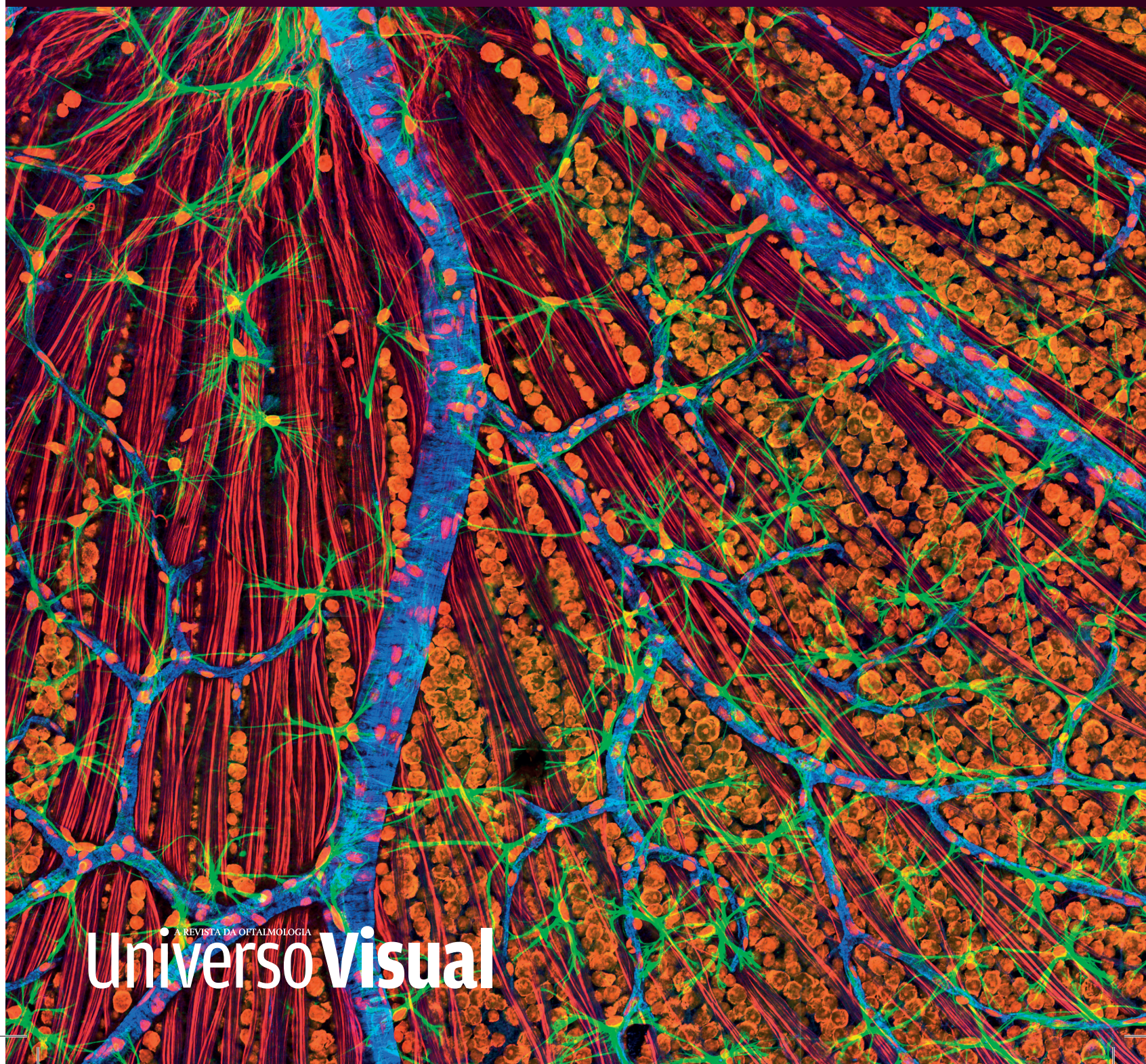


RETINA

SUPLEMENTO INTEGRANTE DA REVISTA UNIVERSO VISUAL EDIÇÃO 110 - MARÇO 2019



A REVISTA DA OPTALMOLOGIA
UniverseVisual



LATINO FARMA

Uma divisão do Grupo Cristália

SUMÁRIO

Apresentação

Prezados leitores,

Neste suplemento especial da revista Universo Visual (edição 110), abordamos, mais uma vez, o tema “Retina”, percorrendo sobre tópicos que fazem parte da rotina dos profissionais que atuam nesta área da Oftalmologia, sempre com o objetivo de trazer informações importantes e atualizadas, contando, para isso, com a participação de renomados especialistas. O editor clínico deste suplemento é o médico responsável pelo Setor de Retina no Instituto Oftalmológico de Piracicaba (SP), Rodrigo Meirelles, membro colaborador do Setor de Retina e Vítreo da UNIFESP/EPM. Os temas deste suplemento incluem Terapia Gênica, Medicina Regenerativa, Angio-OCT, Anti-VEGF, Buraco de Mácula, Maculopatia Diabética e DMRI.

Boa leitura!

Marina Almeida e Jéssica Borges
Dois Editorial



Expediente



Editora Marina Almeida **Reportagem** Flavia Lo Bello **Diretora comercial e marketing** Jéssica Borges **Diretora de arte e projeto gráfico** Ana Luiza Vilela **Importante:** A formatação e adequação dos anúncios às regras da Anvisa são de responsabilidade exclusiva dos anunciantes. **Impressão** Editora Gráfica Nywgraf **Tiragem** 16 mil exemplares. As opiniões expressas nos artigos são de responsabilidade dos autores. Nenhuma parte desta edição pode ser reproduzida sem autorização da Dois Editorial. Este material é destinado a classe médica. **Dois Editorial** Av. Paulista, 2028 - cj. 111 (CV56) - 11º andar - Bela Vista - São Paulo/SP - 01310-200 marina.almeida@universovisual.com.br www.universovisual.com.br

- 05 Medicina Regenerativa em Oftalmologia
- 08 Terapia Gênica em Oftalmologia
- 13 Aplicação Prática da Angio-OCT
- 15 Anti-VEGF na Retinopatia Diabética Proliferativa
- 18 Atualização em Buraco Macular
- 23 Tratamento da Maculopatia Diabética com Antiangiogênicos
- 29 DMRI: Diagnóstico e Tratamento

RODRIGO MEIRELLES



Prezados Colegas,

A medicina do futuro já está presente entre nós, neste suplemento de RETINA, pertencente à Universo Visual (ed.110 – março 2019), selecionamos temas que há poucos anos eram encontrados somente em livros e filmes de ficção científica e agora felizmente, já fazem parte da oftalmologia brasileira.

A terapia gênica na oftalmologia é a primeira terapia aprovada em toda a medicina para ser realizada in vivo, no próprio paciente, em doenças hereditárias.

Há décadas esperamos pelo transplante heterólogo de retina, com o advento das células tronco, a substituição de tecidos retinianos nos parece estar na próxima página.

A criatividade dos cirurgiões, somada a constante melhora da tecnologia cirúrgica, permite hoje, novas abordagens nas cirurgias maculares para afecções intratáveis até um passado recente.

A farmacoterapia intravítrea fez o improvável: modificou a história natural de doenças crônicas progressivas como da retinopatia diabética e da DMRI.

E os exames diagnósticos possibilitam atualmente uma avaliação refinada, elegante e quase histológica do segmento posterior.

Por estes motivos me sinto privilegiado e entusiasmado, todos os dias, em poder trabalhar nesta subespecialidade com tantas inovações e conviver com renomados especialistas que contribuíram generosamente nesta edição especial.

Ótima leitura!

RODRIGO MEIRELLES

Membro do Setor de Retina e Vítreo da UNIFESP
e Médico do Instituto Oftalmológico de Piracicaba

MAURICIO MAIA

Professor Livre-Docente de Oftalmologia, Cirurgia de Retina e Vítreo da Unifesp/EPM. Diretor do Serviço de Cirurgia Vitreorretiniana do Instituto Brasileiro de Combate à Cegueira de Assis e Presidente Prudente (SP). Vice-Presidente da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo (SBRV).

**RODRIGO ANTONIO BRANT FERNANDES**

Professor do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo.

Medicina Regenerativa em Oftalmologia

A pesar do grande progresso visto na medicina nas últimas décadas, existem ainda muitas patologias crônicas sem esperança de reversão ou tratamento das causas, e o papel do médico ainda se resume somente à tentativa de alívio dos sintomas.

Em oftalmologia em especial, o acompanhamento de pacientes com degenerações e distrofias corneanas, glaucoma e degenerações e distrofias retinianas e do nervo óptico, resume-se muitas vezes a orientações em relação à qualidade de vida e auxílios de visão subnormal ou mesmo o encaminhamento para instituições especializadas em pacientes com deficiência visual para acompanhamento psicológico e orientações.

A medicina regenerativa, por isso, se viu alvo de uma grande esperança por parte de médicos e pacientes, na esperança de finalmente poder ser oferecido um tratamento com o potencial de cura total de órgãos e tecidos

comprometidos, em pacientes que hoje se encontram em situações além do alcance dos tratamentos disponíveis.

A medicina regenerativa não é um ramo totalmente novo da medicina - os primeiros transplantes de órgãos e de medula óssea foram realizados já há algumas décadas.

Entretanto, os avanços dos últimos cinco anos têm o potencial de levar essa área a desenvolver novas oportunidades de tratamento, livrando esses pacientes da imunossupressão pela vida toda, e, finalmente, atingindo uma meta que até pouco tempo atrás se realizava somente na ficção científica: o desenvolvimento de órgãos e tecidos sob medida para cada paciente, sem a necessidade de filas de transplante ou imunossupressão.

A medicina regenerativa tem como áreas de pesquisa os seguintes ramos:

- Rejuvenescimento celular: significa um aumento na capacidade de cura do próprio corpo. Um corte na pele cicatriza em alguns dias, porém alguns órgãos não

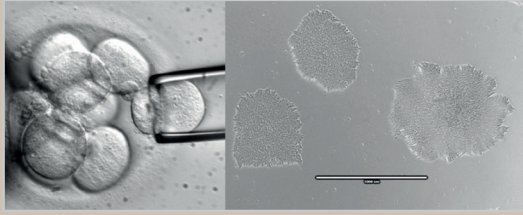


Figura 1: Células-tronco não diferenciadas. Fase de blastocisto.

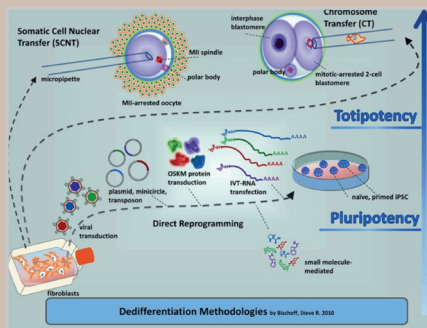


Figura 2: Método de obtenção de células pluripotentes induzidas (iPS).

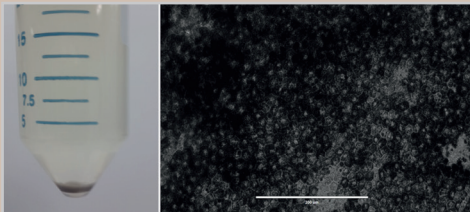


Figura 3: Epitélio pigmentar da retina derivado de células-tronco.

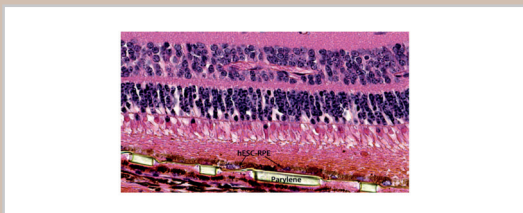


Figura 4: EPR derivado de células-tronco embrionárias semeado em um substrato de parilene no espaço sub-retiniano de porcos Yucatan.

conseguem retomar sua função após lesões crônicas.

- **Substituição celular:** envolve a substituição de tecidos e órgãos com danos irreversíveis por órgãos e tecidos saudáveis, oriundos hoje de doadores vivos ou pos morten. Com as novas técnicas de engenharia celular, especialmente derivadas de células tronco embrionárias e, mais recentemente, de células pluripotentes induzidas (iPS), que são células adultas do próprio paciente reprogramadas para se tornarem em células tronco.

- **Regeneração celular:** envolve o implante de células ou produtos celulares específicos em órgãos ou tecidos degenerados, com o objetivo de restaurar a função comprometida desses órgãos ou tecidos.

Células-tronco

O corpo humano é composto por mais de 200 tipos diferentes de células, como células nervosas, musculares, ósseas, glandulares etc., as quais se originam a partir de células-mãe ou progenitoras, genericamente chamadas de células-tronco.

Além de dar origem a todas as células de um organismo, as células-tronco são muito importantes na pesquisa médica, porque apresentam o potencial de, no futuro, possibilitar a construção de tecidos ou mesmo órgãos inteiros em laboratório, através de tecnologias, grande área denominada de Medicina Regenerativa.

Existem dois tipos principais de células-tronco:

A - Células-tronco embrionárias, que existem somente nos estágios mais precoces do desenvolvimento do embrião e que apresentam potencial para se diferenciar em todos os tipos celulares;

B – Células-tronco somáticas ou adultas, que são encontradas em vários tecidos do corpo humano, mesmo quando adultos, apresentando uma capacidade limitada de se diferenciar em apenas alguns tipos celulares, como por exemplo células da medula óssea que se transformam constantemente em células do sangue;

Recentemente, os cientistas conseguiram fazer com que células adultas especializadas de um indivíduo (como por exemplo células sanguíneas ou da pele) se comportem, em laboratório, como células-tronco embrionárias; tais células são chamadas de células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs em Inglês), apresentando potencial de se transformarem em diversas outras células, tecidos ou órgãos do corpo.

A possibilidade de se gerar iPSCs é extremamente importante para proporcionar o tratamento de várias doenças que não apresentam cura atualmente; além disso, possivelmente acabar com as filas de transplante de órgãos, pois cada paciente com necessidade de transplante poderia, no futuro, receber um tecido ou órgão

construído em laboratório e composto por células com sua mesma carga genética.

Possibilidades de tratamento em segmento anterior

As células-tronco do limbo são responsáveis pela regeneração do endotélio e muitas vezes no reparo de lesões corneanas. O transplante de limbo autólogo ou heterólogo já é uma realidade há algum tempo, porém com resultados ainda subótimos.

Em um estudo, realizado em 2010, pesquisadores do Raffalele Scientific Institute, na Itália, utilizaram células-tronco limbares autólogas no tratamento de pacientes com queimaduras químicas. Em 76,6% dos olhos, o epitélio corneano foi regenerado, com fechamento dos defeitos estável.

Vários grupos ao redor do mundo estão no momento investindo nessa área de pesquisa, que deve apresentar resultados mais favoráveis num futuro próximo.

Possibilidades de tratamento no segmento posterior

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) e a doença de Stargardt tem em comum seu início como uma alteração do epitélio pigmentar da retina (EPR).

Vários grupos ao redor do mundo estão focando em um possível tratamento baseado na substituição do EPR degenerado por células jovens, saudáveis, derivadas de células-tronco embrionárias ou iPS.

Nosso grupo na Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), em parceria com o Núcleo de Terapia Celular da USP (NUCEL) está atualmente investigando a segurança do implante de células-tronco embrionárias diferenciadas em laboratório em células do EPR no espaço subretiniano de pacientes com essas duas patologias.

O estudo é financiado pelo CNPq, com a parte de cultura celular realizada no NUCCEL, e a seleção de paciente, cirurgia e acompanhamento dos mesmos será realizada na UNIFESP-EPM.

O estudo está registrado no clinicaltrials.gov sob o número NCT02903576, e se propõe a ser um estudo prospectivo, open label, não randomizado, Fase I/II, tendo como end point primário a segurança do procedimento, e como end points secundários a melhora da acuidade visual e nos exames complementares, como campo visual, eletrorretinograma e exames de imagem.

O estudo se encontra em andamento e até o momento os pacientes não apresentaram nenhum evento adverso decorrente do procedimento cirúrgico nem da injeção de células.

Como todos os estudos feitos até o momento, são estudos de fase I, os pacientes selecionados são aqueles com as degenerações mais avançadas e, consequentemente, acuidades visuais iniciais muito comprometidas.

Esse é um dos fatores que provavelmente está ainda impactando na pequena melhora visual que os pacientes desses estudos apresentam.

Especula-se que, nas próximas fases, com a seleção de pacientes com retinas ainda viáveis, a melhora possa ser maior.

Glaucoma

Pacientes com glaucoma apresentam perda de células ganglionares da retina interna, com axônios que se estendem desde a retina até o corpo geniculado lateral.

A pesquisa no momento tenta utilizar células tronco como mediadores de neuroproteção, no sentido de evitar a progressão do dano glaucomatoso.

Especula-se que fatores secretados por essas células podem agir nas células ganglionares nativas do paciente no sentido de regeneração do dano glaucomatoso, com algumas confirmações em estudos pré-clínicos, porém sem estudos clínicos ainda em andamento.

Em conclusão, a área de medicina regenerativa apresenta um imenso potencial para a medicina nos próximos anos, e para a oftalmologia em particular, contudo, muita pesquisa ainda é necessária para que possamos dar uma boa notícia aos nossos pacientes com patologias oculares intratáveis no momento.

Referências Bibliográficas

1. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126(4):663–76.
2. Rama P, Matuska S, Paganoni et al. Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration. *The New England Journal of Medicine* 2010; 363; 147-155.
3. Nazari H, Zhang L, Zhu D, et al. Stem cell based therapies for age-related macular degeneration: the promises and the challenges. *Prog Retin Eye Res*. 2015; 48: 1–39.
4. Schwartz S. D. et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *Lancet* 385, 509–516 (2015).
5. Brant Fernandes RA, Koss MJ, Falabella P, Stefanini FR, Maia M, Diniz B, Ribeiro R, Hu Y, Hinton D, Clegg DO, Chader G, Humayun MS. An Innovative Surgical Technique for Subretinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell-Derived Retinal Pigmented Epithelium in Yucatan Mini Pigs: Preliminary Results. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016;47:342–351. ●

HUBER M. VASCONCELOS JÚNIOR

Oftalmologista, especialista em Retina e Vítreo pela UNIFESP/EPM. Fellow em Retina/Genética no Casey Eye Institute-Oregon Health and Science University. Portland-OR-EUA.

PAULO FALABELLA

Doutor em Oftalmologia e Ciências Visuais pela UNIFESP - University of Southern California-EUA.

**JULIANA FERRAZ SALLUM**

Professora Afiliada do Departamento de Oftalmologia da UNIFESP. Especialista em Genética Clínica pela Sociedade Brasileira de Genética Clínica. Doutora em Oftalmologia e Ciências Visuais pela UNIFESP - Johns Hopkins University EUA.

Terapia Gênica em Oftalmologia

Introdução

A terapia gênica refere-se à técnica de tratamento que modifica o material genético da célula receptora, alterando o seu material biológico transcrito e seu funcionamento. A forma clássica dessa terapia refere-se à introdução de um material genético externo em um organismo com finalidade terapêutica. Outras formas de terapia gênica serão apresentadas durante o capítulo.

Os objetivos das diferentes terapias gênicas são substituir, reparar, aumentar, modular ou inativar a função do gene tratado. Na maioria dos casos, para a realização dessa terapia, é essencial que se conheça o mecanismo molecular e a alteração genética que esteja vinculada de

forma direta com a doença tratada. Nesses casos, o gene alterado será o alvo primário da terapia.

Em casos especiais, estratégias alternativas de terapia gênica podem ser utilizadas. Como exemplos, podemos citar: o tratamento genético para aumentar a produção de um fator benéfico em uma doença multifatorial; ou a alteração genética de uma célula normal, para que essa substitua a função fisiológica de uma célula doente.

O gene pode ser introduzido na célula-alvo de duas formas: in vivo ou ex vivo. Na técnica in vivo, a introdução do gene ocorre diretamente no organismo, enquanto que na técnica ex vivo, as células são retiradas do indivíduo, modificadas geneticamente e depois reintroduzidas. Na terapia gênica ocular, a técnica in vivo é

utilizada atualmente, enquanto que a técnica *ex vivo* tem sido aplicada em oncologia no tratamento de linfomas.

Histórico

Nos anos 60, evidências científicas a respeito da modificação genética foram prova de conceito e mostraram a possibilidade de transformação genética por fator exógeno. A hipótese científica baseou-se na observação de que o papovírus SV40 integrava-se ao genoma da célula invadida e fazia modificações na célula-alvo, e que uma parte do genoma viral se mantinha expresso na nova célula.

Apesar do olho ser um ambiente imuno-privilegiado, a primeira evidência de transferência de genes retinianos foi publicada em 1996, tendo sido realizada em modelos animais (camundongos) com retinose pigmentar. Esse estudo utilizou um vírus adeno-associado (AAV) como vetor para carrear o DNA terapêutico, o qual foi injetado sub-retiniano. Esse tipo de vetor causa menos reação imunológica que os descritos anteriormente, além de não causar doenças em estado natural. Desde então, diversos estudos foram conduzidos com o objetivo de tratar as mais variadas doenças oculares hereditárias, principalmente retinianas. Todo esse histórico culminou com os primeiros estudos clínicos para tratamento de doenças hereditárias da retina em 2007, mais precisamente para o tratamento da Amaurose congênita de Leber secundária a mutações no gene RPE65.

Em dezembro de 2017, o FDA aprovou a primeira terapia gênica indicada para o tratamento de uma doença hereditária retiniana. A medicação denominada voretigene neparvovec-rzyl (Luxturna®, Spark Therapeutics Inc, EUA) utiliza o vetor AAV injetado sub-retiniano para tratar distrofias retinianas associadas a mutações no gene RPE65 e é a primeira terapia gênica propriamente dita aprovada nos EUA, já que o vetor viral é injetado diretamente no corpo humano.

Vetores virais

A utilização de vetores virais para a transferência gênica é o método mais comum utilizado atualmente. Outras formas incluem princípios físicos ou químicos, como polipeptídeos e nanopartícula.

No preparo do vetor, os vírus são modificados para que fiquem deficientes em replicação e capazes de transferir seu material genético para células-alvo. Isso acon-

tece através da deleção de genes virais envolvidos na proliferação viral e da substituição destes pelo gene ou material de interesse. Genes envolvidos no desenvolvimento de doenças também são inativados.

O objetivo principal dos vetores virais é realizar a transdução das células-alvo, entregando dentro das mesmas o material genético que será usado para a terapia genética *in situ*.

Classicamente, a função é realizar transcrição reversa e integração do DNA com a célula-alvo, o que conhecemos como terapia gênica por adição, porém sem potencial de replicação. O material genético transduzido na célula-alvo também pode assumir a forma episomal,

Os objetivos das diferentes terapias gênicas são substituir, reparar, aumentar, modular ou inativar a função do gene tratado. Na maioria dos casos, para a realização dessa terapia, é essencial que se conheça o mecanismo molecular e a alteração genética que esteja vinculada de forma direta com a doença tratada

isto é, não se integrando ao DNA da célula receptora.

Dentre os vetores virais, retrovírus e o AAV são os com maior taxa de sucesso clínico nos diversos estudos clínicos existentes.

- **Retrovírus:** Subtipos desse vetor viral foram os primeiros vetores virais utilizados. Duas outras linhagens de retrovírus foram posteriormente desenvolvidas com esse fim: lentivírus e o spumavírus. Os lentivírus são atualmente usados em alguns protocolos clínicos sistêmicos e nos protocolos de terapia gênica retiniana. Eles possuem algumas vantagens principais em relação às linhagens anteriores de retrovírus. A primeira é que eles são capazes de transferir o material genético para células que não estão em processo de divisão (células quiescentes). Além disso, são capazes de transportar material genético maior e mais complexo (até 8-10kb) e, por fim, eles têm uma predileção por integração do material genético a regiões dos genes que podem ser codificadas, sendo assim mais efetivos, pois aumentam a possibilidade de expressão estável do transgene.

A principal desvantagem desse vetor viral, assim como a de qualquer outro existente, são as reações imunológicas secundárias ao seu uso. Essa reação pode causar

lesões na célula-alvo e adjacentes, além de poder diminuir o potencial de expressão transgênica.

- Vírus adeno-associado (AAV): O AAV é derivado de um parvovírus, não envelopado, não patogênico e incapaz de replicar por si só. Esse vetor viral demonstrou efetividade em diferentes tecidos, incluindo fígado, músculo cardíaco, sistema nervoso central e retina. Assim como todos os outros vetores virais anteriormente citados, o

// O objetivo principal dos vetores virais é realizar a transdução das células-alvo, entregando dentro das mesmas o material genético que será usado para a terapia genética em si

material genético do AAV é substituído pelo material genético de interesse. Após a retirada do material genético original e o preparo adequado, a capacidade residual desse vetor viral para carregar material genético vai até aproximadamente 5 kb, uma desvantagem em relação aos vetores de lentivírus. Uma característica específica é que esse vetor não integra o material genético ao genoma da célula receptora, permanecendo episomal. Isso pode diminuir os riscos relativos de uma integração de material genético, mas também pode fazer com que os efeitos sejam temporários. Apesar da não integração, o DNA é transduzido do episomo e mantém a capacidade de expressão por longo prazo. Os AAVs possuem em torno de 11 sorotipos diferentes, os quais possuem capsídeos com características específicas, como tropismo por tecidos distintos. Os capsídeos virais podem ser melhorados com engenharia genética, formando AAVs recombinantes que têm sido atualmente utilizados. O AAV2 é o mais estudado e o mais usado nos diversos protocolos clínicos, pois é o que tem melhor tropismo por células retinianas e EPR. Outros vetores também em avaliação, com tropismo por células oculares são: AAV4, AAV5 e AAV8.

A genotoxicidade também é a principal limitação desses vetores, o que exige imunossupressão local e sistêmica temporárias após sua administração na terapia genética.

Classificação da terapia gênica por mecanismo de ação

A maioria dos tipos de terapia gênica usa um vetor viral capaz de fazer a transfecção celular e alterar o ma-

terial genético de diferentes formas. As principais formas de terapia gênica que estão sendo usadas nos principais estudos pré-clínicos e clínicos são:

- Terapia gênica por aumento da expressão (gene augmentation): é a principal forma de terapia gênica em humanos até o momento. Através da adição de um material genético na célula-alvo, haverá o aumento da expressão proteica com diversos fins bioquímicos naquela célula/

tecido. Essa substância que passará a ser produzida pode estar ausente por uma anormalidade genética hereditária que inativa as duas cópias do gene ou estar apenas insuficiente, mantendo atividade residual. Nesses casos, o aumento da sua produção é necessário para realizar uma função específica.

- Terapia gênica por edição (gene editing): nessa terapia, o DNA da célula-alvo é diretamente alterado

por inserção, deleção ou substituição de uma sequência de DNA específica. Existem várias formas de se realizar edição genética, sendo as três principais: - Zinc finger nucleases (ZFNs); - Nucleases com efetores do tipo ativador transcricional (transcription activator-like effector nucleases – TALENs); e – agrupados de curtas repetições regularmente espaçadas (clustered regularly interspaced short palindromic repeats – CRISPR). Essa última tecnologia forma, com o conjunto de enzimas CAS (proteínas associadas ao CRISPR), o sistema CRISPR-Cas9, um sistema que pode utilizar até dois vetores virais para a transdução da célula-alvo. Um vetor transporta o maquinário utilizado na edição e o outro, o material genético que demarcará a região a ser editada. Atualmente o CRISPR-Cas9 é o mais difundido e estudado método de edição gênica, e pode ser aplicado in vivo ou in vitro. Está sendo utilizado para a elaboração de modelos animais transgênicos com doenças específicas para serem usados em estudo pré-clínicos. Já existem protocolos iniciais para tratamento de doenças hereditárias da retina (ver capítulo específico).

- Terapia gênica por inativação ou inibição (gene inactivation or inhibition): o objetivo principal desse tipo de terapia gênica é inativar uma proteína anormal, secundária à mutação que gere ganho de função. Essa terapia pode ser realizada através dos métodos já citados (ZFNs, TALENs e CRISPR-Cas9), como também pode ser usado um RNA de interferência (RNAi). O RNAi é um mecanismo de regulação gênica endógeno pós-transcricional, mediado por moléculas de RNA que se ligam ao RNA mensageiro, levando à degradação de uma parte

de seu segmento, impedindo que esse seja traduzido.

- Terapia gênica por toxicidade seletiva (selective toxicity): esse método de terapia gênica leva à degradação do gene alvo e sua estratégia representa uma aplicação de grande interesse na oncologia. A célula-alvo pode ser transduzida por um gene “suicida”, o qual modulará a produção de agentes tóxicos e a consequente morte celular. Outra forma de ação é usar um gene que sinalize a célula-alvo e faça com que ela seja atacada e destruída pelo sistema imune. Os efeitos colaterais possíveis relacionados a essa terapia são os principais obstáculos para seu uso.

- Terapia gênica por oligonucleotídeos anti-senso (Antisense oligonucleotides – AONs): essa terapia usa um oligonucleotídeo de RNA utilizado de duas formas principais. Na primeira, ele se liga em região específica do pré-RNA mensageiro (ex: região intrônica que tenha sido transcrita e criado um pseudoexon no pré-RNAm), modulando o processo de splicing (splicing: processo depois da transcrição e antes da tradução, essencial para a formação do RNAm) e gerando um RNA mensageiro saudável. Outra forma de atuação é causando a degradação do RNA mensageiro formado por um alelo com mutação através da estimulação do RNase-H (eficaz em casos de doenças autossômicas dominantes com um alelo normal e outro com mutação que gera uma proteína aberrante com efeito dominante negativo sobre a proteína normal do alelo saudável).

Vias de tratamento para terapia gênica

As três principais formas de tratamento utilizadas nas terapias gênicas oculares atualmente são a injeção sub-retiniana, a injeção intravítrea e a intracameral. Essas vias permitem a utilização de menor volume medicamentoso, maior taxa de transfecção e menor índice de complicações devido ao efeito medicamentoso restrito ao local de aplicação. Tratamento tópico, intra-estromal, subconjuntival e supracoroidal já foram testados em animais.

A injeção sub-retiniana é a forma de tratamento mais utilizada nos protocolos atualmente. A maioria dos genes envolvidos nas doenças hereditárias da retina se manifesta nos segmentos externos dos fotorreceptores e EPR. A injeção da medicação com vetor viral próximo a essas células aumenta a taxa de transfecção e efetividade da terapia gênica. A única medicação oftalmológica aprovada para terapia gênica até o momento (voretigene

neparvovec-rzyl / Luxturna) utiliza injeção sub-retiniana como via de administração.

Para a realização do procedimento é necessária uma vitrectomia via pars plana com descolamento da hialoide posterior e injeção sub-retiniana da medicação com micro cânula de 41 gauge (diâmetro interno) com consequente formação de uma bolha, que representa a retina descolada com a medicação sub-retiniana. Essa bolha sofre resolução espontânea, dentro das primeiras 24 horas após o procedimento. Um método alternativo consiste em criar uma pequena bolha (pré-bolha) com BSS antes da injeção do medicamento. Essa pré-bolha facilita a injeção da medicação, pois cria um plano de clivagem entre os fotorreceptores e o EPR, melhora a precisão do procedimento e reduz o risco de desperdício do medicamento no vítreo, nos casos de falha em descolar a retina para a criação da bolha.

O uso do OCT intra-operatório auxilia nos principais passos da cirurgia de terapia gênica sub-retiniana. O aparelho tem função importante nos passos iniciais da criação da bolha, além de confirmar a injeção da medicação no espaço sub-retiniano e avaliar possíveis intercorrências, como: retinosquise, descolamento do EPR, buraco macular, dentre outras.

A localização do tratamento sub-retiniano irá depender do protocolo seguido, assim como a idade mínima para a realização do procedimento. Além das complicações inerentes à vitrectomia, outras complicações relacionadas são: baixa de visão persistente, inflamação ocular, hemorragia sub-retiniana e descolamento de retina persistente. Apesar de uma maior incidência de complicações quando comparado à injeção intravítrea, o procedimento apresenta um bom perfil de segurança e é reproduzível nas mãos de

// A injeção sub-retiniana é a forma de tratamento mais utilizada nos protocolos atualmente. A maioria dos genes envolvidos nas doenças hereditárias da retina se manifesta nos segmentos externos dos fotorreceptores e EPR

cirurgiões experientes.

A injeção intravítrea é um meio fácil e rápido para realização da terapia gênica. A desvantagem para esse tipo de abordagem está na ocorrência de quadros inflamatórios crônicos, na necessidade de re-tratamento com maior frequência e na menor capacidade de transfecção gênica pe-

los vetores virais existentes, como demonstrados em alguns estudos. Esse tipo de tratamento tem sido mais utilizado para transfectar células ganglionares e outras das camadas mais internas da retina, apesar de testes para tratamento de doenças em camadas retinianas externas.

Tratamento aprovado

Em dezembro de 2017, voretigene neparvovec-rzyl (Luxturna®, Spark Therapeutics Inc, EUA) tornou-se a primeira terapia gênica in vivo aprovada pelo FDA para o tratamento de uma doença hereditária. A terapia consiste em uma solução de AAV sorotipo 2 e é indicada para o tratamento de pacientes portadores de distrofias retinianas causadas por mutações recessivas no gene RPE65. Pacientes candidatos à terapia necessitam de confirmação do diagnóstico molecular, além da presença de células retinianas viáveis.

O gene RPE65 possui papel fundamental no ciclo visual que ocorre entre o EPR e os fotorreceptores, e mutações neste gene acarretam em deficiência enzimática local, acúmulo de precursores tóxicos e consequente deterioração da função retiniana. Mutações no RPE65 são responsáveis por 8-16% dos casos de amaurose congênita de Leber e 1-3% dos casos de retinose pigmentar, e os sintomas e idade de apresentação da doença são variáveis. Pacientes são afetados nas primeiras décadas de vida e normalmente sofrem de nictalopia (cegueira noturna), pois a disfunção do RPE65 afeta predominantemente bastonetes. A doença apresenta caráter progressivo, com perda de campo visual e acuidade visual, pois cones também são afetados, culminando em amaurose. O medicamento transporta uma cópia funcional do gene RPE65 dentro do vetor viral e é administrado com injeção sub-retiniana, tendo o EPR como célula-alvo. Uma vez transduzido, o DNA (RPE65) implantado será utilizado pelo EPR para restabelecer a produção enzimática e corrigir o ciclo visual que se encontrava total ou parcialmente interrompido.

Com relação à duração dos efeitos demonstrados com voretigene neparvovec-rzyl durante o estudo clínico, estes apresentam-se mantidos até a presente data, após três anos da sua administração. Em tese, a terapia apresenta potencial de benefício no longo prazo, com apenas uma injeção, em razão das células do EPR serem pós-mitóticas e perenes.

Protocolos clínicos

Existem vários protocolos de terapia gênica voltados para doenças oculares em andamento no momento, em sua maioria voltados para o tratamento de doenças retinianas.

Cada protocolo possui recomendações específicas voltadas para a doença a ser tratada. A maioria dos protocolos

exige genotipagem conclusiva prévia (ex: duas variantes patogênicas confirmadas em doença autossômica recessiva). Essa confirmação genética é essencial para realização do tratamento adequado, tendo em vista que a terapia se baseia em medicina de precisão. Outras exigências, como limite mínimo e máximo de idade, acuidade visual e extensão da lesão no órgão alvo também são determinados dependendo do tipo de protocolo e em qual fase ele se encontra. O comprometimento do paciente com relação a esses protocolos é essencial.

A necessidade da presença de células viáveis para a realização de terapia gênica é essencial. Caso não existam mais células-alvo com potencial de resgate, outras formas potenciais de tratamento devem ser avaliadas, como terapias celulares, optogenética e próteses visuais de neuroestimulação elétrica.

Referências Bibliográficas

- 1- Ameri H. Prospect of retinal gene therapy following commercialization of voretigene neparvovec-rzyl for retinal dystrophy mediated by RPE65 mutation. *J Curr Ophthalmol*. 2018;30(1):1-2.
- 2- Bennett J, Tanabe T, Sun D, et al. Photoreceptor cell rescue in retinal degeneration (rd) mice by in vivo gene therapy. *Nat Med*. 1996;2(6):649-54.
- 3- Côco M, Han SW, Sallum, IMF. Terapia gênica em distrofias hereditárias de retina. *Arq. Bras. Oftalmol*. 2009;72:560-566.
- 4- Collin RWJ, Garanto A. Applications of antisense oligonucleotides for the treatment of inherited retinal diseases. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(3):260-266.
- 5- Friedmann T. A brief history of gene therapy. *Nat Genet*. 1992;2(2):93-98.
- 6- Lehrman S. Virus treatment questioned after gene therapy death. *Nature*. 1999;401(6753):517-8.
- 7- MacLaren RE, Groppe M, Barnard AR, et al. Retinal gene therapy in patients with choroideremia: initial findings from a phase ½ clinical trial. 2014;383:1129-1137.
- 8- Maguire AM, High KA, Auricchio A, et al. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2009;374(9701):1597-605.
- 9- Naso MF, Tomkowick B, Perry WL3rd, et al. Adeno-Associated Virus (AAV) as a Vector for Gene Therapy. *BioDrugs*. 2017;31(4):317-334.
- 10- Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017 Aug 26;390(10097):849-860.
- 11- Sakuma T, Barry MA, Ikeda Y. Lentiviral vectors: basic to translational. *Biochem J*. 2012;443(3):603-18.
- 12- Takahashi VKL, Takiuti JT, Jauregui R, et al. Gene therapy in inherited retinal degenerative diseases, a review. *Ophthalmic Genetics*, 39:5, 560-568. ●

LAURENTINO BICCAS NETO

Médico pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Residência Médica e Fellowship em Retina pela Fundação Hilton Rocha - BH. Especialista em Mácula pela UNIFESP. Ex-professor de Oftalmologia da Escola de Medicina da Santa Casa do Espírito Santo.



Aplicação Prática da Angio-OCT

Na opinião do médico oftalmologista Laurentino Bicas Neto, especialista em Mácula pela UNIFESP e ex-professor de Oftalmologia da Escola de Medicina da Santa Casa do Espírito Santo, a angio-OCT trouxe inúmeros avanços na avaliação retiniana, ainda restritos à mácula e ao nervo óptico (cujos desdobramentos práticos ainda estão sendo sistematizados em áreas como a do glaucoma) e em breve ampliados para maiores áreas retinianas, à medida que novas tecnologias são incorporadas (maior velocidade de varredura, maior campo de exame etc.).

Para ele, a angio-OCT trouxe vantagens estratégicas e científicas. “Primeiramente, precisamos entender que, ao permitir uma angiografia sem o uso de contraste, sendo um exame rápido e que pode ser realizado por um técnico habilitado sem a presença do médico (que lauda de modo assíncrono), houve um grande boom de sua utilização no mundo todo, sob o aspecto de fluxo

de trabalho e também econômico”, destaca o médico, salientando que há uma tendência de menores margens e “pacotes” na remuneração médica em todo o mundo desenvolvido, o que inviabiliza a adoção da angiografia convencional em larga escala cada vez mais.

Do ponto de vista científico, o especialista explica que a angio-OCT veio permitir pela primeira vez a diferenciação dos complexos vasculares maculares em seus planos e conexões, antes impossível pela angiografia convencional, com desdobramentos ainda em análise no entendimento das doenças retinianas. “Este exame nos permitiu, pela primeira vez, uma análise quantitativa de fluxo e, em breve, da própria velocidade do fluxo capilar com os novos algoritmos em desenvolvimento”, avalia Bicas. Segundo o especialista, em comparação com a angiografia convencional, a angio-OCT permite identificar muitas vezes com maior facilidade neovascularização sub-retiniana, por exemplo. “Trata-se, portanto, de uma

grande ferramenta, que permite a repetição com muita frequência de uma avaliação angiográfica antes restrita pelo incômodo e risco a exames esporádicos”, completa.

Pacientes com doenças vasculares retinianas

O médico diz que este exame está indicado em todos os pacientes com doenças vasculares retinianas. “Entretanto, o maior avanço tem sido na maculopatia relacionada à idade neovascular, sem dúvida. Hoje sabemos da existência de membranas neovasculares quiescentes sob o epitélio pigmentado retiniano e do seu comportamento. Começamos a entender o ciclo de vida dos processos neovasculares sob tratamento farmacológico e começamos a buscar biomarcadores que possam, através da angio-OCT, nos guiar em estratégias customizadas de maior eficácia”, observa o oftalmologista, esclarecendo que a análise da zona avascular foveal pode indicar quadros com maior isquemia geral e periférica em portadores de retinopatia diabética ou nas oclusões vasculares retinianas, entre outros usos dessa nova tecnologia.

De acordo com Biccass, o grande avanço da angio-OCT surge quando se incorpora uma estrutura DICOM, utilizando um sistema gerenciador de imagens (PACS). “O fluxo de trabalho fica muito fácil e rápido. O paciente que retorna para uma aplicação intravítrea, por exemplo, ao se sentar para a consulta já tem seu quadro completamente detalhado na tela pela angio-OCT realizada minutos antes”, enfatiza o especialista, ressaltando que tem realizado o exame com frequência em todos os pacientes portadores de doenças vasculares retinianas e também nos portadores de doenças do nervo óptico, como neuropatia óptica isquêmica anterior e no glaucoma. “Nesse último escopo, ainda precisamos melhorar as ferramentas de análise para implementarmos de forma prática a tecnologia”, avalia.

O médico revela que a análise do exame não deve ficar restrita ao scan registrado. Ele diz que o oftalmologista deve dispor dos dados brutos – seja no próprio equipamento (standalone) ou via PACS, e navegar pelos cortes, ajustar os marcadores na segmentação correta, afastar artefatos e fazer uma análise crítica. “A angio-OCT pode produzir muita bobagem em mãos sem treino. Os artefatos ainda são muitos e é preciso treinamento, conhecimento e senso crítico de quem analisa as imagens”, afirma o oftalmologista, enfatizando que podem ser avaliados o complexo vascular superficial (com o plexo capilar superficial macular e o plexo capilar radial peripapilar em torno do nervo óptico) e o complexo vascular profundo (com os plexos capilares maculares intermediário e profundo). “Podemos também determinar o diâmetro da zona avascular foveal e termos medida da densidade de

fluxo. Essa tecnologia, portanto, nos abre novas oportunidades”, analisa o especialista.

Expertise para realizar um bom exame

Para Biccass, é fundamental, portanto, que hoje toda clínica de diagnóstico trabalhe em estrutura com integração DICOM. Ele diz que os programas gerenciadores PACS permitem organizar a lista de trabalho, otimizar o fluxo e garantem a possibilidade de acesso remoto para laudos e visualizações. “Na minha clínica tenho dois tomógrafos que não param (Cirrus e Spectralis). Precisei capacitar quatro tecnólogas para realizarem os exames com expertise (uma delas certificada pelo Duke Reading Center), porém hoje, antes mesmo do paciente entrar, já tenho as imagens na tela, com qualidade”, afirma o médico. Além disso, ele reforça que é importante padronizar com o time quais são os protocolos, scans a serem feitos. “Depois, é preciso ter acesso ao raw data, ou seja, ao cubo de imagens completo para escolher o melhor enquadramento estrutural, ajustar manualmente o plano da angiotomografia etc. Isso tem que ser feito pelo médico e é nessa hora que entra a expertise de cada um”, pondera.

Quanto às perspectivas futuras em relação à angio-OCT, Biccass ressalta que, em primeiro lugar, é necessário haver maior rapidez de varredura, o que só se consegue com o paradigma atual com fontes de laser ultrarrápidas, o que significa um custo exorbitante no momento. De acordo com o especialista, com frequências de varredura acima dos 400kHz, haverá novas possibilidades a explorar, com maior abrangência de cobertura (o Plex Elite da Zeiss, ainda um equipamento de estudo, consegue exibir em um único scan 12x12mm) e melhor resolução dos plexos vasculares. “E novos algoritmos, como o VISTA, permitirão, por exemplo, detectar a velocidade de fluxo e mapear vasos com baixo fluxo (low flow), hoje não identificados abaixo do limiar de detecção de fluxo (em torno de 0,2 a 0,3 mm/s nos aparelhos comercialmente disponíveis)”, explica o oftalmologista.

O médico enfatiza ainda que a melhoria dos sistemas ópticos ou tecnologias de óptica adaptativa poderão também permitir ganhos enormes na resolução lateral na análise estrutural (pulando dos atuais 15 micra para 2-4 micra). “Por fim, novos algoritmos, como o Projection Resolved OCTa, permitem identificar melhor planos específicos livres de artefato de projeção (e analisar pela primeira vez os três planos vasculares distintos na região macular). E fica a expectativa (e o medo!) da Inteligência Artificial segmentando, corrigindo, medindo e laudando exames. Veremos muitas novidades em curto tempo”, finaliza Biccass. ●

LEANDRO CABRAL ZACHARIAS
Médico Assistente - Hospital das Clínicas/
FMUSP. Coordenador do Setor de
Oftalmologia do Centro Cirúrgico - HC/
FMUSP. Diretor da Sociedade Brasileira de
Retina e Vítreo.



Anti-VEGF na retinopatia Diabética Proliferativa

Conforme explica Leandro Cabral Zacharias, médico assistente e professor da Pós-Graduação do Hospital das Clínicas da FMUSP, coordenador do Setor de Oftalmologia do Centro Cirúrgico do HC/FMUSP e diretor da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo, muitas doenças oculares, como a degeneração macular relacionada à idade na forma exsudativa, e edemas maculares secundários a oclusões venosas ou ao diabetes, apresentam um aumento dos níveis intraoculares de VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular).

De acordo com o médico, o VEGF, sabidamente, estimula a proliferação vascular e o aumento da permeabilidade dos vasos, estando intimamente relacionado à formação de membranas neovasculares subretinianas (conforme visto em casos de degeneração macular) e a

neovasos pré-retinianos (como observado em casos de retinopatia diabética proliferativa). “Pelo aumento da permeabilidade vascular, facilitam a quebra da barreira hematorretiniana interna, o que ocasiona o edema macular observado em diversas condições clínicas”, esclarece o especialista, ressaltando que os anti-VEGF são moléculas que se ligam ao VEGF e anulam sua ação.

O primeiro anti-VEGF disponível no mercado, segundo Zacharias, foi o pegaptanibe, lançado em 2004 e que tinha a característica de inibir seletivamente o VEGFA-isoforma 165. “Este anti-VEGF não é mais disponível comercialmente. Logo após, em 2006, foi lançado o rani-bizumabe, um fragmento de anticorpo com capacidade de inibir todas as isoformas do VEGF-A. Finalmente, em 2011, o aflibercepte, uma proteína de fusão que inibe todas as isoformas de VEGF-A e o PIGF, tornou-se disponível

para uso clínico”, afirma. Ele diz que além dos anti-VEGF citados, que foram desenvolvidos para uso específico ocular, o bevacizumabe também é muito utilizado em diversas partes do mundo. “Este anti-VEGF, que também inibe todas as isoformas de VEGF-A, foi inicialmente

inicialmente ao aparecimento de dilatações saculares nas paredes dos capilares, denominados de microaneurismas. “Com o passar do tempo, as alterações estruturais nos capilares retinianos podem gerar áreas de má perfusão tecidual. Essa hipóxia tecidual estimula a produção de

VEGF, o que pode levar à proliferação de neovasos de disco e/ou de retina”, pontua, esclarecendo que a retinopatia diabética proliferativa denota doença avançada e é acompanhada de perda visual severa em muitos casos. “A perda visual pode ocorrer por hemorragias vítreas e pré-retinianas, tração ao nervo óptico ou à mácula, ou por complicações decorrentes de neovascularização do segmento anterior.”

Zacharias informa que até bem pouco tempo, casos de retinopatia diabética proliferativa eram exclusi-

vamente tratados com panfotocoagulação a laser (se houvesse transparência de meios) ou vitrectomia posterior com endofotocoagulação a laser, nos casos de hemorragia vítrea ou descolamentos de retina tracionais. “Atualmente, dispomos dos anti-VEGF como potentes ferramentas para o controle da doença”, observa, salientando que há alguns anos, utiliza-se de forma “off-label” a aplicação de antiangiogênicos intravítreos em casos de retinopatia diabética proliferativa, sobretudo no pré-operatório de cirurgias de vitrectomia (havendo diversos benefícios comprovados, tais como menor sangramento intraoperatório, tempo cirúrgico e ocorrência de roturas iatrogênicas) ou nos casos de glaucoma neovascular, objetivando um controle rápido dos neovasos a fim de se otimizar o controle pressórico.

De acordo com o oftalmologista, a experiência clínica demonstra que os neovasos regredem rapidamente com a injeção de anti-VEGF, entretanto existem duas ressalvas. A primeira é que, devido à rápida regressão e forte contração do tecido fibrovascular, existe, segundo levantamentos do grupo de colaboração de estudos clínicos PACORES, cerca de 5% de chance de roturas retinianas após a aplicação do anti-VEGF, transformando um caso de retinopatia diabética proliferativa em um caso muito mais grave de descolamento regmatogênico associado. A segunda ressalva é que a regressão dos neovasos é temporária, ou seja, como o fator causal não foi tratado, os anti-VEGF induzem rápida regressão dos neovasos, contudo estes têm grande chance de retornar num segundo momento. “Deste modo, estes pacientes precisam continuar a serem seguidos ou retornarão em alguns meses com recidiva da doença”, alerta.

“ O advento das injeções intravítreas de anti-VEGF causou uma verdadeira revolução no tratamento de doenças retinianas. Para pacientes com degeneração macular exsudativa ou edema macular secundário a oclusão de veia central da retina, pela primeira vez, nós, oftalmologistas, pudemos propor um tratamento que visasse ganho visual

desenvolvido para tratamento de câncer colorretal, porém estudos posteriores demonstraram boa eficácia com o uso intraocular”, completa.

Revolução no tratamento de doenças retinianas

Para Zacharias, a oftalmologia se beneficia muito dos anti-VEGF, pois através de seu uso é possível melhorar a qualidade de vida e salvar muitos pacientes da cegueira. “O advento das injeções intravítreas de anti-VEGF causou uma verdadeira revolução no tratamento de doenças retinianas. Para pacientes com degeneração macular exsudativa ou edema macular secundário a oclusão de veia central da retina, pela primeira vez, nós, oftalmologistas, pudemos propor um tratamento que visasse ganho visual”, enfatiza o médico.

Ele comenta que estudos de seguimento a longo prazo, como o CATT, demonstraram que ao menos 50% dos pacientes com DMRI tratados com injeções intraoculares de anti-VEGF mantêm visão de 20/40 ou melhor após cinco anos do início dos sintomas, o que era inimaginável antes da era dos anti-VEGFs. “Para doenças como o edema macular secundário a oclusão de ramo venoso ou o edema macular diabético, o tratamento com antiangiogênicos mostrou-se superior à fotocoagulação a laser, transformando-se no padrão ouro de tratamento”, diz o oftalmologista.

Na retinopatia diabética, conforme revela o professor, os níveis séricos elevados de glicose ocasionam alterações estruturais nos capilares retinianos, tais como espessamento da membrana basal e perda de pericitos, levando

Estudos comparativos

Segundo Zacharias, dois estudos prospectivos randomizados se destacam ao compararem anti-VEGFs com fotocoagulação a laser. O protocolo S do grupo de colaboração DRCRnet comparou a panfotocoagulação a laser com injeções repetidas de ranibizumabe para o tratamento de casos proliferativos. Pacientes randomizados para receber laser, mas que também apresentassem edema macular, receberam injeções de anti-VEGF para tratamento do edema. “Após dois anos, o grupo recebendo ranibizumabe apresentou melhor acuidade visual, menos constrição campimétrica e menor necessidade de vitrectomias que o grupo recebendo laser”, comenta.

E após cinco anos de acompanhamento, o médico ressalta que ambos os grupos apresentaram acuidade visual similar; o grupo recebendo ranibizumabe apresentou menor chance de desenvolvimento de edema macular diabético e menor perda campimétrica. “Um dado interessante deste estudo é o número de injeções médias necessárias para controle da doença: 7; 3,3; 3; 2,9 e 2,9 para os anos um a cinco. Ou seja, ao se optar por este tipo de tratamento, os pacientes devem ser seguidos a longo prazo e retratamentos continuam a ser necessários por no mínimo cinco anos”, enfatiza o especialista. Ele informa que o segundo estudo disponível em literatura é o CLARITY, que comparou aflibercepte versus panfotocoagulação para o tratamento de casos de retinopatia diabética proliferativa, demonstrando após um ano de seguimento que o aflibercepte foi não inferior à panfotocoagulação retiniana. “E, inclusive, apresentou ganho visual médio quatro letras melhor que o grupo recebendo laser”, aponta.

Em relação aos três anti-VEGF atualmente disponíveis comercialmente, o ranibizumabe (Lucentis), o aflibercepte (Eylia) e o bevacizumabe (Avastin), o professor esclarece que diversos estudos clínicos têm demonstrado perfis de segurança similares entre as drogas, apesar dos níveis séricos de VEGF (denotando exposição sistêmica) serem mais inibidos após injeção de bevacizumabe, seguido pelo aflibercepte e pelo ranibizumabe, nessa ordem. Com relação à eficácia em pacientes diabéticos, o protocolo T do grupo de estudos DRCRnet comparou as três drogas em casos de edema macular. “Após dois anos de seguimento, todas as drogas foram efetivas em melhorar a acuidade visual de pacientes com edema macular diabético, apesar de que pacientes tratados com aflibercepte ou ranibizumabe tiveram ganho visual estatisticamente superior aos pacientes tratados com bevacizumabe”, avalia.

Avanço e conquista

Na opinião do oftalmologista, a aprovação do tratamento de casos de retinopatia diabética proliferativa com anti-VEGFs representa, sem dúvida alguma, um avanço enorme e uma conquista para estes pacientes, que passam a ter disponível uma ferramenta potente para o controle da doença. Ele diz que os casos de retinopatia diabética proliferativa podem ou não ter edema macular associado. “No caso de edema macular acometendo a fóvea, o tratamento com anti-VEGF é superior ao laser. Nos casos proliferativos sem edema, temos a escolha de tratarmos com laser ou anti-VEGF”, observa.

O tratamento a laser, de acordo com o médico, tem a vantagem de ser mais barato e definitivo. “Considerando que muitos pacientes com retinopatia diabética proliferativa não aderem ao tratamento ou são clinicamente graves, o que pode interferir com a adesão às visitas por complicações sistêmicas, a fotocoagulação a laser apresenta a vantagem de estabilizar o quadro em poucas visitas”, afirma Zacharias. Por outro lado, ele diz que as injeções de anti-VEGF exigem uma adesão maior ao tratamento, com maior número de visitas e retratamentos por no mínimo cinco anos, no entanto apresentam a vantagem de serem um tratamento não destrutivo à retina e apresentar melhores acuidade visuais nos primeiros anos de seguimento, preservação do campo visual e menor necessidade de vitrectomia por hemorragia vítrea, quando comparado a pacientes tratados com laser.

“Minha opinião pessoal é que atualmente apresentamos duas ótimas ferramentas para controle de casos de retinopatia diabética proliferativa. A escolha do tratamento irá depender de diversos fatores, sendo os mais importantes a motivação do paciente em seguir o regime de visitas e a pre-

Minha opinião pessoal é que atualmente apresentamos duas ótimas ferramentas para controle de casos de retinopatia diabética proliferativa. A escolha do tratamento irá depender de diversos fatores, sendo os mais importantes a motivação do paciente em seguir o regime de visitas e a presença de edema macular associado

sença de edema macular associado”, analisa o especialista. Para ele, uma opção bastante interessante é a combinação de tratamentos: iniciando-se com injeções de anti-VEGF, há rápida regressão dos neovasos e estabilização do quadro. “Após algumas semanas, pode-se realizar a panfotocoagulação retiniana objetivando controle a longo prazo”, conclui Zacharias. ●

FERNANDO JOSÉ DE NOVELLI

Doutorado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) e Médico do Setor de Retina e Vítreo do Hospital de Olhos Sadalla Amin Ghanem.

MARCOS ÁVILA

Professor Titular de Oftalmologia da Universidade Federal de Goiás (UFG).



Atualização em Buraco Macular

O buraco macular é caracterizado pela ausência do tecido neurosensorial da região foveal, geralmente de formato arredondado e regular.

Normalmente ocorre sem a presença de nenhum fator secundário ou patologias oculares associadas. Incide mais em mulheres de meia idade, a grande maioria unilateral em sua apresentação, acometendo o olho contralateral de 5% a 10% dos casos⁽¹⁾⁽²⁾.

Embora a maior parte dos casos seja primário, algumas situações secundárias podem propiciar o aparecimento do buraco macular, tais como o trauma ocular, patologias maculares inflamatórias e vasculares crônicas⁽³⁾.

O paciente com buraco macular se queixa de baixa de acuidade visual central e metamorfopsia, sendo que nos quadros iniciais, de difícil percepção, à medida que o

buraco aumenta a queixa de falha no centro das imagens e distorção se pronuncia.

O buraco macular é identificado pelo oftalmologista pela avaliação fundoscópica com biomicroscopia da região macular. Algumas situações podem levar a certa dificuldade diagnóstica: a presença de membrana epirretiniana, em algumas situações específicas, apresenta um aspecto que se assemelha ao buraco macular quando é chamada de pseudo buraco macular, por não apresentar a total ausência de tecido sensorial foveal.

Outras situações seriam a atrofia da retina na área foveal; alterações das camadas retinianas com perda parcial de tecido, formando o buraco lamelar; ou alterações pigmentares localizadas e bem definidas também na região foveal⁽⁴⁾.

O exame complementar de maior importância, sem dúvida, é a Tomografia de Coerência Óptica (OCT), pois possibilitará a confirmação do diagnóstico através da avaliação das características morfológicas do buraco: medidas do diâmetro e altura, características das bordas e das camadas retinianas, permitindo classificar o buraco em relação ao seu estágio de desenvolvimento. Este estudo nos dá ferramentas para o melhor planejamento terapêutico e avaliação de prognóstico⁽⁵⁾.

O buraco macular foi descrito, em 1988, por Gass, e por ele também foi elaborada a primeira classificação baseada em achados fundoscópicos, bastante útil na prática clínica. A teoria proposta por Gass foi confirmada com o advento da OCT, porém uma nova classificação foi proposta que pouco diferiria da sua, mas que possibilitou o entendimento dos estágios iniciais do buraco macular, antes de sua completa abertura.

Tal entendimento se deve à OCT, que possibilitou a visualização da presença de uma tração do vítreo posterior, parcialmente descolado e aderido na região foveal, provocando uma tração retiniana, com repercussões anatômicas para esta região.

Para haver um consenso na nomenclatura e classificação, recentemente foi publicado uma nova classificação, realizada por um grupo de especialistas com o objetivo de criar um sistema simples, de fácil memorização, baseado em evidências e funcional para análise dos estudos clínicos. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion⁽³⁾, traction, and macular hole⁽³⁾

Nesta classificação, a denominação buraco macular é empregada somente quando ocorre a ausência de tecido retiniano foveal completo da membrana limitante interna ao epitélio pigmentar. Os estágios primários deste processo (prévio à abertura completa do buraco, no processo de descolamento do vítreo posterior), anteriormente classificados como buraco estágio 1, passou a ser denominados de adesão vítreo macular, quando a anatomia retiniana está íntegra, e de tração vítreo macular, quando a anatomia foveal sofreu alterações decorrentes da tração do vítreo posterior.

O buraco também foi classificado de acordo com seu tamanho: em pequeno, quando o diâmetro interno é menor que 250 micra; em médio, quando o diâmetro está entre 250 e 400 micra e em grande, quando maior de 400 micra.

O tratamento do buraco macular idiopático é cirúrgico, embora, em alguns casos excepcionais, ocorra o seu fechamento de maneira espontânea. Evolução diferente pode se esperar do buraco macular traumático, que pode apresentar fechamento espontâneo em 50% dos casos.

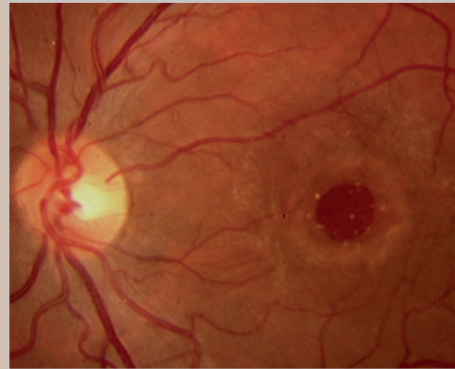


Figura 1 - Aspecto fundoscópico do buraco macular.

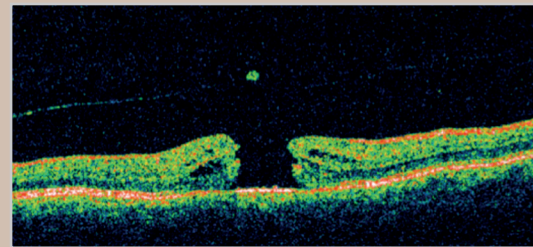


Figura 2 - Tomografia de Coerência Óptica mostrando buraco macular.

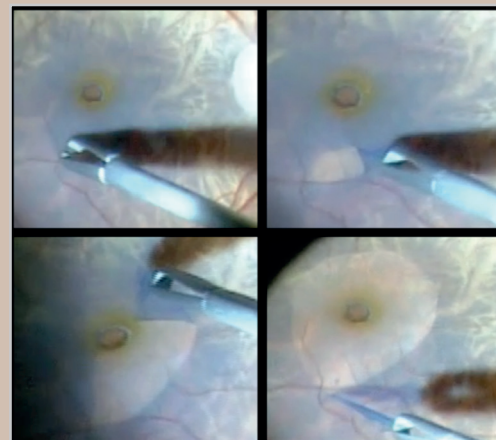


Figura 3 - Imagem de cirurgia mostrando a retirada da Membrana Limitante Interna, corada com Azul Brillante.

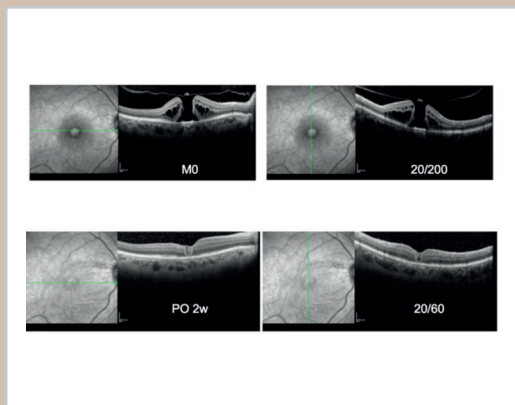


Figura 4 - Imagens superiores mostrando OCT pré-operatório; abaixo, após a cirurgia com flap invertido de MLI e fechamento do buraco macular.

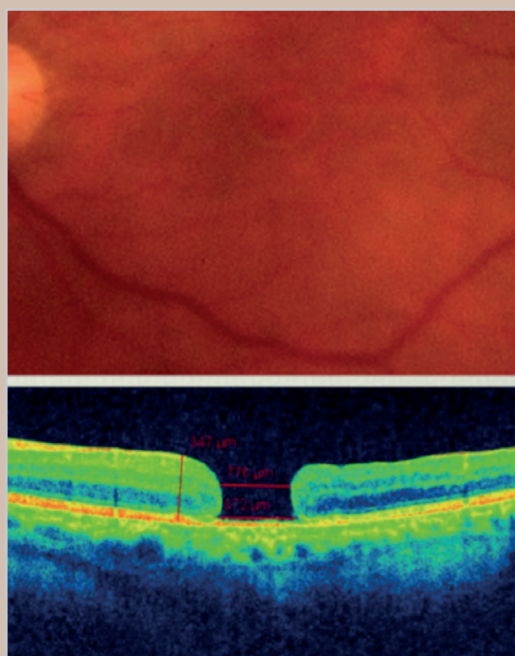


Figura 5 - A imagem superior apresenta retinografia de buraco macular confirmado pela OCT. A figura inferior mostra buraco macular com borda plana aderida ao epitélio pigmentar (paciente operado e o buraco refratário ao fechamento).

Nesta situação é recomendado que se aguarde três meses para a indicação cirúrgica.

Kelly e Wendal, em 1991⁽⁶⁾, mostrou que a vitrectomia posterior e a infusão de gás com o paciente em posição de cabeça olhando para baixo, por duas semanas, alcança um sucesso anatômico em 70% dos casos, com ganho de duas linhas de visão ou mais, sendo que 50% destes alcançaram visão melhor a 20/40.

Park, em 1999, publicou estudo com uma série de 58 olhos operados por buraco macular com a retirada da membrana limitante interna e infusão de ar. Alcançou sucesso anatômico com o fechamento do buraco em 91% dos casos. Com este procedimento, tanto a tração antero posterior quanto a tração tangencial são retiradas justificando a maior taxa de sucesso⁽⁷⁾.

Atualmente a remoção da membrana limitante interna é facilitada com o uso de corantes.

A Indocianina Verde (ICG) é um corante que tem uma grande afinidade por colágeno e proteínas, corando muito bem a membrana limitante interna. Recentes publicações apontaram para uma possível toxicidade da ICG, com relatos de alteração pigmentar, atrofia óptica e alteração de campo visual⁽⁸⁾.

A Triancinolona Acetonina é um corticoide sintético, usado para tratamento de várias doenças retinianas, em especial as que levam ao edema macular por incompetência vascular. Este esteroide vem sendo utilizado em cromovitrectomia, misturando seus cristais ao gel vítreo, responsável pela melhor identificação do vítreo. Esta substância não tem a capacidade de corar, apenas de se depositar sobre as membranas, facilitando sua identificação⁽⁹⁾.

O corante Azul Brilhante foi estudado para utilização em cirurgia de catarata em 2006, a fim de melhorar a visibilização da cápsula anterior do cristalino na capsulorexe. O uso nas cirurgias do seguimento posterior se dá pela afinidade com a membrana limitante interna, facilitando bastante sua identificação e manipulação. Estudos em modelo animal e em humanos vêm mostrando um perfil de segurança adequado, sem sinais de toxicidade quando usado em solução iso-osmolar 0,25 mg/ml. O Azul Brilhante tem sido utilizado para corar a MLI com poucos efeitos tóxicos à retina quando comparado à Indocianina Verde, sendo assim, atualmente em nosso meio, este corante é o mais utilizado entre os cirurgiões de segmento posterior⁽¹⁰⁾.

A vitrectomia posterior associada ao peeling da membrana limitante interna e infusão de gás é a cirurgia convencional que leva a uma alta taxa de sucesso em buracos maculares recentes de pequeno e intermediário tamanho. Desta maneira, não há dúvida de que é a melhor abor-

dagem terapêutica, entretanto, em algumas situações, a evolução não é muito favorável, mesmo com a técnica bem empregada. Seria o caso dos buracos crônicos, que apresentam o tamanho interno maior que 600 micras; buracos associados a pacientes com alta miopia; buracos refratários ou recidivados e de borda plana, baixa e aderida ao epitélio pigmentar, os quais apresentam resultados anatômicos menos animadores⁽¹¹⁻¹³⁾.

Algumas novas técnicas cirúrgicas indicadas para estes casos de prognósticos mais reservados vêm sendo desenvolvidas e publicadas recentemente, aumentando o arsenal terapêutico para os casos mais desafiadores.

O uso da MLI posicionado no buraco macular para estimular o direcionamento e proliferação celular foi inicialmente proposto por Michalewska, em 2010. Quando usou o flap de MLI invertido, posicionado para dentro do buraco macular, maior que 400 micra, mostrou uma taxa de sucesso superior a cirurgia convencional⁽¹⁴⁾.

Morizane, em 2016⁽¹⁵⁾, e Novelli, em 2016⁽¹⁶⁾, publicaram uma série de casos usando a MLI como promotor e indutor de fechamento com um pequeno flap isolado, retirado de uma área doadora extra foveal. Esta técnica pode ser usada em casos refratários ou recidivantes, quando a MLI, ao redor do buraco, já foi retirada em um primeiro procedimento e a inversão do flap já não é mais possível.

Outros estudos, de série de casos, mostraram sucesso anatômico com o uso de transplante de tecidos não retinianos, como a membrana amniótica e cápsula posterior do cristalino⁽¹⁷⁾.

Recentemente alguns estudos mostraram resultados promissores com o uso de transplante autólogo de retina neurosensorial⁽¹⁸⁻²⁰⁾, onde o tecido retiniano é coletado de uma área doadora na média periferia retiniana e posicionado na região do buraco macular. Este tecido, teoricamente, se integra ao novo sítio. Os resultados com OCT mostram que a curto prazo o enxerto fica viável, porém não há estudos que comprovem a atividade funcional das células do enxerto.

Outra técnica recentemente publicada e útil principalmente nos casos de buracos com bordas baixas e aderidas ao epitélio pigmentar, assim como aqueles de fechamento plano, é a da liberação das bordas e da retina neurosensorial com BSS⁽²¹⁾. Pode ser realizada com a injeção de BSS ao redor do buraco, com cânula de 41g ou com a infusão direta do BSS pelo buraco, descolando a retina neurosensorial nas bordas.

Conforme exposto, o tratamento do buraco macular apresentou um avanço considerável nas últimas décadas. Não há dúvidas de que a melhor situação é quando o buraco se fecha com a cirurgia convencional, sem a ma-

nipulação da retina. Esta indicação não é questionável em buracos menores a 400 micra com até um ano de evolução⁽²²⁾, porém nos casos mais crônicos, com buracos maiores, ainda não temos consenso na literatura em relação a melhor abordagem terapêutica. Estudos indicam que, embora nestes casos a taxa de fechamento do buraco seja maior com a utilização da MLI, seja com o flap invertido ou no TX autólogo, a manipulação da região do buraco com tais procedimentos podem levar a uma maior dificuldade de restabelecimento da anatomia externa da retina, e em alguns casos podem evoluir com alteração pigmentar foveal⁽¹⁶⁾ a médio prazo, desta maneira uma abordagem racional seria reservar estas técnicas para casos extremos ou refratários à cirurgia convencional.

Nos casos em que a cirurgia primária não resultou em sucesso, é de fundamental importância a avaliação criteriosa do motivo que levou à falha de resultado. Identificar se foi um problema da técnica indicada ou se uma falha de execução de algum passo fundamental, tal como o preenchimento ideal e completo de gás, os primeiros três dias de cirurgia de pós-operatório^(23,24) é de extrema importância que a fóvea fique em contato com o gás em tempo integral. Também é comum, em casos refratários, a presença de pequena quantidade de MLI aderida à borda do buraco ou até mesmo uma retirada da MLI insuficiente. Nestas situações, a reoperação com a aplicação e revisão da rexis de MLI, preenchimento adequado com gás e o posicionamento correto da cabeça, possivelmente seria suficiente para o sucesso do tratamento.

As técnicas de transplante de MLI ou retina neurosensorial podem ser consideradas em casos refratários no qual o fechamento não ocorreu devido ao tamanho excessivo do buraco e naqueles casos em que a falha se deu devido à adesão da borda do buraco no EPR; a liberação da mesma com BSS seria uma alternativa racional.

Importante frisar que, embora tenhamos inúmeras alternativas terapêuticas, muitos dos trabalhos publicados são de séries limitadas de casos e não há estudos comparativos que nos aponte de forma robusta qual a melhor alternativa terapêutica, entretanto o cirurgião de retina e vítreo atualmente tem várias opções para os casos mais desafiadores. O domínio completo das técnicas, associado ao diagnóstico preciso, leva ao sucesso do tratamento na grande maioria dos casos.

Referências bibliográficas

1. Funata M, Wendel RT, de la Cruz Z, Green WR. Clinicopathologic study of bilateral macular holes treated with pars plana vitrectomy and gas tamponade. *Retina* [Internet]. 1992 Jan [cited 2016 May 3];12(4):289-98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1485013>

2. Green WR. The macular hole: histopathologic studies. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960) [Internet]. 2006 Mar [cited 2016 May 3];124(3):317–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16534050>
3. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, de Smet MD, Gaudric A, Reichel E, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group Classification of Vitreomacular Adhesion, Traction, and Macular Hole. *Ophthalmology* [Internet]. 2013 Dec [cited 2019 Feb 10];120(12):2611–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053995>
4. Cheng L, Freeman WR, Ozerdem U, Song MK, Azen SP. Prevalence, correlates, and natural history of epiretinal membranes surrounding idiopathic macular holes. Virectomy for Macular Hole Study Group. *Ophthalmology* [Internet]. 2000 May [cited 2018 Jan 10];107(5):853–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811074>
5. Ahn SJ, Ahn J, Woo SJ, Park KH, Park DW, Dugel PU, et al. High-resolution optical coherence tomography after surgery for vitreomacular traction: A 2-year follow-up. *Ophthalmology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;34(1):2010–2017.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.01.041>
6. Kelly NE, Wendel RT. Vitreous surgery for idiopathic macular holes. Results of a pilot study. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960) [Internet]. 1991 May [cited 2016 May 3];109(5):654–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2025167>
7. Park DW, Sipperley JO, Sneed SR, Dugel PU, Jacobsen J. Macular hole surgery with internal-limiting membrane peeling and intravitreal air. *Ophthalmology* [Internet]. 1999 Jul [cited 2019 Feb 10];106(7):1392–7; discussion 1397–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642099007307>
8. Kadosono K, Itoh N, Uchio E, Nakamura S, Ohno S. Staining of internal limiting membrane in macular hole surgery. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960) [Internet]. 2000 Aug [cited 2018 Jan 11];118(8):1116–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10922208>
9. Shimada H, Nakashizuka H, Hattori T, Mori R, Mizutani Y, Yuzawa M. Double Staining with Brilliant Blue G and Double Peeling for Epiretinal Membranes. *OPHTHA*. 2009;116:1370–6.
10. Farah ME, Maia M, Rodrigues EB. Dyes in Ocular Surgery: Principles for Use in Chromovitrectomy. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(3).
11. Rahimy E, McCannel CA. IMPACT OF INTERNAL LIMITING MEMBRANE PEELING ON MACULAR HOLE REOPENING: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina* [Internet]. 2016 Apr [cited 2016 May 2];36(4):679–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26441264>
12. Liu P-K, Chang Y-C, Wu W-C. Management of refractory macular hole with blood and gas-assisted autologous neurosensory retinal free flap transplantation: a case report. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2018 Sep 3 [cited 2019 Feb 10];18(1):230. Available from: <https://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886-018-0909-9>
13. Ohsugi H, Ikuno Y, Matsuba S, Ohsugi E, Nagasato D, Shoujou T, et al. MORPHOLOGIC CHARACTERISTICS OF MACULAR HOLE AND MACULAR HOLE RETINAL DETACHMENT ASSOCIATED WITH EXTREME MYOPIA. *Retina* [Internet]. 2018 Mar [cited 2019 Feb 10];1. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006982-900000000-96529>
14. Michalewska Z, Michalewski J, Adelman RA, Nawrocki J. Inverted internal limiting membrane flap technique for large macular holes. *Ophthalmology*. 2010;117(10):2018–25.
15. Morizane Y, Shiraga F, Kimura S, Hosokawa M, Shiode Y, Kawata T, et al. Autologous transplantation of the internal limiting membrane for refractory macular holes. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2014 Apr [cited 2016 May 1];157(4):861–869.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24418265>
16. De Novelli FJ, Preti RC, Ribeiro Monteiro ML, Pelayes DE, Junqueira Nobrega M, Takahashi WY. Autologous Internal Limiting Membrane Fragment Transplantation for Large, Chronic, and Refractory Macular Holes. *Ophthalmic Res*. 2015;55(1):45–52.
17. Peng J, Chen C, Jin H, Zhang H, Zhao P. AUTOLOGOUS LENS CAPSULAR FLAP TRANSPLANTATION COMBINED WITH AUTOLOGOUS BLOOD APPLICATION IN THE MANAGEMENT OF REFRACTORY MACULAR HOLE. *Retina* [Internet]. 2018 Nov [cited 2019 Feb 10];38(11):2177–83. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006982-201811000-00009>
18. Thomas AS, Mahmoud TH. SUBRETINAL TRANSPLANTATION OF AN AUTOLOGOUS RETINAL FREE FLAP FOR CHRONIC RETINAL DETACHMENT WITH PROLIFERATIVE VITREORETINOPATHY WITH AND WITHOUT MACULAR HOLE. *Retina* [Internet]. 2018 Sep [cited 2019 Feb 10];38 Suppl 1:S121–4. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006982-201809001-00017>
19. Ding C, Li S, Zeng J. Autologous Neurosensory Retinal Transplantation for Unclosed and Large Macular Holes. *Ophthalmic Res* [Internet]. 2018 May 22 [cited 2019 Feb 10];1–6. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/487952>
20. Thomas AS, Mahmoud TH. SUBRETINAL TRANSPLANTATION OF AN AUTOLOGOUS RETINAL FREE FLAP FOR CHRONIC RETINAL DETACHMENT WITH PROLIFERATIVE VITREORETINOPATHY WITH AND WITHOUT MACULAR HOLE. *Retina* [Internet]. 2018 Sep [cited 2019 Feb 10];38:S121–4. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006982-201809001-00017>
21. Felfeli T, Mandelcorn ED. MACULAR HOLE HYDRODISSECTION: Surgical Technique for the Treatment of Persistent, Chronic, and Large Macular Holes. *Retina* [Internet]. 2018 Jan 4 [cited 2019 Feb 9];1. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006982-900000000-96613>
22. Rao X, Wang N-K, Chen Y-P, Hwang Y-S, Chuang I-H, Liu I-C, et al. Outcomes of outpatient fluid-gas exchange for open macular hole after vitrectomy. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2013 Aug [cited 2016 May 1];156(2):326–333.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23688710>
23. Zhang Y, Chen X, Hong L, Yan Y, Zeng M, Huang Z, et al. FACE-DOWN POSITIONING AFTER VITRECTOMY WILL NOT FACILITATE MACULAR HOLE CLOSURE BASED ON SWEEP-SOURCE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IMAGING IN GAS-FILLED EYES. *Retina* [Internet]. 2018 Sep [cited 2019 Feb 10];1. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006982-900000000-96364>
24. Forsaa VA, Krohn J. POSTOPERATIVE POSITIONING IN MACULAR HOLE SURGERY. *Retina* [Internet]. 2016 Jun [cited 2019 Feb 10];36(6):1081–6. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006982-201606000-00006>. ●

OCTAVIANO MAGALHÃES JR.
Médico do Departamento de Oftalmologia
da Universidade Federal de São Paulo
(UNIFESP/EPM).



Revisão Literária sobre Tratamento da Maculopatia Diabética

Antian- giogênicos

1. Introdução

A incidência do diabetes mellitus (DM) aumenta anualmente e acomete, hoje, 415 milhões de pessoas no mundo. Destas, cerca de 14 milhões estão no Brasil e quase a metade dos pacientes desconhece o diagnóstico da patologia.¹

No mundo, observam-se mais casos de DM na América do Norte, com 10,2% do total de adultos. Já, na Europa, a estimativa é de 6,9% da população com idade entre 20 e 79 anos. Nos EUA, a retinopatia diabética (RD) é a maior causa de cegueira em adultos abaixo de 65 anos de idade, sendo o edema macular (EM) o principal motivo.^{2,3}

1.1 Fisiopatogenia

A função visual depende da ação dos fotorreceptores presentes na retina, juntamente com diversas células, como os microgliócitos e as células de Müller. Os microgliócitos atuam na homeostasia neuronal e na imunomodulação, com a produção de interleucinas. Já as células de Müller são responsáveis pela estabilização estrutural da retina e modulação das respostas inflamatórias e imunológicas. São as células de Müller que absorvem os excessos de potássio e de água que são liberados nos vasos sanguíneos, evitando a formação de edema.^{3,4}

As alterações precoces da RD iniciam-se nas arteríolas pré-capilares, capilares e vênulas com diâmetro inferior a

Ordem cronológica dos Anti-VEGF na Oftalmologia

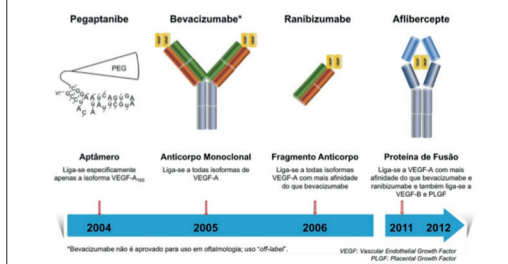


Figura 1 - Ordem cronológica e diferenças entre os inibidores de VEGF utilizados para tratamento do edema macular diabético.

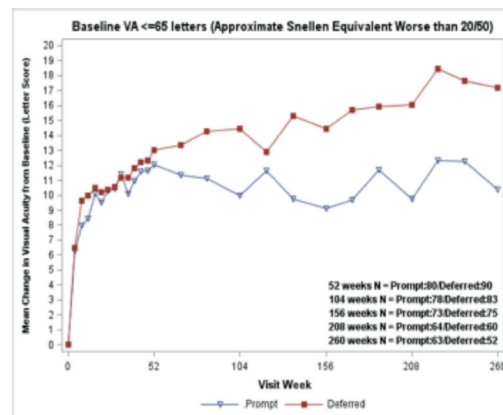


Figura 2 - Mudança da acuidade visual (letras do ETDRS) no protocolo I do DRCRnet study comparando laser imediato (azul) com laser tardio (vermelho), seis meses, associado a múltiplas injeções de ranibizumabe.

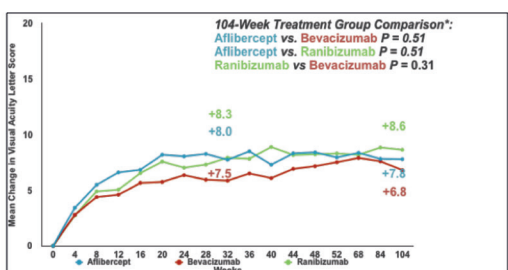


Figura 3 - Mudança da acuidade visual (letras do ETDRS) no ano um e ano dois, no protocoloT do DRCRnet study, para pacientes com visão 20/32 ou 20/40.

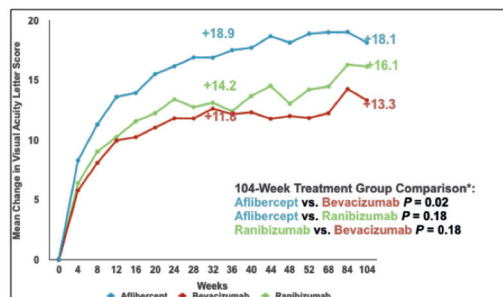


Figura 4 - Mudança da acuidade visual (letras do ETDRS) no ano um e ano dois, no protocoloT do DRCRnet study, para pacientes com visão 20/50 ou pior.

100µ, com o espessamento da membrana basal dos pequenos vasos e posterior estreitamento e oclusão. Os pericitos desaparecem, com o enfraquecimento e a distensão da parede capilar. Ocorre aumento da permeabilidade, quebra da barreira hematorretiniana e consequente edema e hemorragia retinianos.^{3,4}

A fisiopatologia da doença é complexa, mas se resume na ativação de vias que causam um desequilíbrio na entrada e saída de fluido nos vasos da retina e nas células de Müller. Ambiente hiperglicêmico, lipídios anormais, aumento dos produtos da glicação, do estresse oxidativo, das citocinas e da pressão sanguínea.^{3,4}

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é um dos maiores estimuladores da angiogênese e é produzido fisiologicamente ou patologicamente por diversas células, como macrófagos e células endoteliais. Pertence a uma família de seis proteínas: A, B, C, D, E e fator de crescimento placentário (PIGF). O VEGF-A, com suas várias isoformas, tem mais relação causal estudada. Sua ação se dá no estímulo à proliferação e à migração das células endoteliais e ao aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos. Ele também aumenta a quimiotaxia de macrófagos e monócitos, além da produção de colagenase tecidual. É estimulado pelas prostaglandinas e seu aumento no vítreo é acompanhado pelo aumento no plasma sanguíneo.^{3,4}

1.2 Tratamentos para maculopatia diabética

A terapia clássica da maculopatia diabética na era pré anti-VEGF era com laserterapia. O estudo ETDRS demonstrou, na década de 80, que os doentes com edema macular diabético (EMD) submetidos à fotocoagulação laser, tipo GRID no EMD difuso e focal no caso de EMD focal, reduziam em 50% o risco de perda moderada de visão, quando comparados com o grupo de controle. Este efeito era superior nos casos de EMD clinicamente significativo.⁸

A terapia medicamentosa usando a classe conhecida como anti-VEGF (anti-, ing. vascular endothelial growth factor) emergiu como forma inovadora do tratamento das doenças retinianas de grande prevalência - degeneração macular relacionada à idade (DMRI), edema macular diabético (EMD), edema de mácula pós-oclusão venosa, dentre outras.⁵

A primeira droga desenvolvida, inicialmente utilizada para DMRI, para inibir esse grupo de mediadores fazia apenas a inibição de VEGF-A 165. Em 2005, surgiram

duas que inibiam todas as isoformas do VEGF-A e após, em 2011, surgiu o aflibercepte (Eylia®) que, além de maior afinidade ao VEGF-A, também fazia a inibição do VEGF-B e do fator de crescimento placentário (PIGF) (figura 1).⁵

Inicialmente o estudo RISE/RIDE mostrou eficácia do ranibizumabe feito mensalmente quando comparado com o controle, tanto na acuidade visual como espessura retiniana na tomografia de coerência óptica. O ganho de acuidade visual no RIDE foi de 11,4 letras do ETDRS na dose de 0,5mg, 10,6 com 0,3 mg e 4,7 no controle em 36 meses de acompanhamento. No braço RISE, 14,2 letras com 0,5 mg, 11,0 letras com 0,3 mg e 4,3 no controle também em 36 meses.⁹

Na busca por adequar o regime de tratamento à resposta do paciente, emergiram os regimes individualizados. O regime Pro Re Nata (PRN), ou seja, “conforme o necessário”, variou na quantidade das doses iniciais mensais, no entanto, manteve o monitoramento a cada 30 dias. A injeção seria indicada apenas se, de acordo com critérios estabelecidos, normalmente baseados na acuidade visual e nos exames complementares (angiofluoresceinografia e/ou tomografia de coerência óptica-OCT), houvesse piora ou manutenção da doença. Quando revisamos os principais estudos do uso de ranibizumabe na retinopatia diabética, observa-se média de 6,8 a 10,3 injeções anuais quando utilizado o sistema proativo PRN (pro re nata). Os estudos RESOLVE, READ 2 e RESTORE mostraram grande superioridade das múltiplas injeções guiadas por imagem e aspectos funcionais quando comparado com o grupo controle com laser, sendo que a diferença justificou a mudança de conduta para tratamento de todos os grupos com anti-VEGF.

 O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é um dos maiores estimuladores da angiogênese e é produzido fisiologicamente ou patologicamente por diversas células, como macrófagos e células endoteliais

A metodologia tratar e estender (T&E) foi apresentada inicialmente por Spaide e Freund em 2007 para DMRI. Baseada nos sistemas de regulação das vias da produção do VEGF, haveria motivos científicos básicos para o aumento progressivo dos intervalos de tratamento, podendo diminuir os níveis de VEGF produzidos na doença. Na estratégia T&E o paciente seria tratado completamente

até critérios específicos e, caso manutenção do status, as visitas seriam estendidas, com incremento de tempo de intervalo entre as consultas, com uma injeção em todas as consultas, até que o intervalo de 12 semanas entre as consultas/injeções fosse obtido. O RETAIN é o estudo que comprova o benefício desta metodologia na maculoptia diabética tratada com ranibizumabe, tendo resultado semelhante ao PRN, no entanto com vantagens nos custos de retorno e exames dos pacientes¹⁴.

// A média de acuidade visual ganha no estudo VISTA foi mantida no ENDURANCE. Na questão do score da retinopatia, 10% evoluíram da forma não proliferativa para a proliferativa com a flexibilização do esquema terapêutico

Na associação dos tratamentos, destaca-se o estudo do resultado de cinco anos do protocolo I do DRCRnet. Houve evidência científica de diferença no resultado final da acuidade visual entre os grupos da associação da terapia a laser realizada seis meses após o início do tratamento das injeções de ranibizumabe quando comparado ao laser realizado no início¹⁶. A terapia com laser postergado supostamente pode trazer melhores resultados (figura 2).

O estudo MEAD investigou os resultados do Ozurdex® no edema macular diabético (EMD) por três anos e observou melhora da acuidade visual de pelo menos 15 letras nos grupos tratados em relação ao simulado. Em média, foram necessárias cinco aplicações por doente num período de três anos, número inferior aos casos documentados com anti-VEGF. A complicação mais frequente foi a catarata, com 68% dos doentes do grupo 0,7 mg de dexametasona contra 20% do grupo controle. Ocorreu aumento transitório da PIO, com pico aos dois meses.¹⁵

Desde os estudos iniciais para DMRI, houve questionamentos sobre a eficácia do aflibercepte, devido às diferenças das características de ação do medicamento, nos casos de edema macular diabético. Por isso, vários centros de pesquisas no mundo desenvolveram projetos de eficiência, eficácia e efetividade do uso do Eylea nos casos de EMD. Os principais estão descritos abaixo. O contexto e método científico dos estudos estão relacionados com os diversos modos terapêuticos e sua relação temporal com as outras pesquisas.

Denominado protocolo T pelos pesquisadores do The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCRnet), este estudo deu origem a duas publicações: resultados ano um e ano dois.^{6,7}

a) Estudo do ano um

Publicado na revista “The New England Journal of Medicine”, em fevereiro de 2015, este estudo tinha como objetivo avaliar a eficácia e segurança relativa do uso intravítreo de aflibercepte, bevacizumabe e ranibizumabe⁶.

Foi realizado em 89 centros e incluíram 660 adultos sem tratamento no último ano com anti-VEGF, com edema macular ao exame clínico e na tomografia de coerência óptica (OCT) e acuidades visuais iniciais, na tabela

ETDRS, equivalente ao snellen entre 20/32 e 20/320. Os pacientes foram randomizados em 1:1:1 (2,0 mg de aflibercepte, 1,25 mg de bevacizumabe e 0,3 mg de ranibizumabe)⁶.

Os pacientes eram injetados a cada quatro semanas se tivessem visão pior que 20/20 ou se apresentassem edema tomográfico com estabilização ou piora da visão nas

duas últimas aplicações. Tratamento com laser (focal ou GRID) poderia ser realizado em edemas persistentes após 24 semanas⁶.

Quando foi avaliada a média do ganho de visão em letras do ETDRS, observou-se diferença entre os grupos estudados. Naqueles pacientes que apresentavam acuidade visual inicial de 20/32 ou 20/40, a melhora da acuidade foi de 8 letras no aflibercepte, 8,3 no ranibizumabe e 7,5 no ranibizumabe, sem diferenças estatísticas entre os grupos⁶ (figura 3). Nos pacientes com visão pior que 20/50, diferença estatisticamente significativa entre alguns grupos foi evidenciada (aflibercepte x bevacizumabe $p < 0,001$, aflibercepte x ranibizumabe $p = 0,003$ e ranibizumabe x bevacizumabe $p = 0,21$). Observou-se ganho de 18,9 letras no grupo do aflibercepte, 14,2 no ranibizumabe e 11,8 no bevacizumabe⁶ (figura 4).

Portanto, este estudo conclui que neste método intensivo de tratamento, em pacientes com visão inicial equivalente a 20/52 ou pior, o aflibercepte pode ter resultados de acuidade visual iniciais (um ano) melhores que os outros medicamentos inibidores de anti-VEGF.

b) Estudo do ano dois

Publicado na revista “Ophthalmology”, em fevereiro de 2016, este estudo tinha como objetivo avaliar os resultados comparativos do uso intravítreo de aflibercepte, bevacizumabe e ranibizumabe após dois anos de tratamento⁷.

Seguindo a metodologia descrita no ano um, observou-se diminuição do número de injeções em todos os grupos. No aflibercepte, das 15 injeções de todo o tratamento (dois anos), cinco foram realizadas no segundo

ano. No grupo do bevacizumabe, esses números eram 16 e seis e no ranibizumabe, 15 e seis⁷.

Houve também, quando comparado com os outros grupos, mais necessidade da utilização do laser no grupo do bevacizumabe (64%) do que ranibizumabe (52%) e aflibercepte (41%)⁷.

A diferença entre os grupos na média do ganho da acuidade visual final, nos pacientes com 20/50 ou pior de visão inicial, só persistiu de forma estatisticamente significativa no aflibercepte (18,1) x bevacizumabe (13,3). O grupo do ranibizumabe (16,1) não apresentou diferença quando comparado com os outros grupos⁷ (figura 4).

VIVID e VISTA

O VIVID e VISTA tiveram como objetivo comparar a segurança e eficácia da utilização de aflibercepte intravítreo com laser macular para o tratamento do edema macular diabético¹⁷.

O VISTA foi realizado em 54 centros dos Estados Unidos da América e o VIVID em 73 centros da Europa, Japão e Austrália¹⁷.

Foram estudados 872 pacientes ao todo. Os grupos eram divididos em:

- 1) Aflibercepte 2 mg a cada quatro semanas
- 2) Aflibercepte 2 mg a cada oito semanas
- 3) Controle com laser

Na semana 24, no grupo das injeções, se o paciente tivesse piora de dez letras na tabela do ETDRS em duas visitas subsequentes ou 15 letras da melhor visão já atingida no tratamento, era submetido à complementação com laser macular¹⁷.

Na semana 100, pacientes do grupo do laser que apresentassem atividade de doença começaram a usar injeções intravítreas no método PRN¹⁷.

A média da acuidade visual corrigida, na semana 148, foi de 10,4 letras no grupo do tratamento mensal, 10,5 letras no bimestral e 1,4 letras no laser ($p < 0,0001$) do VISTA e 10,3 letras, 11,7 letras e 1,6 letras respectivamente do VIVID¹⁷.

A proporção de pacientes que ganharam mais de 15 letras no ETDRS na semana 148 foi 42,9 % (mensal), 35,8 % (bimestral) e 13,6% (laser) ($p < 0,0001$) no VISTA e 41,2%, 42,2 %, e 18,9% ($p < 0,0001$) no VIVID, respectivamente¹⁷.

Quando avaliada a melhora de mais de dois níveis no grau da retinopatia diabética (Diabetic Retinopathy Severity Scale), houve também maior regressão nos grupos tratados com injeções quando comparados com os

grupos com laser, tanto no VIVID quanto no VISTA¹⁷.

Na questão da catarata, houve uma incidência um pouco maior nos grupos tratados com injeções inicialmente (3,1% (mensal) 2,1% (bimestral) e 0,3% (laser))¹⁷.

Este estudo vem demonstrar a superioridade também das injeções de aflibercepte quando comparada com o tratamento clássico a laser no tratamento da maculopatia diabética. A associação com laser foi também realizada para melhorar os resultados naqueles pacientes resistentes ao tratamento assim como no protocolo T do DRCRnet. Mostra melhora da severidade da retinopatia diabética, assim como resultados importantes na segurança do uso a longo prazo.

ENDURANCE

O estudo ENDURANCE tem como objetivo avaliar a eficácia e a segurança do uso de 2 mg de aflibercepte intravítreo no tratamento do edema macular diabético em cinco anos de acompanhamento¹⁸.

Foi um estudo fase IV. Foram 65 pacientes acompanhados por mais dois anos, após o término do estudo VISTA. Os pacientes receberam aflibercepte intravítreo, no regime Pro Re Nata, a critério do pesquisador e realizaram laser se houvesse necessidade de mais de duas injeções em menos de três meses. Havia aumento do intervalo (15 dias) caso houvesse estabilidade da doença, no entanto sem tratamento (observar e estender) até máximo de intervalo de 12 semanas¹⁸.

Neste estudo, foi utilizada a média de 7,7 injeções nos dois anos. Cerca de 25% dos pacientes não precisaram de mais tratamento e 48% menos que três injeções¹⁸.

A média de acuidade visual ganha no estudo VISTA foi mantida no ENDURANCE. Na questão do score da reti-

 Estudos prévios demonstram superioridade do tratamento das injeções intravítreas de ranibizumabe quando comparados com laser. (RESTORE, RESOLVE, READ-2). Essa comparação com aflibercepte, até então, não foi estudada

nopatia, 10% evoluíram da forma não proliferativa para a proliferativa com a flexibilização do esquema terapêutico¹⁸.

A conclusão foi que a necessidade de retratamento foi reduzida após terapia intensiva com aflibercepte, promovendo a estabilização do ganho da visão atingida previamente no estudo VISTA. No entanto, a possibilidade da progressão da

classificação da retinopatia foi um fator relevante que deve ser levado em consideração na hora de optarmos por este esquema terapêutico nos nossos pacientes¹⁸.

Análise do tratamento da maculopatia diabética baseada nos estudos

Diante do contexto atual, alguns tópicos são necessários para o entender a relevância dos estudos no tratamento hoje:

- Estudos prévios demonstram superioridade do tratamento das injeções intravítreas de ranibizumabe quando comparados com laser. (RESTORE, RESOLVE, READ-2). Essa comparação com aflibercepte, até então, não foi estudada.

- A terapia antiangiogênica associada a laser, principalmente feito de forma tardia (seis meses), pode trazer benefício nos resultados da acuidade visual após cinco anos (protocolo I do DRCRnet).

- Porcentagem elevada de associação com laser para casos com persistência de vazamento em todos os grupos utilizando monoterapia antiangiogênica (protocolo T do DRCRnet).

- Procura da otimização dos resultados utilizando esquemas alternativos aos mensais. Pro Re Nata (PRN) ou Tratar e Estender (T&E). (RETAIN, RESTORE, RESOLVE, READ-2)

- Evidências de melhores resultados do aflibercepte nos casos de acuidade visual inicial 20/50 ou pior no primeiro ano comparado com bevacizumabe e ranibizumabe (ano um) e bevacizumabe (ano dois) (protocolo T do DRCRnet). Faltam estudos de segurança e efetividade dos usos das drogas intravítreas no tratamento das maculopatias diabéticas a longo prazo.

Referências bibliográficas

1. II Fórum Nacional do Diabetes, 2016. [citado 2016 abr 29]. Disponível em: <<http://www.conass.org.br/ii-forum-nacional-de-diabetes-um-mal-que-pode-ser-evitado>>. Acesso em: 14 jul 2016.
2. Kovarik JJ, Eller AW, Williard LA, Ding J, Johnston JM, Waxman EL. Prevalence of undiagnosed diabetic retinopathy among inpatients with diabetes. *BMJ Open Diab Res Care*. 2016;4:1.
3. Ryan SJ. *Retina*. Elsevier, 2013;5(1):101-3, 300-1, 409-10, 422-30.
4. Zorena K, Raczynska D, Raczynska K. Immunological Risk Factors for the Development and Progression of Diabetic Retinopathy, *Diabetic Retinopathy*, Dr. Mohammad Shamsul Ola (Ed.), 2012, ISBN: 978-953-51-0044-7.
5. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012 Jun;15(2):171-85. doi: 10.1007/s10456-011-9249-6.
6. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N*

Engl J Med. 2015 Mar 26;372(13):1193-203. doi: 10.1056/NEJMoa1414264. Epub 2015 Feb 18.

7. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016 Jun;123(6):1351-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.02.022. Epub 2016 Feb 27

8. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985;103(12):1796-806.

9. Nguyen QD1, Brown DM, Marcus DM. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012 Apr;119(4):789-801. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.12.039. Epub 2012 Feb 11.

10. 15. Lang GE, Berta A, Eldem BM, Simader C, Sharp D, Holz FG, Sutter F, Gerstner O, Mitchell P; RESTORE Extension Study Group. Two-Year Safety and Efficacy of Ranibizumab 0.5 mg in Diabetic Macular Edema: Interim Analysis of the RESTORE Extension Study. *Ophthalmology*. 2013 May 29. pii: S0161-6420(13)00153-X.

11. 16. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33:2399-2405

12. 17. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. RESTORE Study Group The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:615-625

13. 18. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. READ-2 Study Group Two-year outcomes of the Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010;117:2146-2151

14. Prünte C, Fajnkuchen F, Mahmood S. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol*. 2016 Jun;100(6):787-95. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307249. Epub 2015 Oct 9.

15. Boyer DS1, Yoon YH2, Belfort R Jr3. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014 Oct;121(10):1904-14. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.04.024. Epub 2014 Jun 4.

16. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network,* Michael J. Elman, Lloyd Paul Aiello, The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. 5-Year Follow-up of a Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt versus Deferred Laser for Diabetic Macular Edema *Ophthalmology*. 2015 Feb; 122(2): 375-381.

17. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016 Nov;123(11):2376-2385. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.07.032. Epub 2016 Sep 17.

18. Wykoff CC, Ou WC, Khurana RN, Brown DM. Long-term outcomes with as-needed aflibercept in diabetic macular oedema: 2-year outcomes of the ENDURANCE extension study *Br J Ophthalmol*. 2017 Aug 16. pii: bjo-phtholmol-2017-310941. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310941. ●

FERNANDO PENHA

Especialista em retina e Doutor em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo UNIFESP; Pós-Doutorado pelo Bascom Palmer Eye Institute; Professor Substituto da Fundação Universidade Regional de Blumenau FURB; Médico do Botelho Hospital da Visão



DMRI: Diagnóstico e Tratamento

A Degeneração Macular Relacionada à Idade é uma importante causa de perda visual irreversível na população acima de 65 anos. “Trata-se de uma doença degenerativa, que afeta o centro da visão, a mácula, e que pode levar à perda visual central. O paciente com esta doença acaba tendo dificuldade de leitura, de reconhecimento das pessoas, enfim, perde a visão de detalhes”, relata o oftalmologista Fernando Penha, Especialista em retina e Doutor em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo UNIFESP. Ele revela que há basicamente dois tipos desta doença: a forma seca, que acomete 90% dos pacientes, e a forma úmida ou exudativa, que acomete 10% dos casos.

Conforme explica o especialista, a classificação segundo o AREDS é composta de quatro categorias; categoria um, caracterizada por nenhuma alteração macular ou

pequenas drusas menores de 63 micra de diâmetro; a categoria dois, chamada de DMRI inicial, é caracterizada por múltiplas drusas pequenas (< 63 micra), algumas drusas intermediárias (63 a 124 micra) e anormalidades do EPR; a categoria três, ou DMRI intermediária, é caracterizada por inúmeras drusas intermediárias, ao menos uma drusa grande (> 125 micra) ou atrofia geográfica poupando o centro foveal; por fim, a categoria quatro, ou DMRI avançada, é composta por neovascularização de coróide, ou atrofia geográfica envolvendo o centro foveal.

A respeito da epidemiologia da doença, o médico diz que não há dados nacionais confiáveis no Brasil em relação a essa epidemiologia, contudo, nos Estados Unidos, estima-se que 2.1 milhões de pessoas acima de 50 anos têm a forma avançada da doença, com grave comprometimento da visão, e 9.1 milhões, a forma ini-

cial ou intermediária da DMRI. “Com o fenômeno do envelhecimento da população mundial, devido à baixa taxa de natalidade e o aumento da expectativa de vida, estima-se que em 2020 196 milhões de pessoas serão diagnosticadas com DMRI, sendo que três milhões terão a forma avançada da doença”, avalia Penha. Entretanto, ele esclarece que estas predições podem ser afetadas com o avanço do tratamento da doença.

O oftalmologista comenta que no ano de 2006 o uso de anti-VEGF tornou-se disponível para o tratamento da forma neovascular da DMRI. “Inicialmente, acreditava-se que esta droga poderia prevenir a cegueira em cerca de 70% dos casos, segundo os estudos iniciais. Porém, dados do estudo de seguimento de longo prazo, mostraram que estes pacientes, mesmo com o tratamento, acabam reduzindo a visão funcional com o passar dos anos”, informa. Ele salienta que dados talvez mais semelhantes a nossa população podem ser extraídos do Los Angeles Latino Eye Study. “Esse estudo mostra que há um aumento na prevalência da DMRI de 8.5% daqueles com 80 anos ou mais”, acrescenta.

Deterioração da mácula

De acordo com Penha, a DMRI é caracterizada pela perda da visão central devido à deterioração gradual da mácula. Além da perda da visão central, os sintomas podem incluir metamorfopsia, escotoma, fotopsias e dificuldades na adaptação claro-escuro. “A DMRI faz de atividades diárias, como ler, dirigir, reconhecer rostos e assistir televisão, tarefas difíceis ou até mesmo impossíveis de serem realizadas. Podemos dizer que a DMRI é uma doença silenciosa e indolor”, esclarece o especialista, ressaltando que a velocidade de sua progressão varia (avançando lentamente ou rapidamente) e pode ocorrer em um olho ou em ambos os olhos. “Quando a doença avança rapidamente, pode levar a uma perda de visão abrupta, com escotoma central. Os estágios avançados da DMRI podem levar à perda permanente da visão se não forem tratados”, complementa.

Conforme revela o médico, o diagnóstico precoce é a melhor forma de prevenir contra a cegueira relacionada à DMRI. Para isso, ele diz, é importante que os pacientes façam um auto-exame, tapando um dos olhos, para observar como está a visão deste olho, procurando distorção da imagem ou manchas. “Quando apenas um olho é afetado, a perda da visão é mais difícil de detectar porque o olho não afetado compensa a deficiência no olho afetado. Por isso, a importância de consultar seu oftalmologista ou o especialista em retina regularmente, para que faça o exame adequado do fundo de olho”, afirma. Ele esclarece que além do exame de

fundo de olho, realiza-se a angiografia fluoresceínica, retinografia, indocianinografia e a tomografia de coerência óptica.

“A angiografia associada à retinografia é essencial para documentação e estadiamento da doença, bem como para detectar possíveis áreas de neovascularização de coroide”, continua o oftalmologista, enfatizando que a classificação baseada na angiografia caiu em desuso com o advento da terapia anti-VEGF. “Contudo, ainda é válido avaliar o subtipo de membrana neovascular e sua resposta ao tratamento”, informa, declarando que a indocianina verde, com o amplo acesso ao OCT, também reduziu, e muito, a sua indicação. “Entretanto, é válida para avaliação na suspeita de vasculopatia polipoidal, ou de membranas ocultas no diagnóstico diferencial com outras patologias maculares”, aponta.

Na opinião do médico, o OCT, sem sombra de dúvida, é o exame que mais auxilia os oftalmologistas, não só no diagnóstico da DMRI, mas também na avaliação da resposta ao tratamento da forma neovascular. “Atualmente, o OCT angiography tem se mostrado um exame cada vez mais útil na avaliação desses casos nos quais há suspeita de neovascularização de coroide. Ainda é um exame que precisa de aperfeiçoamento, principalmente no que se refere a artefatos e erros de segmentação, mas será o futuro da avaliação de patologias maculares”, avalia.

Tratamento da DMRI

Segundo Penha, quando se fala em tratamento da DMRI, em geral, este é sinônimo do uso de anti-VEGF. “Porém, devemos ter um cuidado especial, principalmente para o nosso paciente, uma vez que seu uso é restrito para a forma neovascular da doença. Para a forma seca, no momento não temos nenhuma droga para o tratamento. Infelizmente a droga mais promissora, larpalizumabe, falhou na sua fase três”, lamenta o médico. Ele conta que inúmeras outras drogas estão em estudo, porém não há nada disponível atualmente. “O uso de vitaminas AREDS 2 ainda é a nossa única arma na prevenção das formas avançadas da DMRI, embora estudos recentes tenham também questionado o seu papel”, afirma.

Para a forma neovascular, de acordo com o oftalmologista, não há dúvidas de que os anti-VEGFs revolucionaram o seu tratamento e mantiveram a visão útil dos pacientes por maior tempo. “No momento, temos três drogas disponíveis para o tratamento da DMRI exsudativa, o uso off label do bevacizumabe e as únicas duas drogas aprovadas pela ANVISA: ranibizumabe e aflibercepte. A melhora da acuidade visual é espera-

da com o uso dos anti-VEGFs, mas tudo depende de quando iniciamos o tratamento, e também manejamos o tratamento destes pacientes”, destaca, informando que o regime fixo mensal com o ranibizumabe ou bimestral com aflibercepte trazem reais benefícios.

“Mas até quando esses benefícios se mantêm?”, questiona o médico. Ele diz que há dados recentes questionando uma maior incidência de atrofia geográfica nesses pacientes com regimes de tratamento contínuos mensais. Por outro lado, regimes mais flexíveis, como o PRN, mostraram-se inferiores aos regimes de tratamento mensal e bimestral fixo. Atualmente, o regime mais utilizado nos EUA, e o que tem mostrado resultados comparáveis aos regimes fixos dos estudos pivotais, é o de tratar e estender. “Esse modelo de tratamento gera uma boa acuidade visual sustentada no médio prazo, com um menor número de visitas ao médico, menor número de injeções e sem aumentar a incidência de atrofia geográfica, segundo dados do estudo CANTREAT”, aponta.

Penha afirma que em breve haverá algumas novidades no campo do tratamento para a DMRI exsudativa. “A eficácia do anti-VEGF é inquestionável, entretanto a necessidade de frequência de visitas ao médico e das injeções ainda é uma grande limitação na continuidade da aderência ao tratamento”, relata o especialista. Sendo assim, ele diz que o foco das novas moléculas e devices é no sentido de manter a eficácia do tratamento. “Porém, com uma extensão maior entre as visitas, reduzindo o número de aplicações”, acrescenta o médico.

Pesquisas com novos anti-VEGFs

Penha comenta que há novos anti-VEGFs no pipeline das indústrias de imunobiológicos em estudo e em fase final de aprovação. “Podemos falar inicialmente sobre o brolucizumabe, que é a molécula mais próxima de uma aprovação pelo FDA americano. Os estudos HAWK e HARRIER, fase III, mostraram que o brolucizumabe a cada 12 semanas foi não inferior ao aflibercepte no esquema fixo a cada oito semanas”, relata o especialista. Além disso, ele afirma que os pacientes tratados com brolucizumabe mostraram menor incidência de fluido residual, com um efeito mais sustentado e constante ao longo das 96 semanas do estudo.

“Abicipar pegol é um inibidor de VEGF-A da Allergan que recentemente completou os estudos de fase III CEDAR e SEQUOIA. O estudo teve três braços: 2 mg

abicipar pegol a cada oito e 12 semanas, versus 0.5 mg de ranibizumabe mensal”, informa o especialista, enfatizando que todos os grupos tiveram melhora e estabilidade da acuidade visual após 52 semanas. “Contudo, o diferencial foi o número de injeção, seis a oito injeções em média para o grupo do abicipar pegol versus 13 injeções no grupo do ranibizumabe. Apesar de grande eficácia da droga, observou-se uma relativa alta incidência de inflamação intraocular, 15% vs 0% no grupo de ranibizumabe”, relata.

Outra molécula que iniciou a fase III de estudos, segundo Penha, é o faricimabe da Roche. O estudo STAIR-

// A DMRI é caracterizada pela perda da visão central devido à deterioração gradual da mácula. Além da perda da visão central, os sintomas podem incluir metamorfopsia, escotoma, fotopsias e dificuldades na adaptação claro-escuro

WAY testou 6 mg de faricimabe em intervalos de 12 e 16 semanas, comparados com injeção mensal de 0.5 mg ranibizumabe. Após seis semanas de estudo, todos os grupos observaram melhora da acuidade visual sustentada até a semana 52. Foi também observada ausência de sinais de atividade da doença em 65% na semana 24 nos grupos de faricimabe. “Sendo assim, trata-se de uma nova molécula que tem potencial de manter a eficácia com intervalos maiores de tratamento. Esperamos os resultados dos estudos fase III LUCERNE e TANAYA.”

“Falando em devices, a Novartis tem trabalhado em um sistema de liberação prolongada de ranibizumabe. O estudo LADDER, fase II desse sistema de liberação, teve seus resultados apresentados na última Academia Americana de Oftalmologia”, destaca o médico, informando que foram utilizadas três doses, 10, 40 e 100 mg/ml comparados com injeção mensal de 0.5 mg de ranibizumabe, demonstrando que a eficácia foi semelhante entre os grupos, e a necessidade de recarga com intervalo maior ou igual a 6 meses foi de 80% no grupo de maior concentração seguido por 71.3% e 63.5% respectivamente - sendo que no grupo de 100 mg/mL ficaram em média 15 meses sem precisar de recarga. “Essas são as principais novidades que estão mais próximas de entrarem no mercado. Entretanto há outras drogas que estão no pipeline para o tratamento da DMRI tanto seca (atrofia geográfica) quanto úmida”, finaliza Penha. ●

Alcon[®]