



PROTOCOLO ASSISTENCIAL DE INJEÇÕES INTRAVÍTREAS DO HCPA: EDEMA MACULAR DIABÉTICO

HCPA'S PATIENT CARE PROTOCOL FOR INTRAVITREAL INJECTIONS: DIABETIC MACULAR EDEMA

Lúcio Falavigna¹ , Karla Scheid¹ , Daniel Lavinsky^{1,2} ,
Felipe Mallmann¹ 

RESUMO

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

Palavras-chave: *Injeções intravítreas; Anti-VEGF; Bevacizumabe; Edema macular diabético; Retinopatia diabética*

ABSTRACT

Diabetic macular edema is one of the leading causes of visual impairment worldwide and the most common indication for intravitreal injections at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Treatment with intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor drugs, including bevacizumab, has revolutionized patient outcome at the expense of multiple monthly injections. As in other hospitals, discrepancies in health team conduct and logistical difficulties compromise treatment effectiveness. Therefore, we developed a literature-based treatment protocol for diabetic macular edema, in which we established criteria for patient inclusion and exclusion, treatment regimen, and patient follow-up. We expect the treatment protocol to optimize patient care effectiveness in diabetic macular edema.

Keywords: *Intravitreal injections; Anti-VEGF; Bevacizumab; Diabetic macular edema; Diabetic retinopathy*

INTRODUÇÃO

O edema macular diabético (EMD) é um espessamento da região central da retina (mácula), sendo a principal causa de dificuldade visual em pacientes com diabetes mellitus (DM)^{1,2}. O EMD acomete cerca de 8,4-11,1% dos pacientes com DM². Caso não acometa o centro da mácula (fóvea), pode ser assintomático. Entretanto, com a progressão do espessamento para a região foveal, há piora da visão central e comprometimento significativo das atividades diárias. O diagnóstico pode ser realizado através do exame fundoscópico, ao observar-se espessamento da retina neurosensorial, comumente associado com microaneurismas, exsudatos duros e hemorragias intrarretinianas. Exames complementares como a tomografia de coerência

Clin Biomed Res. 2022;42(2):165-175

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

2 Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Felipe Mallmann
felipemallmann@hcpa.edu.br
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Rio Grande do Sul, Brasil.

óptica (OCT: *Optical Coherence Tomography*) podem confirmar o diagnóstico e servir de parâmetro para a resposta terapêutica³.

Inúmeros fatores inflamatórios e angiogênicos desencadeados pelo dano hiperglicêmico estão envolvidos no desenvolvimento do EMD. Contudo, o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF: *Vascular Endothelium Growth Factor*) tem papel central na fisiopatogenia da doença, estimulando a permeabilidade vascular com consequente extravasamento do conteúdo hemático para retina. A presença de fluido e fatores inflamatórios na retina neurosensorial comprometem a transmissão de sinal e geram dano progressivo com perda celular, remodelamento e atrofia da unidade neurovascular³⁻⁶. O prognóstico visual em paciente não tratados é ruim. No estudo *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), os pacientes com edema macular clinicamente significativo (EMCS) de envolvimento central, 33% apresentaram perda visual moderada (15 ou mais letras) ao longo de 3 anos⁷. O controle metabólico é fundamental para a prevenção do desenvolvimento do EMD e a redução dos índices glicêmicos diminui de forma significativa o risco de EMD, tendo efeitos benéficos persistentes, mesmo anos após o período de controle metabólico^{8,9}.

O tratamento do EMD modificou-se drasticamente após 2005, quando os resultados de estudos clínicos randomizados (ECRs) demonstraram eficácia superior dos agentes que bloqueiam a ação do VEGF (ranibizumabe – RAZ, bevacizumabe – BEZ e aflibercepte – AFC) em relação ao LASER¹⁰⁻¹³. Atualmente, estes medicamentos constituem a primeira linha de tratamento do EMD e diversos estudos demonstraram que os anti-VEGF são capazes de reduzir o espessamento da retina central e melhorar em mais de 15 letras a visão em pelo menos 50% dos pacientes ao longo de 2 anos. Em virtude da sua melhor custo-efetividade, utilizou-se o BEZ, como o agente de escolha para o manejo do EMD no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)¹⁴. Entretanto, como outros anti-VEGF, cerca de 30% dos casos podem ser refratários ao tratamento, sendo necessário o uso de corticosteróides intravítreos, de fototerapia a laser ou vitrectomia para o controle da doença¹⁴. Além disso, os ótimos resultados obtidos nos ECRs, muitas vezes não foram replicados em estudos de vida real (EVR)¹⁵. A conclusão para esta discrepância é de que muitos centros não conseguiram manter o mesmo **número de aplicações**, regime de tratamento e seguimento utilizados nos protocolos de pesquisa¹⁵.

No HCPA, observou-se um acompanhamento irregular dos pacientes, um maior espaçamento entre as consultas e uma média de injeções abaixo do esperado nos ECRs. Os motivos são diversos, desde dificuldades logísticas institucionais, sociais e até uma falta de

uniformidade de manejo terapêutico por parte da equipe assistente. Isto acaba comprometendo a efetividade do tratamento e, consequentemente, o prognóstico visual dos pacientes. Portanto, o desenvolvimento de condutas baseadas em evidências científicas pode contribuir para que dúvidas sobre o manejo do EMD sejam respondidas, haja maior uniformidade no controle da doença e efetividade do tratamento. Assim, o objetivo deste trabalho é elaborar um protocolo terapêutico do EMD embasado na literatura com a finalidade de uniformizar, otimizar e melhorar a assistência ao paciente.

MÉTODOS

Realizou-se uma busca na literatura através do site pubmed utilizando os termos: “*bevacizumab and diabetic macular edema*” dia 12/06/2020, restringindo para metanálises, línguas inglesa, espanhola e portuguesa. Foram incluídos pelo menos três estudos para embasar as respostas de cada uma das seguintes questões: 1) critérios de inclusão; 2) critérios de exclusão; 3) regimes de tratamento; 4) monitoramento e classificação da resposta ao tratamento; 5) critérios de indicação de tratamento; 6) critérios de troca de terapêutica; 7) critérios para indicação de LASER de resgate; 8) critérios de interrupção do tratamento. A partir das metanálises, foram selecionados apenas ECRs com, pelo menos, um ano de seguimento. Questões não respondidas pelos ECRs incluídos foram pesquisadas em diretrizes de sociedade, órgãos governamentais ou artigos de interesse sobre o tema. A tomada de decisão foi realizada pelos autores, após a avaliação das metanálises disponíveis, tomando como base os protocolos de tratamento dos ECRs.

RESULTADOS

O resultado da busca identificou 84 referências, das quais, foram selecionados 18 estudos. A partir das 3 metanálises mais recentes³⁻⁵, identificou-se ECRs com BEZ para a elaboração deste protocolo de tratamento, incluindo 4 estudos: Michaelides et al.¹⁶, Ekinci et al.¹⁷, Nepomuceno et al.¹⁸, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net)¹⁹.

No estudo de Michaelides et al.¹⁶, o BEZ foi comparado com LASER. Ekinci et al.¹⁷ e Nepomuceno et al.¹⁸ compararam o BEZ ao RAZ, enquanto que no Protocolo T do grupo DRCR.net¹⁹ os três anti-VEGF (AFC/BEZ/RAZ) foram avaliados entre si. O desfecho primário mais utilizado para avaliar a resposta ao tratamento foi a modificação, em 1 ano, da acuidade visual (AV) na tabela ETDRS. Desfechos secundários incluíram a melhora ou piora de $\geq 10/15/30$ letras^{16,20}, modificações na OCT¹⁶⁻¹⁹ e

ocorrência de complicações^{18,20}. O BEZ apresentou eficácia superior ao laser e equivalência funcional e anatômica ao RAZ^{16,18,19}. No protocolo T, o BEZ foi inferior ao AFC no grupo de pacientes que se apresentavam com AV < 20/50, sendo observado um ganho médio de 11,8 letras versus 18,9 letras em 1 ano, respectivamente²⁰. O BEZ não esteve associado com maior risco de eventos adversos oculares ou sistêmicos significativos em relação ao laser e aos outros anti-VEGFs⁴⁻⁶. Por apresentar um custo unitário significativamente menor que seus pares (RAZ e AFC), o BEZ é o medicamento com melhor custo-efetividade para o tratamento do EMD atualmente²¹.

Critérios de inclusão

Todos os estudos incluíram pacientes com idade ≥ 18 anos e diagnóstico de edema macular de etiologia diabética (EMD). O EMD deveria envolver o centro da fóvea e estar associado com aumento de espessura e perda de visual (Tabela 1). No estudo de Michaelides et al.¹⁶, a medida do subcampo central ≥ 270 um na OCT *time domain* foi utilizada como critério de aumento

de espessura. Nepomuceno et al.¹⁸ utilizaram medida de 300 um no OCT *spectral domain* e o grupo DRRCR.net¹⁹ o limiar foi de ≥ 250 um no OCT *time domain* ou equivalente no OCT *spectral domain*. O OCT *time domain* raramente é utilizado atualmente, informando medidas da espessura central menores que o OCT *spectral domain*. Além disso, as medidas normais podem variar entre os equipamentos, admitindo-se de maneira geral que medidas acima de 300 são indicativas de aumento de espessura no aparelho Cirrus (Zeiss), utilizado no HCPA. Portanto, foram seguidos os seguintes critérios de indicação:

- **Indicação precisa:** olhos de pacientes com perda de visão (MAVC entre 20/40-20/400) atribuídas ao EMD com presença de fluido no centro da fóvea (OCT > 300 um no 1 mm central) (Figura 1).
- **Indicações condicionais: a) olhos com MAVC pior que 20/400:** serão incluídos somente OLHOS ÚNICOS funcionais que apresentem EMD, envolvendo o centro da fóvea (Figura 2). Ou seja, naqueles pacientes que apresentarem com cegueira irreversível no olho contralateral.

Tabela 1: Características, desfechos, critérios de inclusão e de exclusão dos grupos tratados com bevacizumabe em estudos randomizados.

Estudos	BOLT ¹⁶	Ekinci et al. ¹⁷	Nepomuceno et al. ¹⁸	DRRCR.net ¹⁹
Ano, Local	2012, Reino Unido	2014, Turquia	2013, Brasil	2015, EUA
n	80	100	63	660
Randomização	1 BEZ:1 Laser	1 BEZ:1 RAZ	1 BEV:1 RAZ	1AFC:1RAZ:1BEZ
Protocolo	Fixo – PRN	Fixo – PRN	Fixo – PRN	Fixo – PRN
Seguimento (desfecho principal)	24 meses	12 meses	12 meses	12 meses
Ganho de letras de visão com BEZ	8,6 +/- 9,1	8	11,5 +/- 1	9,7
Ganho ≥ 15 letras com BEZ	32%		39%	41%
Redução da espessura na OCT	-146 +/- 171	-141	-126 +/- 125	-101 +/- 121 um
OCT < 250 um				36%
Número de injeções em 1 ano	13	5,1 +/- 0,74	9,84	10
Critérios de inclusão				
Idade ≥ 18 anos e portador de DM	x			x
EMD com envolvimento central	x	x	x	x
TD – OCT com espessura no subcampo central ≥ 250 um ou equivalente no SD-OCT		x	x	x
TD – OCT com espessura no subcampo central ≥ 270 um	x			
Acuidade Visual	20/40-20/320		20/40-20/800	20/32-20/320
Tratamento com laser > de 3 meses	x		x	
Critérios de exclusão				
EM secundário à cirurgia ocular	x			x
EM secundário a anormalidades na interface vítreoretiniana	x		x	x
Baixa probabilidade de melhora da visão (atrofia foveal, ED subfoveais densos)	x	x	x	x

Continua

Tabela 1: Continuação

Estudos	BOLT ¹⁶	Ekinci et al. ¹⁷	Nepomuceno et al. ¹⁸	DRCR.net ¹⁹
Outra doença ocular que poderia afetar o resultado terapêutico	x	x	x	x
Catarata significativa com probabilidade de causar piora ≥ 3 linhas de visão	x			x
Qualquer tratamento para EMD nos últimos 4 meses ou anti-VEGF nos últimos 12 meses				x
Qualquer tratamento para EMD nos últimos 3 meses	x			
Laser ou cirurgia intraocular nos últimos 6 meses		x		
Afacia	x			x
Retinopatia diabético proliferativa de alto risco	x		x	

BEZ: Bevacizumabe; TCN: Triancinolona; RAZ: Ranibizumabe; AFC: Aflibercepte; AV: Acuidade visual; OCT: Tomografia de coerência óptica; TD-OCT: Tomografia de coerência óptica time domain; SD-OCT: Tomografia de coerência óptica spectral domain; EMD: Edema macular diabético; EM: Edema macular; PRN: *Pro re nata*; ED: Exsudatos duros; VEGF: *Vascular endothelial growth factor*.

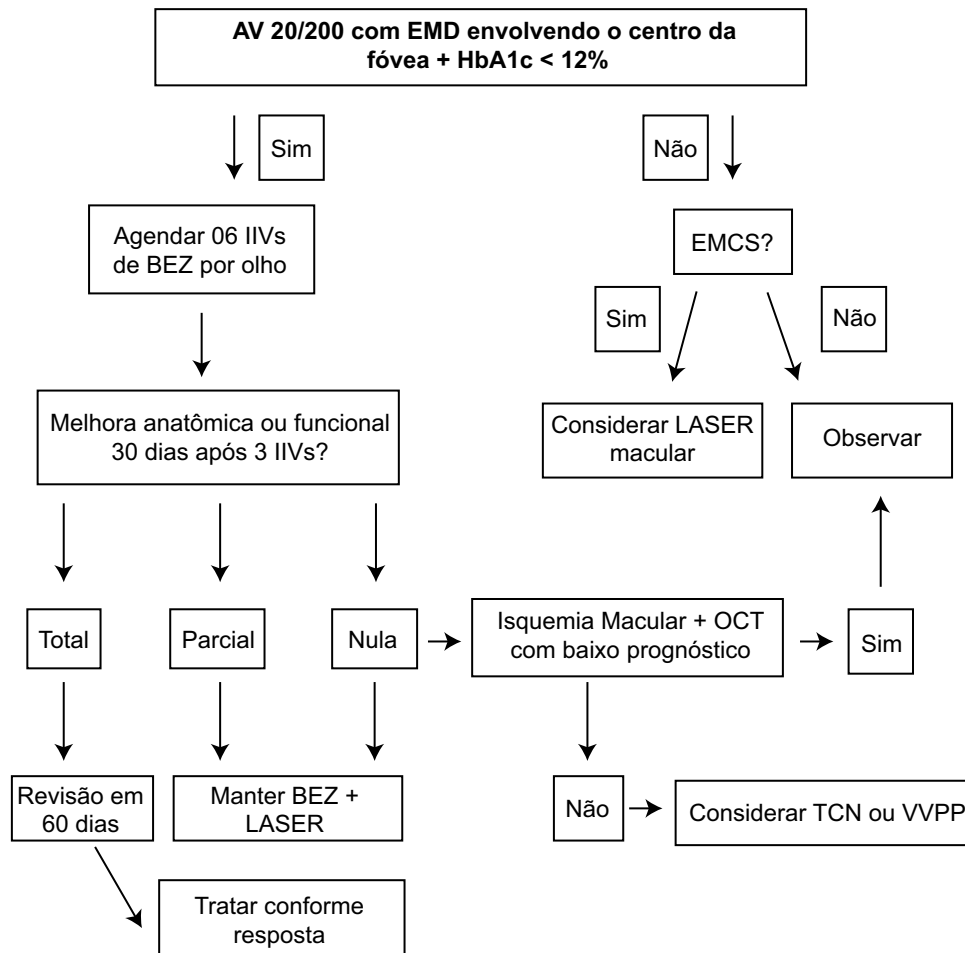


Figura 1: Tratamento padrão para edema macular diabético dos pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Resposta total: AV de 20/20 e resolução do edema macular; Resposta parcial: Melhora de 5 ou mais letras e/ou redução de pelo menos 10% da espessura macular central; Resposta nula: Melhora de menos de 5 letras e redução de menos de 10% da espessura macular central.

AV: Acuidade visual; EMD: Edema macular diabético; HbA1c: hemoglobina glicada; IIV: injeção intravítrea; BEZ: Bevacizumabe; EMCS: Edema macular clinicamente significativo; OCT: Tomografia de coerência óptica; TCN: Acetato de triancinolona intravítrea; VVPP: Vitrectomia posterior via pars plana.

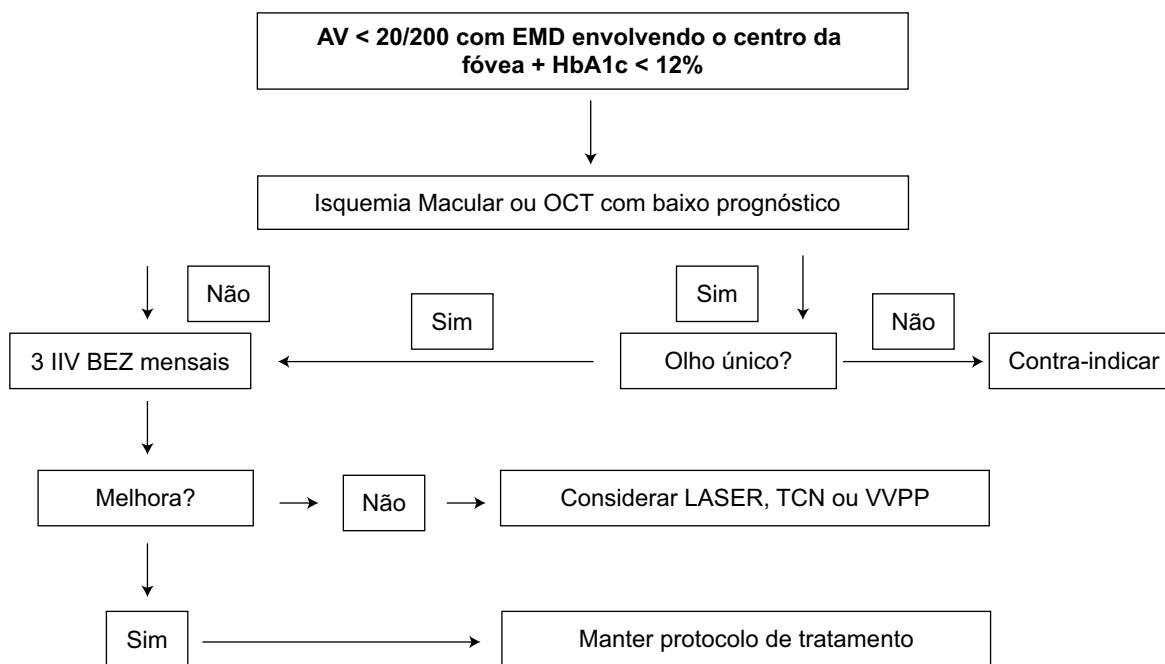


Figura 2: Tratamento para edema macular diabético em paciente com visão abaixo de 20/200.

Considera-se melhora o aumento de 5 ou mais letras de acuidade visual e redução de pelo menos 10% da espessura macular central.

AV: Acuidade visual; EMD: Edema macular diabético; HbA1c: hemoglobina glicada; IIV: injeção intravítrea; BEZ: Bevacizumabe; OCT: Tomografia de coerência óptica; TCN: Acetato de triancinolona intravítrea; VVPP: Vitrectomia posterior via pars plana.

Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão oculares, basearam-se na MAVC e na presença de achados anatômicos sugestivos de mau prognóstico como: fibrose, placa de exsudatos no centro da fovea e presença de isquemia macular significativa. Não tem-se dados de ECR orientando a conduta em olhos apresentando MAVC $\leq 20/800$. No presente protocolo, estes casos terão uma avaliação prognóstica [baseada na OCT e/ou angiografia fluoresceínica (AGF)] e individual (MAVC do outro olho, condições de seguimento, etc.) para a tomada de decisão, conforme descrito em “Indicações condicionais”.

No estudo ETDRS report 11, as características avaliadas na AGF para melhor definição e graduação da maculopatia isquêmica incluem: o tamanho da zona avascular foveal (ZAF), a regularidade do seu contorno e os focos de não perfusão capilar na região macular central. Acredita-se que o aumento da ZAF, a desorganização do seu contorno e focos extensos de não perfusão capilar são associados com pior prognóstico visual²².

Na OCT, desorganização da retina neurosensorial, evidenciada por uma perda de diferenciação das camadas internas no milímetro central, a irregularidade e descontinuidade da elipsoide e membrana limitante externa (linhas representativas da integridade dos

fotorreceptores), bem como a presença de placa de exsudatos duros e fibrose subretiniana foveolar são sinais de mau prognóstico^{23,24}.

Nos ECR avaliados, o descontrole metabólico foi considerado como critério de exclusão¹⁶⁻¹⁹. A medida da hemoglobina glicada é parâmetro mais objetivo associado com o controle glicêmico e, assim como outros autores, o presente estudo considerou uma HbA1c acima de 12% como um critério de exclusão para o início da terapia intravítrea¹⁵⁻¹⁸. Mau controle da pressão arterial sistêmica (PAS) (> 180/110 mmHg), insuficiência renal necessitando de diálise e evento cardiovascular recente (IAM, AVC) também foram considerados para exclusão destes pacientes nos estudos¹⁵⁻¹⁸. Portanto, estes parâmetros oculares e sistêmicos serão considerados no momento da inclusão no nosso protocolo.

Regime de tratamento

O regime de tratamento variou entre os ECRs (Tabela 2). No estudo de Michaelides et al.¹⁶, o tratamento foi realizado a cada 6 semanas, incluindo 3 doses de carregamento (indução), seguindo de aplicações até haver estabilidade da doença em 3 visitas consecutivas (espessura macular até 20 μ m da medida mais fina na OCT *time-domain*). Nepomuceno et al.¹⁸ realizaram injeções mensais até obter uma espessura central igual

ou menor do que 275 um na OCT *spectral-domain*. No protocolo T, os pacientes foram tratados a cada 4 semanas até atingir uma MAVC $\geq 20/20$ com OCT abaixo do limiar de tratamento e caso não houvesse melhora ou piora após 2 injeções consecutivas¹⁹. Como existe uma grande dificuldade logística no HCPA e,

dificilmente, os grupos em estudos receberam menos de 6 aplicações em sequência, optou-se por seguir o regime semelhante ao Protocolo T com fase de indução (carregamento) de 3 aplicações mensais, seguida de uma fase de manutenção onde o tratamento será flexibilizado, conforme abaixo (Tabela 2).

Tabela 2: Características dos protocolos de tratamento dos estudos randomizados¹⁶⁻¹⁹.

Estudos	BOLT	Ekinci	Nepomuceno	DRCR.net
Protocolo de tratamento dos regimes flexíveis (PRN e TREX)				
Fase de indução	6/6 sem	4/4 sem	4/4 sem	4/4 sem
Posologia inicial	3 injeções	3 injeções	3 injeções	3-6 injeções
Posologia na fase de manutenção	6/6 sem	4/4 sem	4/4	4/4 sem
Avaliação clínica	6/6 sem	Mensal	Mensal	Mensal
Indicação de manter tratamento na fase de manutenção ou de reiniciar tratamento				
EMC $\geq 10\%$ em relação às últimas 2 avaliações e/ou piora de 5 letras de AV				x
Melhora ($< 10\%$ na EMC e/ou > 5 ou mais letras de AV) em relação às 2 últimas avaliações				x
Ausência de estabilidade na EMC (variando $\pm 20\mu\text{m}$ em relação ao menor registro) em 3 consultas consecutivas	x			
EMC $\geq 275\mu\text{m}$ e/ou sem estabilidade da AV (variação de 2-3 letras)		x		
EMC $> 275\mu\text{m}$			x	
Laser de resgate				
Pacientes tratados (%)			3%	56%
Iniciado após 24 semanas se EMD persistente				x
Iniciado após 3 injeções caso ausência de resposta, a critério do oftalmologista			x	
Interrupção do tratamento				
AV $> 20/20$ + EMC $< 250\mu\text{m}$				x
Estabilização (variação de até 5 letras de AV e 10% de EMC) após 2 injeções consecutivas				x
Piora da visão ≥ 5 letras ou aumento de EMC $> 10\%$ após 2 injeções consecutivas				x
EMC dentro de uma variação de $20\mu\text{m}$ da menor espessura registrada em 3 consultas consecutivas	x			
EMC $< 275\mu\text{m}$ e acuidade visual estável		x		
EMC $< 275\mu\text{m}$			x	

AV: Acuidade visual; PRN: *Pro re nata*; TREX: *Treat and extended*; EMC: Espessura macular central; EMD: Edema macular diabético.

Fase de indução

6 IIVs de BEZ com intervalo mensal (preferencialmente de 4/4 semanas).

Fase de manutenção

Inicia-se após o carregamento com 3 aplicações mensais de BEZ. No mês 4 e 7, os pacientes serão classificados como respondedores ao BEZ ou não (ver "Monitoramento e classificação da resposta ao tratamento"). Nos olhos não respondedores, a medicação poderá ser trocada para triancinolona, por outro agente anti-VEGF ou indicada vitrectomia (ver "Critérios para troca terapêutica"). Naqueles respondedores (totais ou parciais), o BEZ será mantido ou indicado caso haja

reativação da doença. No mês 4, os respondedores parciais poderão ter indicação de LASER adjuvante (ver "Critérios para troca terapêutica").

Monitoramento e classificação da resposta ao tratamento

Monitoramento da resposta

Na maioria dos ECRs, a resposta ao tratamento foi avaliada funcionalmente através da modificação da MAVC e anatomicamente pela OCT¹⁶⁻¹⁹. Os critérios de resposta funcional, normalmente foram expressos pelo ganho, manutenção ou perda de 15 letras de visão ou pela diferença entre o número de letras do seguimento/desfecho em relação à avaliação

basal¹⁶⁻¹⁹. Os critérios da avaliação anatômica normalmente contemplaram a presença de fluido na OCT e a espessura central da fóvea¹⁶⁻¹⁹. Em virtude de motivos logísticos, econômicos, sociais e individuais, o acompanhamento mensal, realizado nos protocolos de pesquisa, é inviável de se manter por longo prazo na vida real.

Portanto, durante a fase de indução com tratamento fixo, realizou-se um monitoramento a cada 12 semanas (3 avaliações: basal, mês 4 e mês 7). Durante a fase de manutenção, será realizada a avaliação 4 semanas após a última IIV, podendo espaçar para até 8 semanas ao longo do primeiro ano de tratamento (Tabela 2). Após este período, o monitoramento será particularizado, conforme a resposta terapêutica.

Classificação da resposta

Baseando-se nos critérios estabelecidos pelos estudos randomizados controlados do grupo¹⁹, foram estabelecidos os seguintes desfechos para acompanhar a resposta ao tratamento e definir os passos seguintes do nosso fluxograma:

- **Resposta completa:** Respostas anatômica e funcional completas, com resolução do edema macular e melhora da acuidade visual para 20/20. Ao OCT, espessura macular central < 300 µm e ausência de líquido intrarretiniano e subretiniano. Pode-se considerar adequada uma visão pior que 20/20 caso haja outra alteração ocular que justifique, como por exemplo a presença de catarata.
- **Resposta parcial:** Respostas anatômica e/ou funcional parciais. Há persistência de espessamento da região macular central, porém com redução maior ou igual a 10% em relação à medida anterior ao tratamento e/ou melhora na MAVC de pelo menos 1 linha de visão na tabela Snellen, sem atingir visão de 20/20.
- **Resposta nula:** Ausência de resposta à intervenção. Não houve melhora de pelo menos 1 linha de visão (MAVC) e a redução na espessura macular central foi menor do que 10%.

Indicação de tratamento

Nos estudos de Michaelides et al.¹⁶ e de Nepomuceno et al.¹⁸, o tratamento era indicado caso houvesse ≥ 270 µm no subcampo central. A piora visual ou o aumento de espessura no subcampo central (OCT) foi utilizado como critério de reiniciar o tratamento no Protocolo T¹⁹. Portanto, o tratamento será reiniciado na fase de manutenção, caso:

- Piora da visão (pelo menos 1 linha) atribuído ao EMD
- Aumento da espessura na OCT (subcampo central) atribuído ao EMD

Critério de troca terapêutica

Não há um consenso claro na literatura quanto aos critérios para troca do tratamento, porém há estudos sugerindo situações em que a troca parece ser benéfica, conforme abaixo:

Corticoides

Evidências sugerem que as situações a seguir são favoráveis à troca do tratamento para corticosteroides intravítreos em detrimento da persistência com injeções de anti-VEGF^{14,25,26}.

- Edema macular crônico
- Edema macular com líquido subretiniano e/ou pontos hiperrefletivos intrarretinianos
- Pacientes vitrectomizados
- Pacientes pseudofácicos
- Resposta nula ou parcial após 3-6 injeções mensais de anti-VEGF

No protocolo sugerido pelo presente estudo, optou-se por avaliar a troca para acetato de triancinolona intravítrea após a terceira e após a sexta injeção de anti-VEGF, levando em consideração a resposta apresentada pelo paciente até aquele momento e as características listadas acima na tomada de decisão.

Vitrectomia posterior

O racional teórico embasando a realização de vitrectomia posterior para o tratamento do edema macular diabético é a melhora da oxigenação retiniana e redução dos níveis de mediadores inflamatórios no segmento posterior após remoção do vítreo, assim como redução de trações maculares nos casos em que estão presentes. Estudos, porém, não demonstraram benefício funcional significativo a longo prazo dessa intervenção nos casos em que não há tração macular associada^{27,28}.

Tendo em vista o caráter mais invasivo dessa intervenção, com perfil de riscos mais elevado que as alternativas, optamos por indicar vitrectomia posterior como recurso terapêutico apenas após falha dos demais tratamentos e na presença de tração vitreomacular e/ou membrana epirretiniana evidenciada pelo OCT. Exceção a essa regra são casos em que a tração apresenta-se de forma clara como principal componente patológico ao edema macular diabético, quando então a cirurgia pode ser indicada de forma mais precoce.

Troca para outra classe de anti-VEGF

No HCPA, o anti-VEGF BEZ está disponível para o tratamento das patologias vítreo retinianas. Diversos estudos compararam a eficácia desse medicamento com os demais anti-VEGF disponíveis no mercado (AFC e RAZ) para o manejo do edema macular diabético, demonstrando uma tendência à

superioridade do AFC em relação aos demais após 1 ano de tratamento. O protocolo T demonstrou eficácia superior do AFC em relação ao BEZ nos desfechos funcionais após 2 anos de tratamento no subgrupo de pacientes com MAVC de 20/50 ou pior no *baseline* e melhores desfechos anatômicos de forma geral. Não há evidência de qualidade para guiar a decisão de troca precoce do BEZ para outro anti-VEGF no caso de resposta insatisfatória após 3 ou 6 injeções intravítreas. Alguns estudos com número pequeno de pacientes ou com avaliação retrospectiva sugerem haver benefício na troca precoce para AFC. Tendo em vista a dificuldade na obtenção do AFC no nosso contexto de sistema de saúde público, juntamente com a ausência de evidências fortes demonstrando benefício dessa medida, optamos por não adotar essa conduta de forma rotineira em nosso serviço^{6,11,29,30}.

Critério para LASER de resgate

Baseado nos resultados dos estudos realizados pelo grupo DRRCR.net e pelo estudo ETDRS, optamos por considerar LASER macular de forma sistemática nos seguintes contextos^{11,31}:

- Persistência de edema macular após 6 injeções mensais de anti-VEGF
- Edema macular clinicamente significativo com acuidade visual melhor que 20/40

Situações menos frequentes, como pacientes não respondedores a múltiplas modalidades terapêuticas (corticoterapia, anti-VEGF, vitrectomia), edema macular crônico com sinais de baixo prognóstico e baixa acuidade visual, presença de contraindicação ocular ou sistêmica para o uso de corticoide e/ou anti-VEGF intravítreos serão avaliados de forma individualizada. O tratamento com laser é precedido por avaliação angiográfica e com OCT e é aplicado nas áreas de vazamento do contraste utilizando-se parâmetros de fotocoagulação macular (spot 50-100 micra, duração 50 ms e potência para obter marcas leves), respeitando 500 micra do centro da fóvea e a região peripapilar. Decidiu-se por associar tratamento com fotoestimulação macular principalmente nos casos com edema envolvendo o centro da fóvea, maiores detalhes quanto às características dessa modalidade de tratamento em Lavinsky et al.³². De forma geral, o laser macular é considerado com uma terapia adjuvante no tratamento do edema macular diabético e pode ser repetido a cada 4 meses caso hajam áreas passíveis de tratamento.

Critério para interrupção do tratamento

Baseado nos estudos realizados pelo grupo DRRCR.net e com algumas adaptações pertinentes à realidade do serviço desenvolvido no HCPA, optou-se por interromper o tratamento nos seguintes contextos:

- Resposta completa (conforme ítem 4.2.1)
- Resposta parcial após 6 injeções mensais de anti-VEGF, porém sem resposta anatômica e funcional adicional em relação às duas últimas injeções. Nesses casos é considerado tratamento adicional com laser macular, corticoide intravítreo e/ou vitrectomia posterior no caso de tração macular. Caso persista sem resposta o paciente é apenas observado e reiniciado tratamento no caso de piora.
- Olho único com edema macular apresentando sinais de baixo prognóstico (acuidade visual pior que 20/200, aumento e irregularidade da ZAF, DRIL, descontinuidade da elipsoide e membrana limitante externa, afinamento retiniano) e sem resposta após 3 injeções intravítreas de anti-VEGF. Nesses casos, pode ser realizada uma tentativa adicional com corticoide intravítreo e/ou vitrectomia posterior antes de interromper o tratamento.

DISCUSSÃO

Um dos fatores que motivou a revisão da conduta atual foi a observação de que nossos pacientes recebem em média três injeções para tratamento do EMD no primeiro ano, bem abaixo dos números descritos nos principais estudos, em torno de dez no primeiro ano^{10,11}. Em virtude dos recursos limitados para a realização de injeções intravítreas no HCPA, acredita-se que um número menor de pacientes será tratado com o protocolo proposto, porém de forma adequada.

Atualmente, um grande número de pacientes é tratado com subdoses e, portanto, apresentando respostas funcionais insuficientes. A conduta até então consistia em realizar uma dose de ataque com três injeções intravítreas de anti-VEGF e a continuidade do tratamento avaliada a partir da resposta inicial. Avaliações post hoc dos principais trials com anti-VEGF para o EMD demonstraram que até 33% dos pacientes que persistiram com EMD após três injeções mensais de anti-VEGF apresentaram resolução com três injeções adicionais³³. Além disso, entre os pacientes com EMD persistente crônico (após seis injeções mensais), uma porcentagem significativa apresentou resolução anatômica ao longo de dois anos de tratamento com o protocolo DRRCR.net. Mesmo entre os pacientes que não apresentaram resolução anatômica ao final de dois anos, o desfecho funcional ao final desse período foi semelhante ao grupo de pacientes sem edema³⁴.

A resposta funcional inicial (após três injeções de bevacizumabe) teve correlação com o ganho de letras ao final de dois anos de tratamento. Pacientes com respostas funcionais iniciais ruins (ganho menor de cinco letras em relação ao baseline) apresentaram chance de 50% de permanecerem com ganhos nessa

faixa após dois anos de tratamento. No entanto, 31% evoluíram com resposta favorável, ganhando mais de dez letras em relação ao baseline ao final de dois anos de tratamento. Mesmo nos pacientes com ganhos menores do que cinco letras ao final de dois anos, muitos apresentaram acuidades visuais finais de 20/25 ou 20/32, demonstrando que uma parcela deles pode não ter apresentado ganho significativo em função de visão boa no baseline³⁵.

Esses dados sugerem que a adoção de um protocolo com dose de ataque e posteriormente PRN, mantendo o mesmo anti-VEGF e adicionando laser macular conforme critérios, tende a atingir bons resultados visuais a longo prazo, mesmo em pacientes com respostas funcionais ou anatômicas ruins inicialmente. É possível que a troca precoce entre diferentes agentes anti-VEGF ou para corticoides intravítreos não acrescente benefício significativo^{33,35}. Em contrapartida, há estudos prospectivos demonstrando benefício na troca precoce para implante de dexametasona (Ozurdex) nos pacientes com ausência de resposta após 3 IIV de anti-VEGF^{36,37}.

O protocolo I evidenciou boa resposta do EMD ao tratamento com acetato de triancinolona intravítrea associado ao laser macular em pacientes pseudofácicos. Consenso europeu para tratamento do EMD sugere ser adequada a troca para corticoesteroides nos casos com resposta insatisfatória ao tratamento inicial com 3 a 6 IIV de anti-VEGF, individualizando caso a caso e priorizando o subgrupo de pseudofácicos. Tratamento inicial com corticoesteroides pode ser considerado nos pacientes que não querem realizar o protocolo de injeções mensais, gestantes ou com comorbidades cardiovasculares graves¹⁴. O número de injeções de anti-VEGF para controle da doença também tende a diminuir de forma significativa ao

longo dos anos, com até metade dos pacientes não necessitando de nenhuma injeção no quarto e quinto anos de tratamento³⁸.

Apesar do nosso novo protocolo almejar um número maior de injeções no primeiro ano em relação às condutas prévias do nosso serviço, possivelmente não atingiremos o número de injeções apresentados nos principais trials, tanto por motivos de disponibilidade de recursos quanto por questões sociais e médicas dos pacientes. Já é descrito na literatura que a média de injeções anuais realizadas em contextos de vida real tende a ser bem menor do que o apresentando em estudos randomizados controlados.

CONCLUSÃO

O EMD é uma patologia de elevada prevalência e morbidade ocular, acometendo uma parcela significativa da população economicamente ativa no mundo. O uso de anti-VEGF intravítreo foi estabelecido em diversos estudos de elevada qualidade como tratamento de primeira linha para essa patologia. Dentre os agentes disponíveis, o bevacizumab apresenta maior custo-efetividade em um contexto populacional. Um número elevado de injeções é preconizado no primeiro ano de tratamento para a obtenção de bons resultados funcionais a longo prazo. Visando a melhoria da qualidade assistencial, revisou-se o protocolo de tratamento do HCPA com base na melhor evidência disponível. Apresentamos um protocolo baseado na literatura, com modificações que contemplem a realidade do sistema único de saúde (SUS).

Agradecimentos

Agradecimentos aos demais preceptores, residentes e funcionários do serviço de oftalmologia do HCPA.

REFERÊNCIAS

- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1464-74.
- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-64.
- Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10:CD007419.
- Low A, Faridi A, Bhavsar KV, Cockerham GC, Freeman M, Fu R, et al. Comparative effectiveness and harms of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents for three retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(4):442-51.
- Pham B, Thomas SM, Lillie E, Lee T, Hamid J, Richter T, et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(5):e022031.
- Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3:CD005139.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: early treatment diabetic retinopathy study report no. 4. *Int Ophthalmol Clin*. 1987;27(4):265-72.

8. Lachin JM, Genuth S, Cleary P, Davis MD, Nathan DM; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med.* 2000;342(6):381-9.
9. Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, Nathan DM; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes.* 2015;64(2):631-42.
10. Elman MJ, Qin H, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology.* 2012;119(11):2312-8.
11. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2016;123(6):1351-9.
12. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care.* 2010;33(11):2399-405.
13. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology.* 2013;120(10):2013-22.
14. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica.* 2017;237(4):185-222.
15. Ciulla TA, Huang F, Westby K, Williams DF, Zaveri S, Patel SC. Real-world outcomes of anti-vascular endothelial growth factor therapy in neovascular age-related macular degeneration in the United States. *Ophthalmol Retina.* 2018;2(7):645-53.
16. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1078-86.e2.
17. Ekinci M, Ceylan E, Çakici Ö, Tanyildiz B, Olcaysu O, Çagatay HH. Treatment of macular edema in diabetic retinopathy: comparison of the efficacy of intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections. *Expert Rev Ophthalmol.* 2014;9(2):139-43.
18. Nepomuceno AB, Takaki E, Paes de Almeida FP, Peroni R, Cardillo JA, Siqueira RC, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(3):502-10.e2.
19. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med.* 2015;372(13):1193-203.
20. Dewan V, Lambert D, Edler J, Kymes S, Apte RS. Cost-effectiveness analysis of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2012;119(8):1679-84.
21. Ross EL, Hutton DW, Stein JD, Bressler NM, Jampol LM, Glassman AR; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Cost-effectiveness of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for diabetic macular edema treatment: analysis from the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Comparative Effectiveness Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(8):888-96.
22. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms: ETDRS report number 11. *Ophthalmology.* 1991;98(Suppl 5):807-22.
23. Sun JK, Lin MM, Lammer J, Prager S, Sarangi R, Silva PS, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(11):1309-16.
24. Seo KH, Yu SY, Kim M, Kwak HW. Visual and morphologic outcomes of intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema based on optical coherence tomography patterns. *Retina.* 2016;36(3):588-95.
25. Kodjikian L, Bellocq D, Bandello F, Loewenstein A, Chakravarthy U, Koh A, et al. First-line treatment algorithm and guidelines in center-involving diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol.* 2019;29(6):573-84.
26. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL 3rd, Friedman SM, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118(4):609-14.
27. Haller JA, Qin H, Apte RS, Beck RR, Bressler NM, Browning DJ, et al. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1087-1993.e3.
28. Figueroa MS, Contreras I, Noval S. Surgical and anatomical outcomes of pars plana vitrectomy for diffuse nontractional diabetic macular edema. *Retina.* 2008;28(3):420-6.
29. Lim JW, Lee HK, Shin MC. Comparison of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus triamcinolone in diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Ophthalmologica.* 2012;227(2):100-6.
30. Mira F, Paulo M, Henriques F, Figueira J. Switch to aflibercept in diabetic macular edema patients unresponsive to previous anti-VEGF therapy. *J Ophthalmol.* 2017;2017:5632634.
31. Photocoagulation for diabetic macular edema: early treatment diabetic retinopathy study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol.* 1985;103(12):1796-806.
32. Lavinsky D, Sramek C, Wang J, Huie P, Dalal R, Mandel Y, et al. Subvisible retinal laser therapy: titration algorithm and tissue response. *Retina.* 2014;34(1):87-97.

33. Maturi RK, Glassman AR, Liu D, Beck RW, Bhavsar AR, Bressler NM, et al. Effect of adding dexamethasone to continued ranibizumab treatment in patients with persistent diabetic macular edema: a DRCR Network Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(1):29-38.
34. Bressler NM, Beaulieu WT, Glassman AR, Blinder KJ, Bressler SB, Jampol LM, et al. Persistent macular thickening following intravitreal aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for central-involved diabetic macular edema with vision impairment: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(3):257-69.
35. Bressler NM, Beaulieu WT, Maguire MG, Glassman AR, Blinder KJ, Bressler SB, et al. Early response to anti-vascular endothelial growth factor and two-year outcomes among eyes with diabetic macular edema in Protocol T. *Am J Ophthalmol.* 2018;195:93-100.
36. Bonfiglio V, Reibaldi M, Pizzo A, Russo A, Macchi I, Faro G, et al. Dexamethasone for unresponsive diabetic macular oedema: optical coherence tomography biomarkers. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(4):e540-4.
37. Lazic R, Lukic M, Boras I, Draca N, Vlastic M, Gabric N, et al. Treatment of anti-vascular endothelial growth factor-resistant diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant. *Retina.* 2014;34(4):719-24.
38. Grzybowski A, Told R, Sacu S, Bandello F, Moisseiev E, Loewenstein A, et al. 2018 Update on intravitreal injections: Euretina expert consensus recommendations. *Ophthalmologica.* 2018;239(4):181-93.

Recebido: 29 jul, 2022

Aceito: 19 jan, 2022