

# Relatório de **recomendação**

Outubro/2021

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

## Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular)



**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

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

2021 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria

Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição da sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

## APRESENTAÇÃO

A proposta de atualização do PCDT de Degeneração Macular Relacionada à Idade (forma neovascular) é uma demanda proveniente da Portaria SCTIE/MS nº 18, de 7 de maio de 2021, que incorporou o aflibercepte e ranibizumabe para tratamento de Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) neovascular em pacientes acima de 60 anos conforme Protocolo do Ministério da Saúde e Assistência Oftalmológica no SUS.

Este PCDT apresenta critérios de diagnóstico, critérios de classificação dos diferentes subtipos de membranas neovasculares por meio da angiografia fluoresceínica, critérios para avaliar o aumento da espessura retiniana (edema macular) por meio da tomografia de coerência óptica e condutas de tratamento para pacientes com DMRI.

Assim, a proposta de atualização do PCDT foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 102ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

## DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros do Plenário da Conitec, presentes na 102ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 06 e 07 de outubro de 2021, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação da atualização deste Protocolo.

## PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À 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 frequentemente a comprometimento 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%)<sup>1,2</sup>. 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)<sup>1,2</sup>. 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<sup>1,2</sup>.

A DMRI é a principal causa de cegueira irreversível em indivíduos com mais de 50 anos nos países desenvolvidos<sup>3</sup>. 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<sup>3</sup>. No Brasil, estudos epidemiológicos são escassos. Um estudo encontrou prevalência de 23%-30% em pacientes com mais de 55 anos em um hospital de referência de Pernambuco<sup>4</sup>. Outro estudo<sup>5</sup> verificou prevalência de 31,5% em pacientes com mais de 80 anos em Veranópolis, no Rio Grande do Sul, e outro<sup>6</sup>, 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<sup>7</sup>, 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<sup>2</sup>. Entretanto, entre todos esses fatores, apenas o tabagismo é um fator modificável, e sua interrupção reduz o risco de doença<sup>1,2</sup>. A fisiopatologia da DMRI ainda não está completamente esclarecida, mas acredita-se que estresse oxidativo, alterações na circulação da coroide, 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<sup>1,2</sup>. O principal mediador envolvido na fisiopatogenia da doença é o fator de crescimento do endotélio vascular A (*vascular endothelial growth factor A – VEGF-A*)<sup>1,2</sup>.

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<sup>1,2</sup>. 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<sup>1,2</sup>. A ação dos fármacos dura em torno de 4-6 semanas, estabilizando a AV e, em cerca de 1/3 dos casos, melhorando-a<sup>8</sup>. 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<sup>1</sup>.

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.

## **2. METODOLOGIA**

A descrição da metodologia científica do presente PCDT (elaboração das estratégias de busca, tabulações dos dados das características dos participantes, características dos estudos e desfechos de eficácia e segurança, quando aplicável) encontra-se detalhada no Apêndice metodológico do PCDT.

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

- H35.3 Degeneração da mácula e do polo posterior

## 4. DIAGNÓSTICO

### 4.1. 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 metamorfopsia <sup>1,2</sup>.

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

- 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 coriocapilar envolvendo o centro da fóvea;
  - DMRI exsudativa (maculopatia neovascular), definida como neovascularização de coroide, descolamento seroso ou hemorrágico da retina neurosensorial 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.

## 4.2. 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<sup>1,2</sup>.

### 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<sup>1,2</sup>:

#### 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 é composta 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<sup>1,2,10</sup>. 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<sup>1,2</sup>:

#### **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 geralmente associada a 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 reflectividade).

#### **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 reflectividade – 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 drusenóide).

**d) Ruptura do EPR**

Observa-se elevação da linha representativa do EPR-Bruch que se encontra mais 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 neovascularização intra-retiniana que pode progredir para anastomoses coroido-retinianas, associada à hemorragia intrarretiniana com ou sem DEP seroso. Na TCO, observam-se complexo intrarretiniano hiper-reflectivo, 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) Neovascularização polipoidal**

É um subtipo da membrana neovascular tipo 1 com características clínicas e história natural distintas, geralmente associado ao espectro de paquicoróide.

**f) Cicatriz disciforme**

Há complexo hiper-reflectivo 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 <sup>1,2,10</sup>.

## 5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo de tratamento com injeções intravítreas os pacientes com DMRI exsudativa que tenham mais de 60 anos, 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 ou TCO, com os seguintes achados:

- a) à angiografia fluoresceínica: formação neovascular clássica ou oculta;
- b) à TCO: lesão hiper-reflectiva 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 sub ou 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).

## 6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo de tratamento antiangiogênico pacientes com DMRI que apresentarem:

- Toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação absoluta ao uso dos respectivos medicamentos ou procedimentos preconizados neste Protocolo;
- 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.

## 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<sup>1,2</sup>.

### 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<sup>1,2,11</sup>. 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-angiogênicos 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<sup>11</sup>. Contudo, 80% dos casos submetidos à fotocoagulação evoluíram com AV inferior a 20/200<sup>11</sup>. 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)<sup>11,12</sup>.

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<sup>1,2</sup>. Dois grandes estudos, TAP<sup>13</sup> e VIP<sup>14</sup>, 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<sup>2,9</sup>, 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<sup>15</sup>. No estudo VISION<sup>16</sup>, 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<sup>1,2</sup>. 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<sup>1,2,15</sup>. Foi o primeiro tratamento a demonstrar não só estabilização da visão como melhora da AV em cerca de 30% dos casos<sup>17</sup>. Dois grandes estudos, MARINA<sup>17</sup> e ANCHOR<sup>18</sup>, apresentaram resultados consistentes com aplicações mensais por 24 meses de seguimento. Em virtude de seu alto custo, foram estudados diferentes protocolos de aplicação (protocolo *Pro Re Nata*, também chamado de *as needed*, e protocolo Tratar e Estender) com resultados um pouco inferiores na maioria dos trabalhos.

O ensaio clínico CATT<sup>19</sup> 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 em esquema *Pro Re Nata*, 1,25 mg de bevacizumabe mensal e 1,25 mg de bevacizumabe em esquema *Pro Re Nata*. 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 retratamento 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 esquema de tratamento mensal quando comparado ao *Pro Re Nata* para ambos os fármacos. Houve ganho médio de 8,5 letras no grupo ranibizumabe mensal, de 6,8 no grupo *Pro Re Nata* de ranibizumabe, de 8,0 no grupo bevacizumabe mensal e de 5,9 no grupo *Pro Re Nata* 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 *Pro Re Nata* 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 em esquema *Pro Re Nata*), de US\$ 595 (bevacizumabe mensal) e de US\$ 385 (bevacizumabe em esquema *Pro Re Nata*). No segundo ano de acompanhamento dos pacientes do estudo CATT<sup>20</sup>, 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 em esquema *Pro Re Nata*. 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.

O ranibizumabe foi incorporado, no âmbito do SUS, para o tratamento de DMRI neovascular em pacientes acima de 60 anos de idade, conforme detalhado no Relatório de Recomendação nº 608, de abril de 2021<sup>21</sup>. As evidências científicas que fundamentaram a recomendação da Conitec compararam ranibizumabe e aflibercepte. Os estudos avaliados indicaram que os dois medicamentos apresentam eficácia e segurança similares no tratamento da DMRI neovascular. Neste sentido, tanto ranibizumabe como aflibercepte estão indicados neste Protocolo para o tratamento de pacientes acima de 60 anos e serão ofertados via Assistência Oftalmológica no SUS<sup>22</sup>.

### **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<sup>1,2,7,15</sup>. Na literatura especializada, encontra-se um grande número de estudos publicados sobre o uso de bevacizumabe intravítreo na DMRI<sup>8,23</sup>.

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<sup>24-26</sup>. Na meta-análise de Andriolo et al.<sup>23</sup>, 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.<sup>27</sup>, 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<sup>20</sup>, 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 *Pro Re Nata*. 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<sup>28</sup> 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 em esquema *Pro Re Nata*, 0,5 mg de ranibizumabe mensal e 0,5 mg de ranibizumabe em esquema *Pro Re Nata*. Os pacientes alocados para o esquema de tratamento *Pro Re Nata* 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 *Pro Re Nata*. 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<sup>29</sup>, 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 *Pro Re Nata* 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<sup>30</sup>, 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 descontínuo até £18.590/paciente no grupo ranibizumabe contínuo.

O estudo GEFAL<sup>29,31</sup> 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<sup>32</sup>, foram randomizados 321 pacientes para receber 0,5 mg de ranibizumabe ou 1,25 mg 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 + 2,8 injeções e 5,8 + 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.

O bevacizumabe é de uso *off-label* para o tratamento da DMRI e recebeu, por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 111, de 6 de setembro de 2016, autorização de uso excepcional, de caráter temporário, para o tratamento da DMRI no âmbito do SUS<sup>33</sup>. A autorização de uso excepcional foi válida por três anos. Contudo, na 2ª Reunião Ordinária Pública da Diretoria Colegiada (Dicol) da Anvisa, realizada em 18 de fevereiro de 2020, foi aprovada a não prorrogação do prazo expresso no artigo 5º da RDC nº 111/2016, devido à ausência de informações sobre segurança e eficácia da dose fracionada do medicamento<sup>34</sup>. Portanto, o bevacizumabe não está recomendado neste Protocolo.

### **Aflibercepte**

O aflibercepte é uma proteína composta de duas porções do receptor de VEGF (VEGF-R1 e VEGFR-2), fusionadas a uma região constante de IgG1 humana<sup>15</sup>. 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<sup>31</sup>. Nesses estudos, analisados em conjunto por Heier et al.<sup>35</sup>, 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 esquemas 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 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. Conforme planejado inicialmente, durante o segundo ano de seguimento desses pacientes, os autores modificaram o esquema de tratamento de todos os grupos para o esquema *Pro Re Nata*, 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<sup>31</sup>.

O aflibercepte foi incorporado, no âmbito do SUS, para o tratamento de DMRI neovascular em pacientes acima de 60 anos de idade, conforme detalhado no Relatório de Recomendação nº 608, de abril de 2021<sup>21</sup>. As evidências científicas apresentadas neste Relatório indicam que ranibizumabe e aflibercepte apresentam eficácia e segurança similares no tratamento da DMRI neovascular. Neste sentido, tanto ranibizumabe como aflibercepte estão indicados neste Protocolo para o tratamento de pacientes acima de 60 anos e serão ofertados via Assistência Oftalmológica no SUS<sup>22</sup>.

### 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 em esquema *Pro Re Nata* foram levantados<sup>36-38</sup>. 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<sup>36</sup>, 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<sup>37</sup>, 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<sup>20</sup>, por exemplo). Hatz et al.<sup>38</sup> 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 0,3 mg 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<sup>39-41</sup>. Em ensaio clínico de Ahmadieh et al.<sup>42,43</sup>, 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.<sup>44</sup> compararam o efeito adjuvante do implante de dexametasona associado a ranibizumabe aplicado em esquema *Pro Re Nata* em 243 pacientes. Não houve diferença significativa em relação a AV e espessura macular central na TCO 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<sup>45</sup>, 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 *Pro Re Nata*. O grupo randomizado para monoterapia com ranibizumabe recebeu três doses mensais nos 3 primeiros meses de seguimento, seguidas de um esquema em esquema *Pro Re Nata*, 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<sup>43</sup> 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 em esquema *Pro Re Nata*, grupo radioterapia estereotáxica 24Gy associada a ranibizumabe em esquema *Pro Re Nata*, e grupo radioterapia simulada que recebeu apenas ranibizumabe em esquema *Pro Re Nata*. 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<sup>20</sup>. 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<sup>46</sup>. Portanto, pela ausência de dados consistentes que suportem seu uso, tratamentos combinados de antiangiogênicos com diferentes modalidades de radioterapia não são incluídos neste Protocolo.

## **8. FÁRMACO**

- Aflibercepte: solução injetável de 40 mg/mL.

Cada frasco-ampola contém um volume de enchimento de 0,278 mL de solução para injeção intravítrea, que fornece aproximadamente 0,100 mL de volume extraível, acompanhado de uma agulha com filtro 18G. Cada mL de solução para injeção intravítrea contém 40 mg de aflibercepte.

Cada frasco-ampola fornece quantidade suficiente para uma dose única de 2 mg de aflibercepte (equivalente a 0,05 mL de solução para injeção intravítrea).

- Ranibizumabe: solução injetável de 10 mg/mL.

Embalagem com 1 frasco-ampola contendo 2,3 mg de ranibizumabe em 0,23 mL de solução e, uma agulha com filtro para retirada do conteúdo do frasco. Cada injeção fornece o volume de 0,05 mL (ou 0,5 mg de ranibizumabe).

## 8.1. ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

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

- a) Esquema fixo mensal (EFM): esquema de injeções fixas mensais<sup>17,18,31</sup>;
- b) Esquema *Pro Re Nata* (PRN): esquema de injeções conforme a necessidade ou *as needed*<sup>20,28,29,32</sup>; e
- c) Esquema tratar e estender (TES): esquema de injeções com intervalos de tempo flexíveis conforme resposta ao tratamento (TRES: *Treat and Extend*)<sup>47-49</sup>.

Em meta-análise de Schmucker et al, os autores concluíram que, apesar da vantajosa redução do número de aplicações no esquema *Pro Re Nata*, há perda média de 1,9 letras (IC95% 0,5-3,3) na AV em relação ao tratamento com injeções mensais<sup>50</sup>. Por outro lado, três ensaios clínicos não demonstraram diferença significativa em relação ao desfecho funcional e anatômico entre o esquema tratar e estender e o uso de injeções mensais fixas no primeiro ano de tratamento<sup>47-49</sup>.

Há muita controvérsia na literatura em relação a qual esquema 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 esquema 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.

Na prática médica, as particularidades de cada paciente, a evolução clínica e o perfil de cada serviço irão nortear a frequência de aplicação dos anti-VEGF. Ademais, considerando a frequência de comparecimento ao serviço de saúde, alguns desses esquemas, os quais consideram visitas com intervalo de tempo menor, podem não ser factíveis, devido à capacidade de atendimento dos centros especializados em que a aplicação é feita. Sendo assim, os esquemas de administração descritos no Protocolo estão adequados às diversas necessidades possíveis, conforme o perfil do paciente e a autonomia do médico.

A dose intravítrea a ser aplicada é de 2 mg de aflibercepte e 0,5 mg de ranibizumabe por olho.

### **8.1.1. Esquema fixo mensal (EFM)**

Os pacientes recebem injeções fixas mensais de antiangiogênico independente dos achados clínicos e da TCO<sup>17,18,31</sup>. É um esquema de tratamento com tendência a maiores índices de melhora da AV e de redução de espessura na TCO, mas que exige visitas frequentes (mensais ou bimensais), gerando alto impacto socioeconômico. Além disso, não há estudos randomizados neste esquema com duração além de 24 meses.

#### **Aflibercepte**

O esquema de tratamento fixo inclui uma injeção mensal de 2 mg de aflibercepte por três meses consecutivos, seguido por uma injeção a cada 2 meses.

#### **Ranibizumabe**

O esquema de tratamento fixo mensal inclui injeções mensais de 0,5 mg de ranibizumabe.

### **8.1.2. Esquema “Pro Re Nata” (PRN) ou “as needed”**

Os pacientes são acompanhados mensalmente e somente são tratados se apresentarem critérios clínicos ou tomográficos<sup>19,20,28–32,51–53</sup>, resumidos a seguir, conforme o estudo:

**Quadro 1.** Critérios de tratamento relacionados ao esquema *Pro Re Nata*

Estudo	Dose de carregamento	Critérios de Tratamento
CATT <sup>19,20</sup>	Não	1) Presença de fluido na TCO; 2) Hemorragia nova ou persistente; 3) Redução da AV comparada com última avaliação; <b>ou</b> 4) Extravasamento ou aumento do tamanho da lesão na RF.
IVAN <sup>28,30</sup>	Sim, uma dose por três meses consecutivos.	1) Presença de fluido sub-retiniano; 2) Aumento do fluido intrarretiniano; 3) Nova hemorragia; 4) Critérios acima duvidosos com piora de $\geq 10$ letras; <b>ou</b> 5) Expansão do extravasamento da lesão ou expansão em $> 25\%$ da MNV na RF.
GEFAL <sup>29</sup>	Sim, uma dose por três meses consecutivos.	1) Perda de AV $\geq 5$ letras em relação à visita prévia com presença de fluido na TCO, sem atrofia óbvia ou fibrose subretiniana; 2) Exudação ativa na TCO caracterizada pela presença de edema macular com fluido intrarretiniano ou fluido subretiniano (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; <b>ou</b> 4) Hemorragia macular nova intraretiniana ou sub-retiniana.
MANTA <sup>32</sup>	Sim, uma dose por três meses consecutivos.	1) Perda de AV $\geq 5$ 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; <b>ou</b> 5) Evidência ou persistência de fluido na TCO pelo menos 01 mês após a injeção prévia
VIEW <sup>31</sup>	Sim, uma dose por três meses consecutivos	1) Presença de fluido na TCO; 2) Aumento da espessura da retina central $\geq 100 \mu\text{m}$ ; 3) Perda de AV $\geq 5$ letras no critério ETDRS associada à evidência de fluido recorrente na TCO; 4) Neovascularização clássica de início recente; 5) Extravasamento novo ou persistente na angiografia fluoresceínica; 6) Nova hemorragia macular; <b>ou</b> 7) Lapso de tempo de 12 semanas desde a injeção anterior.

**Legenda:** AV: acuidade visual; ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*; MNV: membrana neovascular; RF: retinografia fluorescente; TCO: tomografia de coerência óptica.

Apesar do esquema *Pro Re Nata* 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 socioeconômico em uma população com uma faixa etária elevada.

**Aflibercepte e ranibizumabe** – O esquema PRN inclui aplicações mensais até que não haja sinais de atividade da membrana neovascular. A partir desta situação, são marcados retornos regulares para avaliação da presença de sinais consistentes com possível reativação da lesão quando novas aplicações do medicamento antiangiogênico são indicadas até a inativação da lesão neovascular.

### 8.1.3. Esquema 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 16 semanas<sup>48,49,54,55</sup>. 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 os tratamentos/avaliações, conforme a seguir:

**Quadro 2.** Critérios de tratamento relacionados ao esquema Tratar e Estender

Estudo	Critérios para interromper o tratamento	Critérios para reiniciar o tratamento	Protocolo após recidiva da doença
LUCAS <sup>48</sup>	Tratamento a cada 04 semanas até atingir inatividade da doença pela TCO e biomicroscopia do segmento posterior.	1) Presença de fluido subretiniano; 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 $\geq 10$ letras; <b>ou</b> 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 <sup>49</sup>	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.
ALTAIR <sup>54</sup>	Após 03 doses de carregamento, os pacientes devem ser tratados a cada 02 ou 04 semanas. O intervalo de tratamento deve ser mantido até a redução do fluido residual. O critério para interromper o tratamento não foi especificado.	Considera os seguintes critérios para encurtar o intervalo de tratamento:  1) Presença de fluido na TCO; 2) Perda de $\geq 5$ letras no critério ETDRS associada a evidência de fluido recorrente em TCO; 3) Aumento de $\geq 100 \mu\text{m}$ da espessura macular central; 4) Nova neovascularização; <b>ou</b> 5) Nova hemorragia macular.	Não especificado.

Estudo	Critérios para interromper o tratamento	Critérios para reiniciar o tratamento	Protocolo após recidiva da doença
ARIES <sup>55</sup>	Após a administração de doses nas semanas 0, 4, 8 e 16, os pacientes devem ser tratados a cada 02 ou 04 semanas. O intervalo de tratamento deve ser mantido até a ausência de fluido intra-retiniano, ausência de nova neovascularização ou hemorragia e fluido sub-retiniano não superior a 50 µm de espessura, conforme avaliado na TCO. O critério para interromper o tratamento não foi especificado.	Não especificado	Não especificado

**Legenda:** DMRI: Degeneração Macular Relacionada à Idade; ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*; MNV: membrana neovascular; RF: retinografia fluorescente; TCO: tomografia de coerência óptica.

Atualmente, há uma tendência de seguir o esquema Tratar e Estender, pois ele reduz o número de tratamentos/avaliações, mantendo-se resultados anatômicos e funcionais semelhantes ao esquema EFM com menor impacto socioeconômico.

**Aflibercepte e ranibizumabe** – O esquema TES inclui visitas com aplicações mensais até que não haja sinais de atividade da membrana neovascular. A partir desta situação, o intervalo entre cada visita com aplicação é estendido em 02 ou 04 semanas progressivamente enquanto não houver novos sinais de reativação da membrana neovascular, até um máximo de 16 semanas. No caso de presença de sinais de reativação, faz-se a aplicação do medicamento antiangiogênico e o intervalo entre cada visita com aplicação é reduzido em 2-4 semanas.

## 8.2. 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*<sup>56</sup> 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 (correspondente a 20/400 na Tabela Snellen) em 2 visitas consecutivas, devida a DMRI;
2. Redução na melhor acuidade visual corrigida no olho tratado de 30 letras (correspondente a 6 linhas de visão na tabela Snellen) 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 a três aplicações de antioangiogêncio deverão ter o diagnóstico revisado e, caso confirmado, avaliações e tratamentos mensais poderão 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 aflibercepte e ranibizumabe.

### **8.3. BENEFÍCIOS ESPERADOS**

O objetivo do tratamento é estabilizar a evolução da doença, definida como a não piora da acuidade visual de 15 letras (correspondente a 20/400 na Tabela Snellen) 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 inicial<sup>12</sup>.

## **9. MONITORAMENTO**

A monitorização do tratamento deverá ser realizada por exames clínicos (AV corrigida e biomicroscopia do segmento posterior sob midríase) e TCO conforme o esquema de tratamento escolhido, podendo variar de 04 até 16 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 aflibercepte e ranibizumabe, 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<sup>20,29-32,57</sup>. As taxas de endoftalmite também não atingiram 0,5% por injeção<sup>20,29-32,50</sup>.

### **Efeitos adversos sistêmicos**

Em relação ao perfil de segurança sistêmica, uma revisão sistemática com meta-análise comparou aflibercepte e ranibizumabe e identificou que não há diferença significativa na taxa de eventos adversos sistêmicos entre os dois medicamentos. Porém, o perfil de segurança sistêmica e local dos agentes anti-VEGF devem ser avaliados em estudos de dados do mundo real em larga escala<sup>58</sup>.

Em um grande estudo de coorte retrospectivo, Curtis et al.<sup>59</sup> 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<sup>19</sup>, 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 desordens gastrointestinais (5,4%-6,0% versus 9,1%-9,3%;  $p = 0,03$ ) no grupo bevacizumabe. Após 2 anos de seguimento do estudo CATT<sup>20</sup>, 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 desordens 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<sup>28</sup>, 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<sup>30</sup>, 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<sup>29</sup>, 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<sup>32</sup>, 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.<sup>60</sup>, que realizaram meta-análise em rede de sete estudos, contabilizando mais de 8.000 pacientes, todos os medicamentos antiVEGF 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.

No estudo VIEW<sup>31</sup> os perfis de segurança de aflibercepte e ranibizumabe foram similares. Eventos tromboembólicos arteriais foram semelhantes para indivíduos tratados com 0,5 mg de ranibizumabe (3,2%), 2 mg de aflibercepte (2,4%) e 0,5 mg de aflibercepte (3,8%), após 96 semanas de tratamento. Os eventos adversos oculares graves ocorreram de forma semelhante em todos os grupos de tratamento. Após 52 semanas do início do estudo, os principais eventos adversos sistêmicos graves foram queda e pneumonia e, após 96 semanas de início do estudo, foram queda, pneumonia, fibrilação atrial e infarto do miocárdio. Em geral, eventos adversos sistêmicos graves foram típicos daqueles

relatados na população de pacientes idosos que recebem tratamento intravítreo para DMRI neovascular. Não houve diferença na mortalidade entre os grupos de tratamento.

No estudo ALTAIR<sup>54</sup> foi verificada a segurança de aflibercepte na randomização de dois grupos sob o esquema tratar e estender: um grupo recebeu aflibercepte a cada 2 semanas (AFLI-2sem) e o outro a cada 4 semanas (AFLI-4sem). A proporção de eventos adversos emergentes ao tratamento foi equivalente entre os grupos AFLI-2sem e AFLI-4sem (68,5% e 69,9%, respectivamente). Os eventos adversos foram predominantemente leves e moderados. A incidência de eventos adversos oculares foi maior no grupo AFLI-4sem (30,9%) em comparação com o grupo AFLI-2sem (21,0%) enquanto a incidência de eventos adversos não oculares foi semelhante entre os grupos AFLI-2sem e AFLI-4sem (52,4% e 56,1%, respectivamente). Os eventos adversos oculares mais comuns nos grupos AFLI-2sem e AFLI-4sem foram, respectivamente, catarata (5,6% e 8,1%), hemorragia conjuntival (3,2% e 6,5%), olho seco (2,4% e 4,9%), e ruptura do epitélio pigmentar da retina (2,4% e 0%), enquanto os eventos adversos não oculares mais comuns foram nasofaringite (21,0% e 16,3%) e constipação (3,2% e 5,7%). Eventos adversos graves foram semelhantes entre os grupos AFLI-2sem e AFLI-4sem (15,3% e 16,3%). Nenhum caso de endoftalmite foi relatado.

No estudo ARIES<sup>55</sup> foi verificado perfil de segurança similar entre pacientes randomizados para receber aflibercepte no esquema tratar e estender de forma precoce (iniciado com 3 doses mensais consecutivas, seguido pela extensão do intervalo de tratamento para 2 meses) ou de forma tardia (iniciado após o primeiro ano de tratamento). A incidência de eventos adversos foi semelhante nos dois grupos (tratar e estender de forma precoce: 84,4% e tratar e estender de forma tardia: 82,4%), assim como a incidência de eventos adversos graves (tratar e estender de forma precoce: 21,5% e tratar e estender de forma tardia: 25,7%).

Pode-se concluir que os ECR que avaliaram aflibercepte<sup>31,54,55</sup> e ranbizumabe<sup>19,20,28-30,32</sup> demonstram que ambos os medicamentos são seguros no tratamento da DMRI neovascular.

## **10. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR**

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação do uso do medicamento.

Os pacientes com DMRI com indicação de tratamento com aflibercepte ou ranibizumabe 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 periódica da dose prescrita e dispensada e a adequação do uso do medicamento.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02), terapêuticos clínicos (Grupo 03) e terapêuticos cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

## 11. REFERÊNCIAS

1. 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). *British Journal of Ophthalmology*. 2014;98(9):1144–67.
2. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, et al. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2020;127(1):P1–65.
3. Bressler NM. Age-Related Macular Degeneration Is the Leading Cause of Blindness... *Jama*. 2004;291(15):1900–1.
4. Santos LP, Diniz JR, Leao AC, Sena MF. Age-related macular degeneration: analysis in two ophthalmological centers in Pernambuco-Brazil. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2005;68(2):229–33.
5. Romani FA. Prevalence of ocular diseases in a population of elderly residents of the city of Veranópolis, Brazil. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2005;68(5):649–55.
6. Oguido APMT, Casella AMB, Matsuo T, Ramos Filho EH de F, Berbel R, Silva RMA. Prevalence of age-related macular degeneration in Japanese immigrants and their descendants living in Londrina (PR)-Brazil. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2008;71:375–80.
7. Elias FTS, Silva EN da, Belfort Jr R, Silva MT, Atallah ÁN. 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.
8. 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):70–7.

9. Group A-REDSR. 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. *Archives of ophthalmology*. 2001;119(10):1417–36.
10. Keane PA, Patel PJ, Liakopoulos S, Heussen FM, Sadda SR, Tufail A. Evaluation of age-related macular degeneration with optical coherence tomography. *Survey of ophthalmology*. 2012;57(5):389–414.
11. Group MPS. Laser photocoagulation of subfoveal recurrent neovascular lesions in age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Archives of Ophthalmology*. 1991;109(9):1232–41.
12. Group MPS. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy after five years: results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:1109–14.
13. 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. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)*. 2001;119(2):198–207.
14. Study VIPT. 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 thera. *American journal of ophthalmology*. 2001;131(5):541–60.
15. Chong V. Biological, preclinical and clinical characteristics of inhibitors of vascular endothelial growth factors. *Ophthalmologica*. 2012;227(Suppl. 1):2–10.
16. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham Jr ET, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *New england journal of medicine*. 2004;351(27):2805–16.
17. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(14):1419–31.
18. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(14):1432–44.
19. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine*. 2011;364(20):1897–908.
20. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying G, 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.
21. BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Gestão, Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec. Aflibercepte e ranibizumabe para tratamento de Degeneração Macular [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 31]. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210510\\_Relatorio\\_608\\_aflibercepte\\_e\\_ranibizumabe\\_DMRI.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210510_Relatorio_608_aflibercepte_e_ranibizumabe_DMRI.pdf)

22. BRASIL. PORTARIA SCTIE/MS Nº 18, DE 7 DE MAIO DE 2021 [Internet]. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o aflibercepte e ranibizumabe para tratamento de Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) neovascular em pacientes acima de 60 anos conforme Protocolo do Ministério da. 2021 [cited 2021 Aug 31]. Available from:  
[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2021/20210510\\_Portaria\\_18.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2021/20210510_Portaria_18.pdf)
23. Andriolo RB, Puga ME, Belfort Júnior R, Atallah ÁN. Bevacizumab for ocular neovascular diseases: a systematic review. *Sao Paulo Medical Journal*. 2009;127:84–91.
24. Bashshur ZF, Schakal A, Hamam RN, el Haibi CP, Jaafar RF, Baha’N N. Intravitreal bevacizumab vs verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology*. 2007;125(10):1357–61.
25. 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.
26. Schouten JSAG, la Heij EC, Webers CAB, Lundqvist IJ, Hendrikse F. A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. *Graefes’ Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2009;247(1):1–11.
27. 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. *American journal of ophthalmology*. 2009;148(6):875–82.
28. 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.
29. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Fayssse 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.
30. 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. *The Lancet*. 2013;382(9900):1258–67.
31. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik J-F, 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.
32. Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, Told R, Vécsei-Marlovits V, Egger S, et al. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology*. 2013;97(3):266–71.
33. BRASIL. RESOLUÇÃO - RDC Nº 111, DE 6 DE SETEMBRO DE 2016. Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Diretoria Colegiada. Dispõe sobre a 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 . 2021.

34. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Diretoria Colegiada– DICOL Reunião Ordinária Pública. ROP 2/2020. Diretoria Colegiada: ATA da reunião Processo SEI nº 25351.900105/2020-63. 2020;
35. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik J-F, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537–48.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Becerra E, 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. *Current drug targets*. 2011;12(2):149–72.
41. Wang Y, Wang VM, Chan CC. The role of anti-inflammatory agents in age-related macular degeneration (AMD) treatment. *Eye*. 2011;25(2):127–39.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Dugel PU, Bebbchuk 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.
46. 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.

47. Eldem BM, Muftuoglu G, Topbaş S, Çakir 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 ophthalmologica*. 2015;93(6):e458–64.
48. 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.
49. 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.
50. Schmucker CM, Rücker 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.
51. Veritti D, Sarao V, Missiroli F, Ricci F, Lanzetta P. Twelve-month outcomes of intravitreal aflibercept for neovascular age-related macular degeneration: fixed versus as-needed dosing. *Retina*. 2019;39(11):2077–83.
52. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suñer IJ, Li Z, et al. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(5):1046–56.
53. Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, Wieland MR, van Everen SA, Li Z, et al. Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2181–92.
54. Ohji M, Takahashi K, Okada AA, Kobayashi M, Matsuda Y, Terano Y. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept treat-and-extend regimens in exudative age-related macular degeneration: 52-and 96-week findings from ALTAIR. *Advances in therapy*. 2020;37(3):1173–87.
55. Mitchell P, Holz FG, Hykin P, Midena E, Souied E, Allmeier H, et al. EFFICACY AND SAFETY OF INTRAVITREAL AFLIBERCEPT USING A TREAT-AND-EXTEND REGIMEN FOR NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: The ARIES Study: A Randomized Clinical Trial. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2021;41(9):1911.
56. The Royal College of Ophthalmologists. Age-Related Macular Degeneration : Guidelines for Management [Internet]. The Royal College of Ophthalmologists. 2013 [cited 2021 Sep 9]. p. 1–145. Available from: <http://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2014/12/2013-SCI-318-RCOphth-AMD-Guidelines-Sept-2013-FINAL-2.pdf>
57. 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. *British journal of ophthalmology*. 2011;95(3):308–17.
58. Plyukhova AA, Budzinskaya M v, Starostin KM, Rejdak R, Bucolo C, Reibaldi M, et al. Comparative safety of bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept for treatment of neovascular age-related macular degeneration (AMD): a systematic review and network meta-analysis of direct comparative studies. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(5):1522.

59. Curtis LH, Hammill BG, Schulman KA, Cousins SW. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. Archives of ophthalmology. 2010;128(10):1273–9.
60. 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. British Journal of Ophthalmology. 2015;99(2):141–6.

## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

### **Aflibercepte e ranibizumabe intravítreo para o tratamento de Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) neovascular em pacientes acima de 60 anos**

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 aflibercepte e ranibizumabe intravítreo (intraocular) indicado para o tratamento da **Degeneração Macular Relacionada com a Idade (DMRI) neovascular em pacientes acima de 60 anos.**

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve). Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos pelos eventuais efeitos indesejáveis.

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:

#### **Aflibercepte:**

**Eventos graves:** endoftalmite, descolamento da retina, catarata traumática, catarata, hemorragia vítrea, descolamento do vítreo, aumento da pressão intraocular e cegueira.

**Eventos adversos comuns:** hemorragia subconjuntival, redução na acuidade visual, dor no olho, catarata, aumento da pressão intraocular, descolamento do vítreo e moscas volantes.

**Ranibizumabe:**

**Eventos adversos muito comuns:** nasofaringite, dor de cabeça, inflamação intraocular, vitreite, descolamento do vítreo, hemorragia retiniana, distúrbio visual, dor no olho, moscas volantes, hemorragia conjuntival, irritação do olho, sensação de corpo estranho no olho, lacrimejamento aumentado, blefarite, olho seco, hiperemia ocular e prurido nos olhos, artralgia e aumento da pressão intraocular.

**Eventos adversos comuns:** gripe, infecção do trato urinário, anemia, ansiedade, acidente vascular cerebral, degeneração retiniana, distúrbio retiniano, descolamento da retina, ruptura retiniana, descolamento do epitélio pigmentar retiniano, ruptura do epitélio pigmentar retiniano, redução da acuidade visual, hemorragia vítrea, distúrbio vítreo, uveíte, irite, iridociclite, catarata, catarata subcapsular, opacificação da cápsula posterior, ceratite ponteadada, abrasão da córnea, turvação da câmara anterior, visão borrada, hemorragia no local da injeção, hemorragia do olho, conjuntivite, conjuntivite alérgica, secreção do olho, fotopsia, fotofobia, desconforto ocular, edema da pálpebra, dor na pálpebra, hiperemia conjuntival, tosse, náusea e reações alérgicas (rash, urticária, prurido, eritema).

**Eventos adversos incomuns:** cegueira, endoftalmite, hipópio, hifema, ceratopatia, adesão da íris, depósito corneal, edema corneal, estrias corneanas, dor no local de injeção, irritação no local da injeção, sensação estranha no olho e irritação da pálpebra.

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

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

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

( ) Aflibercepte

( ) Ranibizumabe



<b>Local:</b> _____ <b>Data:</b> _____
<b>Nome do paciente:</b> _____
<b>Cartão Nacional de Saúde:</b> _____
<b>Nome do Responsável legal:</b> _____
<b>Documento de identificação do Resp. Legal:</b> _____
_____
<b>Assinatura do responsável legal ou do paciente</b>
<b>Médico Responsável:</b> _____ <b>CRM:</b> _____ <b>UF:</b> _____
_____
<b>Assinatura e carimbo do médico</b>

Nota: Os medicamentos incluem-se em procedimento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.

**METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA****1. Atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular) após incorporação do ranibizumabe e aflibercepte no SUS – versão 2021****1.1. Escopo e finalidade do Protocolo**

O objetivo da atualização do PCDT foi a incorporação de novo tratamento no SUS, aflibercepte (Eylia®) e ranibizumabe (Lucentis®), após a publicação da versão anterior do PCDT de Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular) (Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 18, de 02 de julho de 2018), Relatório de Recomendação nº 308 - PCDT – Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular) – Novembro de 2018, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec).

A deliberação da Conitec, conforme Relatório nº 608 – Aflibercepte e ranibizumabe para tratamento de Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) neovascular em pacientes acima de 60 anos, relacionada à avaliação do aflibercepte e ranibizumabe, foi: “recomendar o aflibercepte e ranibizumabe para tratamento de Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) neovascular em pacientes acima de 60 anos conforme Protocolo do Ministério da Saúde e Assistência Oftalmológica no SUS”. A decisão de incorporação das tecnologias foi publicada por meio da Portaria SCTIE/MS nº 18, de 7 de maio de 2021.

**Processo de atualização do PCDT:**

Houve atualização na seção sobre tratamento da DMRI (forma neovascular), sendo o aflibercepte e o ranibizumabe incluídos entre as opções de tratamento com medicamentos antiangiogênicos. Ademais, o medicamento bevacizumabe foi excluído do Protocolo, devido a não prorrogação da autorização de uso excepcional do medicamento, conforme decidido na 2ª Reunião Ordinária Pública da Diretoria Colegiada (Dicol) da Anvisa, realizada em 18 de fevereiro de 2020.

- Foi utilizada a síntese de evidência realizada para aflibercepte e ranibizumabe, de acordo com o apresentado no Relatório de Recomendação da Conitec nº 608 - Aflibercepte e ranibizumabe

para tratamento de Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) neovascular em pacientes acima de 60 anos.

- A premissa considerada foi que o aflibercepte e ranibizumabe apresentam eficácia semelhante no tratamento da DMRI (forma neovascular), conforme descrito no Relatório de Recomendação nº 608 da Conitec.
- O Relatório de Recomendação nº 608 considera que a incorporação de aflibercepte e ranibizumabe solucionará uma necessidade de tratamento não atendida pela ausência de anti-VEGF no SUS.
- Não houve painel de recomendação para esta diretriz. O Protocolo foi atualizado pela Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS) com a revisão externa de especialistas da área.

## **1.2. Equipe de elaboração e partes interessadas**

O Protocolo foi atualizado pela Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS) com a revisão externa de especialistas da área.

## **1.3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas**

A proposta de atualização do PCDT da Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular) foi apresentada na 93ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, realizada em setembro de 2021. A reunião teve a presença de representantes do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SCTIE), Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE), Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI) e Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES).

Após a reunião, os ajustes necessários foram realizados e, em seguida, a proposta foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 102ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.



## 2. Elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular) - Versão 2018

### 2.1. Metodologia de Busca e Avaliação da Literatura

#### 2.1.1. Busca da Evidência

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 metanálises, 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, metanálises 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 selecionadas duas revisões sistemáticas, duas metanálises 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 metanálises. 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.

## **PROTOCOLO 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 de fundo 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 aflibercepte ou ranibizumabe.



**Conitec**

Comissão Nacional de Incorporação  
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

DISQUE  
SAÚDE  
**136**



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



PÁTRIA AMADA  
**BRASIL**  
GOVERNO FEDERAL