentos no mercado, alguns com indicação na bula (*on label*) e outros desenvolvidos para o tratamento de câncer colorretal com indicação fora da bula (*off label*) para uso oftalmológico. São utilizados através da injeção intravítrea (Figura 1) a cada mês ou 6 semanas, dependendo do agente. O tempo de tratamento vai depender da resposta do paciente e julgamento clínico, podendo durar por mais de um ano.⁽¹⁾

Figura 1. Ilustração da aplicação intravítrea de agentes anti-VEGF



A tabela seguir descreve os principais agentes anti-VEGF utilizados para o tratamento de doenças oculares caracterizadas por neovascularização

Medicamento	Nome comercial	Custo estimado	Indicação	Posologia
Ranibizumabe	Lucentis, Novartis	Ampola 3mg/0,3 ml = R\$ 5.271,17	On label para DMRI	Dose: 0,5 mg 1 aplicação/mês
Bevacizumabe	Avastin, Roche	Solução 100mg/4ml = R\$ 1.724,41	Off label	Dose: 1,25 mg 1 aplicação / 6 semanas
Pegaptanib	Magugen, Pfizer	Ampola 0,3 mg = R\$ 3.309,00	On label para DMRI	Dose: 0,3 mg 1 aplicação / 6 semanas

DMRI = doença macular relacionada à idade

2. CONDIÇÃO CLÍNICA

Algumas doenças oftalmológicas envolvem um único mecanismo patofisiológico relacionado ao aumento local de níveis do fator de crescimento vascular endotelial, com conseqüente formação de neovascularização ocular. Entre elas incluem-se a degeneração macular relacionada à idade, a retinopatia diabética proliferativa e o glaucoma neovascular.

Degeneração macular relacionada à idade (DMRI)

Principal causa de cegueira no adulto e perda de visão grave em países industrializados, afetando principalmente pessoas acima de 50 anos. A idade avançada e o tabagismo são os principais fatores de risco. Existem dois tipos de DMI: “seca”(atrófica) e “úmida”(exudativa). A forma seca é a mais comum (85% dos casos) e usualmente causa menor perda de acuidade visual. A forma exudativa, uma retinopatia proliferativa (coroido-retinopatia neovascular), leva a uma perda visual mais rápida e grave, sendo responsável por 90% das perdas graves de acuidade visual na DMRI. A forma exudativa possui com característica principal a formação de neovascularização coroidal, com crescimento anormal de novos vasos sanguíneos causando exudação subretiniana e intrarretiniana de fluido, sangue e lipídeos, culminando com a perda da visão central. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), indutor da angiogênese, permeabilidade vascular e inflamação, tem sido relacionado com o desenvolvimento e a progressão da neovascularização coroidal. ^(1,2)

Retinopatia diabética

Uma das principais causas de perda de visão, atingindo principalmente pacientes entre 25 e 74 anos de idade. A perda visual pode ser secundária a edema macular, hemorragia decorrente de neovascularização ou glaucoma neovascular. Com a progressão da doença após 20 anos, cerca de 90% dos pacientes desenvolverão neovascularização retiniana ou do disco óptico. Possui progressão rápida, sendo importante o exame de rastreamento regular em pacientes com diabetes, uma vez que a instituição de tratamento pode melhorar os sintomas e impedir a progressão da doença. Pode ser classificada em duas formas: proliferativa e não proliferativa. A forma proliferativa é marcada pela presença de neovascularização do disco e retina, estes vasos apresentam permeabilidade vascular aumentada, causando hemorragia vítrea, proliferação fibrótica e conseqüente descolamento tracional da retina. Perdas permanentes de visão ocorrem pelo descolamento de retina, isquemia da mácula ou a combinação destes fatores. O edema macular pode ocorrer em qualquer estágio da retinopatia. ⁽³⁾

Edema macular diabético

É a principal causa de perda de leitura dos pacientes diabéticos, ocorrendo em cerca de 30% destes após 20 anos de doença. A fisiopatologia envolve o aumento da permeabilidade vascular na área da mácula, podendo causar perda da visão central. ⁽³⁾

3. TÉCNICA ATUAL E ALTERNATIVA

Degeneração macular relacionada à idade – forma exudativa

O manejo do paciente consiste em reabilitação visual. A terapia fotodinâmica era considerada o tratamento padrão até 2006 (ano em que foi aprovado o uso de Pegaptanib e ranibizumabe pelo FDA) para pacientes com acuidade visual de 6/60 (o paciente consegue enxergar apenas a uma distância de 6 metros ou menos o que normalmente alguém consegue ver há 60 metros). A terapia fotodinâmica envolve a injeção de verteporfina, uma droga fotosensitiva, que concentra-se no sistema vascular ocular, seguida da aplicação de laser que ativa esta droga, causando morte celular. O objetivo é destruir seletivamente as lesões neovasculares sem afetar a

retina, reduzindo, assim, a progressão da perda de visão. A principal limitação da terapia fotodinâmica é que ela não previne a formação de novos vasos, apenas trata vasos patológicos já estabelecidos. Recentemente, drogas que inibem a ação do VEGF têm sido utilizadas e consideradas o padrão ouro no tratamento da DMRI, justamente com o objetivo de prevenir a formação de neovascularização. ^(1,2)

Retinopatia diabética proliferativa

Diversas intervenções terapêuticas têm sido utilizadas com o objetivo de minimizar a morbidade associada com a retinopatia diabética. O tratamento visa à prevenção com controle glicêmico e de pressão arterial adequados e ao tratamento de doenças estabelecidas.

As metas terapêuticas de pacientes com retinopatia proliferativa incluem a preservação da visão, redução das taxas de progressão da doença e reparo das lesões quando possível. O tratamento padrão até o momento é a pan-fotocoagulação à laser com objetivo de reduzir progressão da doença e involução dos neovasos. Caso haja descolamento tracional ameaçando ou envolvendo a mácula ou hemorragia vítrea persistente, a vitrectomia está indicada. Vários estudos retrospectivos e prospectivos não randomizados tem demonstrado benefício do uso de terapia anti-VEGF como adjuvantes no tratamento da hemorragia vítrea e regressão dos neovasos. ⁽³⁾

Edema macular diabético

O tratamento padrão até o momento era a fotocoagulação à laser focal ou em GRID, porém estudo recente demonstrou melhores resultados com uso de ranibizumabe intravítreo. Outras alternativas terapêuticas incluem o uso de glicocorticóides intravítreos como triancinolona e dexametasona (implante), mas com risco de efeitos locais como catarata e glaucoma e tratamento cirúrgico com vitrectomia. ⁽³⁾

4. RECOMENDAÇÃO QUANTO À UTILIZAÇÃO ANTICORPOS ANTI FATOR DE CRESCIMENTO DO ENDOTÉLIO VASCULAR (VEGF) NO TRATAMENTO DE DOENÇAS OCULARES CARACTERIZADAS POR NEOVASCULARIZAÇÃO.

4.1 Objetivo

Avaliar se há evidências que embasem a eficácia de anticorpos anti fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) no tratamento de doenças oculares caracterizadas por neovascularização, quando comparado a outros tratamentos farmacológicos e cirúrgico-intervencionistas.

4.2 Resultados

4.2.1 Avaliações em tecnologias em saúde e recomendações nacionais e internacionais

- NICE (NHS – Inglaterra): Ranibizumabe e pegaptanibe para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade, publicado em agosto de 2008. ⁽¹⁾
- CADTH (Canadá – Governo Federal): Manejo da degeneração macular relacionada à idade: Revisão sistemática e avaliação econômica; documento publicado em abril de 2008. ⁽²⁾

Avaliação NICE:

Foi realizada uma revisão sistemática que identificou 4 ensaios clínicos randomizados que avaliaram ranibizumabe (MARINA, ANCHOR, PIER, FOCUS) e 2 com pegaptanibe para o tratamento de degeneração macular relacionada à idade. Análise de custo-efetividade foi realizada para embasar a tomada de decisão. Concluem que ambos o pegaptanibe e ranibizumabe reduzem a perda de acuidade visual quando comparados à placebo e terapia fotodinâmica. Em relação a ganho em acuidade visual, consideram haver maior evidência de que ranibizumabe é mais efetivo que o pegaptanibe. O benefício do ranibizumabe é alcançado após 3 aplicações (após 3 meses de tratamento), atingindo um platô de efeito, sendo que a permanência do tratamento uma vez ao mês pode não ser necessária a todos os pacientes. Ressaltam que o benefício de ambas as drogas variam com o tipo de lesão do paciente, sendo que algumas lesões são mais responsivas. Consideram que no contexto do Reino Unido o tratamento com ranibizumabe é custo-efetivo se forem realizadas até 14 aplicações (14 meses de tratamento) e que o emprego do pegaptanib não é custo-efetivo para o seu sistema. ⁽¹⁾

Avaliação CADTH:

Foi realizada uma revisão sistemática com busca de ensaios clínicos randomizados que avaliassem o tratamento da degeneração macular relacionada à idade. Foram incluídos 12 estudos no total, entretanto, 3 ensaios clínicos que avaliaram o uso de bevacizumabe, comparado à terapia fotodinâmica, não puderam ser incluídos na meta-análise final devido limitações metodológicas. ⁽²⁾

Ranibizumab mostrou ser efetivo na melhora da acuidade visual (em termos de perda de menos de 15 letras ou ganho de 15 letras em escala específica - ETDRS) em relação ao basal do paciente e quando comparada à terapia fotodinâmica. Quando examinada as características das lesões, olhos tratados com ranibizumabe mostraram menor progressão do tamanho das lesões em relação à terapia fotodinâmica. O único estudo que comparou a terapia fotodinâmica com acetato de anecortave mostrou que ambas as terapêuticas falharam em melhorar a acuidade visual dos pacientes. Apesar de não serem disponíveis estudos com período longo de seguimento (maior do que 12 meses), a literatura disponível sugere que o ranibizumabe não provoque efeitos adversos sistêmicos importantes. Os eventos adversos locais após administração intra-ocular incluem aumento da pressão intra-ocular e formação de catarata, endoftalmite, hemorragia vítrea e descolamento de retina. ⁽²⁾

Com exceção dos ensaios clínicos que compararam ranibizumabe com terapia fotodinâmica, a revisão da literatura mostrou haver uma lacuna de estudos avaliando outros agentes anti-VEGF. Apesar de resultados mostrarem uma melhora efetiva da acuidade visual com bevacizumabe, estes são baseados em estudos pequenos e com metodologia limitada. Apesar de fazer generalizações dos resultados com ranibizumabe para bevacizumabe, estas não estão claras nas evidências disponíveis. ⁽²⁾

A avaliação conclui que, de modo geral, a terapia com agentes anti-VEGF é eficaz e superior em relação à terapia fotodinâmica. Consideram não estar claro, com base nas evidências disponíveis, se a terapia combinada (agente anti-VEGF +

fotodinâmica) é superior ou apenas igual à monoterapia, assim como, se há superioridade de um agente anti-VEGF em relação a outro.⁽²⁾

4.2.2 Resultados da busca da literatura: síntese dos estudos metodologicamente mais adequados

Estudos que avaliaram os anti-VEGF no tratamento de doenças oculares caracterizadas por formação de neovascularização

<i>Revisões Sistemáticas / Meta-análises</i>			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Andriolo, 2009 ⁽⁴⁾	<p>Revisão sistemática N= 9 ECR incluídos, total de 667 olhos avaliados População: 3 estudos de pacientes com edema macular diabético; 1 estudo de pacientes com edema macular não responsivos à terapia com fotocoagulação; 3 estudos de pacientes com degeneração macular relacionada à idade; 1 estudo de pacientes com neovascularização subfoveal coroidal; 3 estudos com retinopatia diabética proliferativa</p> <p>Intervenção: bevacizumabe intra-ocular vs:</p> <p>1- placebo 2- triancinolona (isolada ou em associação com bevacizumabe) 3- terapia fotodinâmica com verteporfina (isolada ou em associação com bevacizumabe) 4- fotocoagulação (focal, macular, panretinal)</p>	<p>Melhora da acuidade visual</p> <p>Proporção de pacientes sem perda de acuidade visual</p>	<p>Bevacizumabe isolado mostrou ser superior à terapia fotodinâmica (isolada ou em associação com triancinolona) na melhora da acuidade visual em pacientes com degeneração macular relacionada à idade isolada ou em associação com neovascularização subfoveal coroidal: RR = 0,49 (IC 95% 0,31 – 0,78)</p> <p>A terapia combinada de bevacizumabe com fotodinâmica mostrou ser superior a cada uma das terapias isoladas em pacientes com neovascularização coroidal: RR = 0,02 (IC 95% 0,0 - 0,36) / comparação com fotodinâmica isolada RR = 0,05 (IC 95% 0,01 – 0,33) / comparação com bevacizumabe isolado</p> <p>Não houve diferença na melhora da acuidade visual entre fotocoagulação e bevacizumabe em pacientes com edema macular diabético RR = 0,96 (IC95% 0,85 – 1,09) / RR referente à fotocoagulação</p> <p>Bevacizumabe não mostrou ser superior à triancinolona na melhora da acuidade visual em pacientes com edema macular diabético</p> <p>Bevacizumabe mostrou ser superior à placebo na melhora da acuidade visual em pacientes com edema macular diabético</p>
<p>Comentários: Revisão da literatura realizada até junho de 2008. Estudos incluídos: Ahmadiéh 2008; Bashurr 2007, Scott 2007; Hahn 2007; Lazic 2007; Paccola 2007, Soheillan 2007, Tonello 2008; Weigert 2008</p>			

Estudos que avaliaram os anti-VEGF no tratamento da Degeneração macular relacionada à idade

Revisões Sistemáticas / Meta-análises			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Vedula, 2008 Cochrane ⁽⁵⁾	<p>Meta-análise N= 5 ECR</p> <p>População: pacientes com degeneração macular relacionada com à idade</p> <p>Intervenção:</p> <p>Pegaptanibe vs placebo – 2 estudos</p> <p>Ranibizumabe vs placebo – 1 estudo</p> <p>Ranibizumabe vs terapia fotodinâmica com verteporfina – 1 estudo</p> <p>Ranibizumabe + terapia fotodinâmica vs terapia fotodinâmica isolada – 1 estudo</p>	<p>Perda de 15 ou mais letras na acuidade visual</p> <p>Ganho de 15 ou mais letras na acuidade visual</p> <p>Desenvolvimento de cegueira: acuidade visual inferior a 20/200</p>	<p>Menor número de pacientes tratados com pegaptanib tiveram perda ≥ 15 letras na acuidade visual em 1 ano (vs placebo): RR = 0,71 IC95% 0,61 – 0,84 Dose 0,3 mg – NNT = 6,7; 1 mg – NNT = 6,2; 3 mg – NNT = 14,3</p> <p>Menor número de pacientes tratados com pegaptanib desenvolveram cegueira em 1 ano de seguimento (vs placebo): RR = 0,69 IC95% 0,59 – 0,82</p> <p>Menor número de pacientes tratados com ranibizumabe tiveram perda ≥ 15 letras na acuidade visual em (vs placebo): RR = 0,14 IC95% 0,1 – 0,22 Dose 0,3 mg – NNT = 3,1 Dose 0,5 mg – NNT = 3,1</p> <p>Menor número de pacientes tratados com ranibizumabe desenvolveram cegueira em 1 ano de seguimento (vs placebo): RR = 0,28 IC95% 0,21 – 0,37</p> <p>Menor número de pacientes tratados com ranibizumabe tiveram perda ≥ 15 letras na acuidade visual em 1 ano de seguimento vs terapia fotodinâmica: RR = 0,13 IC95% 0,07 – 0,23 Dose 0,3 mg – NNT = 3,3 Dose 0,5 mg – NNT = 3,1</p> <p>Menor número de pacientes tratados com ranibizumabe desenvolveram cegueira em 1 ano de seguimento vs fotodinâmica: RR = 0,32 IC95% 0,24 – 0,42</p> <p>Quando comparado à terapia fotodinâmica isolada, menor número de pacientes tratados com terapia combinada (ranibizumabe + fotodinâmica) tiveram perda ≥ 15 letras na acuidade visual em 1 ano de seguimento: RR = 0,3 IC95% 0,15 – 0,60 / NNT = 4,35</p> <p>Maior número de pacientes tiveram ganho de 15 letras ou mais na acuidade visual em 1 ano com uso de ranibizumabe: vs placebo: RR = 5,81 IC95% 3,29-10,26 vs fotodinâmica: RR=6,79 IC95% 3,4-13,5</p> <p>Maior número de pacientes tiveram ganho ≥ 15 letras na acuidade visual em 1 ano com uso de terapia combinada (ranibizumabe + fotodinâmica) vs fotodinâmica isolada: RR = 4,44 IC95% 1,40 – 14,08</p>
<p>Comentários: revisão realizada até fevereiro de 2008. Foram excluídos da revisão estudos com bevacizumabe por possuírem importantes limitações metodológicas.</p>			

Ensaio Clínico Randomizado			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Subramaniam 2009 ⁽⁶⁾	ECR duplo cego N = 20 População: pacientes com degeneração macular relacionada à idade Intervenção: ranibizumabe (N=7) vs bevacizumabe (N=13) Seguimento: 6 meses	Melhora da acuidade visual em relação ao basal	Não houve diferença entre os grupos na melhora da acuidade visual em relação ao basal (P=0,26): Bevacizumabe: basal 31,6 letras vs 46,4 letras em 6 meses Ranibizumabe: basal 30,4 letras vs 37,4 letras em 6 meses
Brown, 2009 ANCHOR ⁽⁷⁾	ECR duplo cego N = 423 População: pacientes com neovascularização coroidal clássica secundária à degeneração macular relacionada à idade Intervenção: Terapia fotodinâmica com verteporfina (N=143) Ranibizumabe intravítreo 0,3 mg/ mensal (N=140) Ranibizumabe intravítreo 0,5 mg/ mensal (N=140) Seguimento: 2 anos	Melhora da acuidade visual: perda < 15 letras ou ganho ≥ 15 letras em relação ao basal	<p>Maior porcentagem de pacientes com melhora da acuidade visual nos pacientes tratados com ranibizumabe:</p> <p>Perda < 15 letras: 90% no grupo ranibizumabe 0,3 mg e 89,9% no grupo ranibizumabe 0,5 mg vs 65,7% no grupo de terapia fotodinâmica (P<0,0001)</p> <p>Ganho ≥ 15 letras: 34% no grupo ranibizumabe 0,3 mg e 41% no grupo ranibizumabe 0,5mg vs 6,3% no grupo de terapia fotodinâmica (P<0,0001)</p> <p>Acuidade visual melhorou de 8,1 letras no grupo ranibizumabe 0,3 mg e 10,7 letras no grupo ranibizumabe 0,5 mg vs um declínio médio de 9,8 letras no grupo com terapia fotodinâmica</p> <p>Em 2 anos um maior número de pacientes apresentava AV Snellen ≤ 20/200 no grupo da fotodinâmica (60,8%) do que nos grupos com ranibizumabe 0,3 mg (22,9%) e 0,5 mg (20%) P<0,0001</p> <p>Não houve diferença na ocorrência de eventos adversos graves nos 3 grupos</p>
Comentários: foi publicado no mesmo ano outra subanálise do estudo com seguimento de 2 anos, mostrando maiores índices de melhora na função relacionada à visão descrita pelos pacientes (escala NEI VFQ-25) que utilizaram ranibizumabe (Bressler 2009).			
Costagliola, 2010 ⁽⁸⁾	ECR N = 85 População: pacientes com neovascularização subfoveal coroidal secundária à degeneração macular relacionada à idade, virgens de tratamento Intervenção: Bevacizumabe intravítreo (grupo1) vs terapia combinada de bevacizumabe + terapia fotodinâmica com verteporfina (grupo 2) Seguimento: 12 meses	Número de aplicações do tratamento Melhora da acuidade visual	Houve diferença entre os grupos no número de aplicações de bevacizumabe (P=0,03): Olhos sem recorrência receberam em média 2,8 injeções de bevacizumabe no grupo 1 vs 1,4 no grupo 2 Olhos com recorrência receberam em média 3,2 injeções de bevacizumabe no grupo 1 e 2,2 no grupo 2 A melhora da acuidade visual foi semelhante entre os grupos

Estudos que avaliaram os anti-VEGF no tratamento de lesões neovasculares decorrentes de retinopatia ou maculopatia diabética

Revisões Sistemáticas / Meta-análises			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Parravano, 2009 Cochrane ⁽³⁾	Revisão sistemática N = 4 ECR (437 pacientes no total) População: pacientes com edema macular diabético; 3 estudo com pacientes refratários à terapia de fotocoagulação Intervenção: Pegaptabib (em 3 diferentes doses) vs placebo Bevacizumabe isolado vs bevacizumabe + triancinolona vs fotocoagulação Seguimento: 24 a 36 semanas	Alteração média da acuidade visual avaliada pela escala LogMAR	Apesar de haver uma tendência para melhora da acuidade visual com uso de anti-VEGF, as estimativas não atingiram significância estatística ou quando atingiram, a análise de sensibilidade mostrou potenciais vieses nos estudos
Comentários: estudos incluídos até abril de 2009. Estudos incluídos: Macugen 2005, Soheilian 2007, Paccola 2008, Ahmadieh 2008			
Ensaio Clínico Randomizado			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Elman, 2010 ⁽⁹⁾	ECR N = 691 pacientes (854 olhos) População: pacientes com edema macular diabético com perda de acuidade visual (20/32 a 20/320) Intervenção – 4 grupos: 1. Fotocoagulação + placebo intravítreo (n=293) 2. Ranibizumabe 0,5mg + fotocoagulação imediata - até 1 semana após procedimento (n=187) 3. Ranibizumabe 0,5mg + fotocoagulação tardia - até 24 semanas após procedimento (n=188) 4. Triancinolona 4 mg + fotocoagulação imediata (n=186) Seguimento = 1 ano	Melhora da acuidade visual: escore por letras	Melhora da acuidade visual em relação ao basal em 1 ano (mediana e intervalo interquartil de escore de letras): Grupo 1 = +5 (-2, +10) vs Grupo 2 = +10 (+3, +16) vs Grupo 3 = +9 (+5, +15) vs Grupo 4 = +4 (-3, +12) Em relação à terapia de fotocoagulação isolada, apenas os grupos com uso de ranibizumabe apresentaram superioridade na melhora da acuidade visual (diferença média entre escores de letras e IC 95%): Grupo 2 = +5,8 (+3,2 a +8,5) (p<0,001) Grupo 3 = + 6,0 (+3,4 a +8,6) (p<0,001) Grupo 4 = + 1,1 (-1,5 a +3,7) (p=0,31) Pacientes com uso ranibizumabe tiveram maior chance de melhora de ≥ 15 letras na acuidade visual em relação à fotocoagulação isolada: Grupo 2: RR = 2,09 (IC95% 1,35 – 3,22) Grupo 3: RR = 1,89 (IC95% 1,25 – 2,87) Grupo 4: RR = 1,43 (IC95% 0,90 – 2,29) Pacientes com uso ranibizumabe tiveram menor chance de piora de ≥ 15 letras na acuidade visual em relação à fotocoagulação isolada: Grupo 2: RR = 0,21 (IC95% 0,05 – 0,87) Grupo 3: RR = 0,28 (IC95% 0,08 – 0,97) Grupo 4: RR = 1,02 (IC95% 0,47 – 2,20)

Ensaio Clínico Randomizado			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Sohellian, 2009 ⁽¹⁰⁾	<p>ECR</p> <p>N = 129 pacientes (150 olhos)</p> <p>População: pacientes com edema macular diabético virgens de tratamento</p> <p>Intervenção:</p> <p>Bevacizumabe intravítreo 1,25mg (50 olhos) – Grupo 1</p> <p>Bevacizumabe 1,25 mg + triancinolona 2mg (50 olhos) – Grupo 2</p> <p>Fotocoagulação: laser focal ou modificado (50 olhos) – Grupo 3</p> <p>Seguimento: 36 semanas</p>	<p>Modificação da acuidade visual (AV):</p> <p>Registrada pela escala de ângulo mínimo de resolução (logMAR) e melhora > 2 linhas (Snellen)</p>	<p>Quando comparado ao basal, pacientes tratados com bevacizumabe tiveram melhora da acuidade visual em todas as visitas de seguimento até as 36 semanas</p> <p>AV média basal = 0,71 ± 0,28 vs 36 semanas = 0,50 ± 0,28 (P<0,001).</p> <p>Na terapia combinada (Grupo 2) houve melhora apenas em 6 e 12 semanas.</p> <p>AV média basal = 0,73 ± 0,28 vs 12 semanas = 0,60 ± 0,35 vs 36 semanas = 0,61 ± 0,40 (P=NS).</p> <p>No grupo da fotocoagulação não houve melhora da acuidade visual em nenhum momento do seguimento</p> <p>AV média basal = 0,55 ± 0,26 vs 36 semanas = 0,52 ± 0,37 (P=NS).</p> <p>Melhora > 2 linhas em 24 semanas: Grupo 1 = 31,4% vs Grupo 2 = 21,1 % vs Grupo 3 = 11,4% (P=0,014). Sem diferença estatística em 36 semanas: Grupo 1 = 37% vs Grupo 2 = 25 % vs Grupo 3 = 14,8% (P=0,164).</p>
<p>Comentários: o estudo descrito foi incluído na meta-análise da Cochrane e publicado novamente em 2009. Foi realizado placebo de fotocoagulação no grupo bevacizumabe isolado ou em combinação e injeção de placebo nos olhos tratados com fotocoagulação</p>			
Nguyen, 2009 READ-2 ⁽¹¹⁾	<p>ECR</p> <p>N = 126</p> <p>População: pacientes com edema macular diabético</p> <p>Intervenção:</p> <p>Ranibizumabe 0,5 mg basal, mês 1, 3 e 5 (Grupo 1, N=42)</p> <p>Fotocoagulação focal basal e mês 3 se necessário (Grupo 2, N=42)</p> <p>Terapia combinada – ranibizumabe + fotocoagulação basal e mês 3 (Grupo 3, N=42)</p> <p>Seguimento: 6 meses</p>	<p>Melhora da acuidade visual em relação ao basal</p>	<p>O ganho na acuidade visual foi maior no grupo 1 em relação ao grupo 2: +7,24 letras vs -0,43 letras respectivamente (P=0,01)</p> <p>Não houve diferença do grupo 3 (+3,8 letras) em relação aos grupos 1 e 2</p> <p>Maior número de pacientes no grupo 1 apresentaram melhora ≥ 3 linhas (22%) quando comparado com grupo 2 (0%) e grupo 3 (8%) P=0,002</p>

Ensaio Clínico Randomizado			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Ahmadieh, 2009 ⁽¹²⁾	<p>ECR</p> <p>N = 68 pacientes</p> <p>População: pacientes com retinopatia diabética proliferativa submetidos à vitrectomia</p> <p>Intervenção: bevacizumabe 1,25 mg intravítreo 1 semana antes do procedimento cirúrgico (N= 35) vs injeção de placebo (N=33)</p> <p>Seguimento: 1 mês</p>	<p>Hemorragia após vitrectomia precoce</p> <p>Mudanças na acuidade visual (logMAR)</p>	<p>A incidência de hemorragia (Grau 3) após procedimento foi menor no grupo tratado com bevacizumabe:</p> <p>1 semana: Bevacizumabe = 5,7% vs placebo = 15,2% (P=0,001)</p> <p>1 mês: Bevacizumabe = 0% vs placebo = 21,2% (P=0,001)</p> <p>A mudança da acuidade visual foi maior no grupo tratado com bevacizumabe: 1,88 logMAR basal e 0,94 logMAR em 1 mês vs 1,88 logMAR basal e 1,46 logMAR em 1 mês no grupo placebo (P=0,001)</p>
<p>Comentários: apenas 16 pacientes no grupo bevacizumabe e 18 no grupo controle completaram o protocolo do estudo (receberam a terapia e realizaram vitrectomia), houve 2 perdas de seguimento em cada grupo. As análises foram realizadas na intenção de tratar.</p>			
Modarres, 2009 ⁽¹³⁾	<p>ECR</p> <p>N = 40 pacientes</p> <p>População: pacientes com retinopatia diabética proliferativa submetidos à vitrectomia</p> <p>Intervenção: bevacizumabe 2,5 mg intravítreo 3-5 dias antes do procedimento cirúrgico (N= 22) vs não injeção (N=18)</p> <p>Seguimento: 7 meses ± 3,6</p>	<p>Melhora da acuidade visual aferida pela escala LogMAR</p> <p>Tempo cirúrgico</p> <p>Desenvolvimento de hemorragia vítrea após a cirurgia</p>	<p>Não houve diferença entre os grupos na acuidade visual após 3 meses de seguimento. Entretanto, após o final do seguimento, o grupo tratado com bevacizumab apresentou melhor acuidade visual do que o grupo não tratado (1,1 ± 0,4 e 1,4 ± 0,3 logMAR respectivamente, p=0,006)</p> <p>Menor tempo cirúrgico no grupo bezacizumabe (62 ± 57,3 minutos) em relação ao grupo controle (95 ± 36 minutos) (p=0,03)</p> <p>Nenhum paciente no grupo tratado com bevacizumabe apresentou hemorragia vítrea grave, enquanto 7 olhos apresentaram esta complicação no grupo controle (p=0,01)</p>
Cheema, 2009 ⁽¹⁴⁾	<p>ECR</p> <p>N = 68</p> <p>População: pacientes com retinopatia e maculopatia diabética submetidos à cirurgia de catarata</p> <p>Intervenção: Cirurgia de catarata padrão isolada – facoemulsificação com implante de lentes intra-oculares (N=33)</p> <p>Cirurgia + bevacizumabe 1,25 mg intravítreo ao final da cirurgia (N=35)</p> <p>Seguimento: 6 meses</p>	<p>Progressão da doença</p> <p>Acuidade visual: escala logMAR</p>	<p>A progressão da retinopatia ocorreu em 45,45% das pacientes tratadas apenas com cirurgia e em 11,42% nos pacientes com tratamento combinado (P=0,002)</p> <p>A progressão da maculopatia ocorreu em 51,51% das pacientes tratadas apenas com cirurgia e em 5,71 % nos pacientes com tratamento combinado (P=0,001)</p> <p>Não houve diferença na acuidade visual entre os grupos em 6 meses: média de 0,556 ± 0,482 logMAR no grupo apenas cirúrgico vs 0,574 ± 0,47 no grupo de terapia combinada (P=0,772)</p> <p>Dois olhos no grupo de cirurgia isolada e nenhum olho no grupo de terapia combinada desenvolveram glaucoma neovascular</p>

Estudos que avaliaram os anti-VEGF no tratamento de glaucoma neovascular

Ensaio Clínico Randomizado			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Yazdani, 2009 ⁽¹⁵⁾	<p>ECR</p> <p>N = 26</p> <p>População: pacientes com glaucoma neovascular</p> <p>Intervenção: bevacizumabe 2,5 mg 3 vezes/intervalo de 4 semanas (N=14) vs placebo (N=12)</p> <p>Seguimento: média de 5,9 meses ± 1,4</p>	<p>Pressão intra-ocular</p> <p>Neovascularização da íris</p> <p>Melhora da acuidade visual</p>	<p>O grupo tratado com bevacizumabe apresentou melhora da pressão intra-ocular: basal = 33,4 ± 14,5 mmHg vs mês 6 = 23,9 ± 18,7 (P=0,047)</p> <p>Não houve diferença na pressão intra-ocular no grupo placebo: basal = 32,3 ± 14 mmHg vs mês 6 = 32,2 ± 7,3 (P=0,92)</p> <p>Redução da neovascularização da íris no grupo bevacizumabe 166 ± 172 graus em 6 meses em relação ao basal vs 27 ± 85 graus no grupo placebo</p> <p>Ambos os grupos não apresentaram melhora na acuidade visual</p> <p>Bevacizumab: basal = 2,38 ± 0,59 logMAR vs mês 6 = 2,43 ± 0,81 logMAR (P=0,87)</p> <p>Placebo: basal = 2,15 ± 0,59 logMAR vs mês 6 = 2,43 ± 0,56 logMAR (P=0,12)</p>

Estudos que avaliaram os anti-VEGF no tratamento da neovascularização secundária à miopia patológica

Ensaio Clínico Randomizado			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Parodi, 2010 ⁽¹⁶⁾	<p>ECR</p> <p>N = 54</p> <p>População: pacientes com neovascularização justafoveal coroidal secundária à miopia patológica</p> <p>Intervenção: Fotocoagulação (N=17) Terapia fotodinâmica com verteporfina (N=18) bevacizumabe 1,25 mg intravitreo basal e aplicações subsequentes se recorrência (N=19)</p> <p>Seguimento: 24 meses</p>	<p>Melhora da acuidade visual</p>	<p>Piora da acuidade visual com terapia fotodinâmica: basal = 0,52 ± 0,24 logMAR vs mês 24 = 0,72 ± 0,25 logMAR (P=0,002)</p> <p>Estabilização da acuidade visual com fotocoagulação: basal = 0,45 ± 0,27 logMAR vs mês 24 = 0,56 ± 0,34 logMAR (P=NS)</p> <p>Melhora da acuidade visual com bevacizumab: basal = 0,6 ± 0,3 logMAR vs mês 24 = 0,42 ± 0,35 logMAR (P=0,006)</p> <p>Na comparação entre os grupos, pacientes tratados com bevacizumabe tiveram melhor resposta clínica (P<0,05)</p> <p>No final do seguimento maior número de pacientes aumentaram > 3 linhas na acuidade visual no grupo bevacizumabe (36%) vs 12% no grupo da fotocoagulação e 5,5% no grupo fotodinâmica (P<0,05)</p> <p>O número de aplicações média de bevacizumabe em 24 meses foi de 3,8 ± 2,5, sendo que apenas 4 paciente necessitaram de injeções adicionais durante o segundo ano de seguimento</p>

Ensaio Clínico Randomizado			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Gharbiya, 2010 ⁽¹⁷⁾	<p>ECR N = 32</p> <p>População: pacientes com neovascularização coroidal secundária à miopia patológica</p> <p>Intervenção: ranibizumabe 0,5 mg vs bevacizumabe 1,25 mg (injeção basal e após conforme necessidade)</p> <p>Seguimento: 6 meses</p>	<p>Melhora na acuidade visual (escala de ETDRS)</p> <p>Espessura central da fóvea avaliada</p>	<p>Ambos os grupos tiveram melhora na acuidade visual em relação ao basal, entretanto não houve diferença entre os grupos:</p> <p>Ranibizumabe: 26,44 ± 12,58 letras no basal e 43,75 ± 9,92 em 6 meses</p> <p>Bevacizumabe: 29,50 ± 12,98 letras no basal e 45,37 ± 9,95 em 6 meses</p> <p>Ambos os grupos tiveram melhora na espessura da fóvea em relação ao basal, entretanto não houve diferença entre os grupos:</p> <p>Ranibizumabe: 251 ± 64,81 µm no basal e 206 ± 52,19 em 6 meses</p> <p>Bevacizumabe: 237 ± 40,79 µm no basal e 185 ± 36,93 em 6 meses</p> <p>Não houve diferença no número de aplicações necessárias entre os grupos</p>

Comentários gerais: Foram identificados diversos estudos de série de casos não controlados que avaliaram o uso de terapia anti-VEGF em diferentes patologias oculares com neovascularização, entretanto estes estudos não foram descritos por possuírem menor poder metodológico em relação aos ensaios clínicos randomizados e meta-análises. Assim como não foram descritos estudos que compararam apenas diferentes doses do mesmo agente anti-VEGF.

5. BENEFÍCIOS ESPERADOS

5.1 Melhora da acuidade visual

Degeneração Macular Relacionada à Idade

Meta-análises e ensaios clínicos randomizados mostram que o uso de agentes anti-VEGF melhoram a acuidade visual do paciente em relação ao basal (ganho de ≥ 15 letras e menor taxa de perda ≥ 15 letras), sendo superiores à terapia fotodinâmica. O ranibizumabe foi a droga mais testada.

Parece haver superioridade do ranibizumabe e bevacizumabe em relação ao pegaptanibe, já que os primeiros apresentam maiores taxas de melhora da acuidade visual e com o último apenas estabilização visual. Em ensaio clínico pequeno não houve diferença entre ranibizumabe e bevacizumabe.

O uso combinado de ranibizumabe com terapia fotodinâmica mostrou ser superior à terapia fotodinâmica isolada. Entretanto, não há evidências que o uso da terapia combinada seja superior ao uso de agente anti-VEGF isolado.

Retinopatia ou maculopatia diabética

Ensaio clínico pequeno e com limitações metodológicas demonstram que o uso de agentes anti-VEGF isolados melhoram a acuidade visual, sendo superiores à terapia de fotocoagulação. Ensaio clínico recente mostra que a terapia combinada de ranibizumabe com fotocoagulação em pacientes com edema macular diabético é superior em relação à terapia de fotocoagulação isolada ou combinada com triancinolona tanto na estabilização da perda quanto na melhora da acuidade visual.

6. INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÃO

1. O emprego de agentes anti-VEGF intravítreo no tratamento de pacientes com degeneração macular relacionada com a idade melhora a acuidade visual, apresentando melhor eficácia em relação à terapia convencional com fotodinâmica. Há maior evidência para o emprego de ranibizumabe. A superioridade de um agente sobre outro foi testada apenas em ensaio clínico pequeno.

(Nível de Evidência A)

2. A superioridade de terapias combinadas de agentes anti-VEGF com fotodinâmica não está estabelecida em relação à terapia isolada com agentes anti-VEGF.

3. Nos pacientes com leões neovasculares relacionadas à retinopatia ou maculopatia diabética, a terapia com agentes anti-VEGF melhora a acuidade visual, entretanto estas conclusões são baseadas em estudos menores e com limitações metodológicas.

(Nível de Evidência B)

4. Em pacientes com edema macular diabético, o emprego de terapia combinada de ranibizumabe com fotocoagulação mostrou ser superior à fotocoagulação isolada na melhora da acuidade visual.

(Nível de Evidência B)

5. O emprego de agentes anti-VEGF vem sendo testado em outras patologias oculares caracterizadas por neovascularização como miopia patológica e glaucoma neovascular, assim como em terapia adjuvante em cirurgias de pacientes com retinopatia diabética (vitrectomia e cirurgia de catarata). Entretanto, existem apenas ensaios clínicos preliminares pequenos e séries de casos, não sendo preconizado seu uso nestes contextos.

Obs: o emprego intravítreo de agentes anti-VEGF não é isento de riscos, estando relacionado a efeitos adversos como hemorragia subconjuntival, descolamento vítreo posterior, sensação de corpo estranho e endoftalmite.

Referências:

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration. August 2008. www.nice.org.uk/TA155.
2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Management of neovascular age-related macular degeneration: systematic drug class review e economic evaluation. HTA Issue 110; April 2008.
3. Parravano M, Menchini F, Virgili G. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Sys ver.* 2009 Oct 7;(4):CD007419.
4. Andriolo RB, Puga ME, Belfort Júnior R, Atallah AN. Bevacizumab for ocular neovascular disease: a systematic review. *São Paulo Med J.* 2009;127(2):84-91
5. Vedula Satyanarayana S, Krystolik Magdalena. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic reviews.* In: The Cochrane Library, Issue 4, Art. No. CD005139.
6. Subramanian ML, Ness S, Abedi G, et al. Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: early results of a prospective double-masked, randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol.* 2009;148:875-82.
7. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology.* 2009;116:57-65.
8. Costagliola C, Romano MR, Rinaldi M, et al. Low fluence rate of photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmology.* 2010:180-4.
9. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus prompt Laser for Diabetic macular Edema. *Ophthalmology* 2010. Article in Press.
10. Soheilian M, Ramezani A, Bijanzadeh B. Intravitreal bevacizumab (avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Retina* 2007; 2007;27:1187-95.
11. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al. Primary end point (six month) results of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology.* 2009;116:2175-81.
12. Ahmadi H, Ramezani A, Shoeibi N, et al. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Graefes Arch for Clin & Exper Ophthalmology.* 2008;246:483-9.
13. Modarres M, Nazari H, Falavarjani KG, et al. Intravitreal injection of bevacizumab before vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19:848-52.
14. Cheema RA, Al-Mubarak MM, Amim YM, Cheema MA. Role of combined cataract surgery and intravitreal bevacizumab injection in preventing progression of diabetic retinopathy: prospective randomized study. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35:18-25.

15. Yazdani S, Henidi K, Pakravan M, et al. Intravitreal bevacizumab for neovascular glaucoma: a randomized controlled trial. *J Glaucoma* 2009;18:632-7.
16. Parodi MB, Lacono P, Papayannis A, Scheth S, Bandello F. Laser photocoagulation, photodynamic therapy, and intravitreal bevacizumab for the treatment of juxtafoveal choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:437-42.
17. Gharbiya M, Giustolisi R, Allievi F, et al. Choroidal neovascularization in pathologic myopia: intravitreal ranibizumab versus bevacizumab – a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol*. 2010;149:458-64.
18. Cunningham ET, Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, and anti-vascular endothelial growth factor, for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2005; 112:1747-57.
19. Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, et al. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). *British J Ophthalmology*. 2008; 92:76-80.
20. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009;116:1142-50.
21. Ahmadi H, Shoeibi N, Entezari M, Monshizadeh R. Intravitreal bevacizumab for prevention of early postvitrectomy hemorrhage in diabetic patients: a randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2009; 116:1943-8.
22. Bressler NM, Chang TS, Fine JT, et al. Improved vision-related function after ranibizumab vs photodynamic therapy: a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127:13-21.