



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO  
ESCOLA DE FARMÁCIA



REVISÃO NARRATIVA DA EFICÁCIA DOS ANTI-VEGFs  
NO TRATAMENTO DA RETINOPATIA DIABÉTICA

ADAILTON DA SILVA DOMINGOS

OURO PRETO

2023

ADAILTON DA SILVA DOMINGOS

**REVISÃO NARRATIVA DA EFICÁCIA DOS ANTI-  
VEGFs NO TRATAMENTO DA RETINOPATIA DIABÉTICA**

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado à Escola de Farmácia da Universidade  
Federal de Ouro Preto como parte das exigências  
para obtenção do título de bacharel em Farmácia.  
Orientadora: Nancy Scardua Binda

OURO PRETO

Agosto de 2023

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

D671r Domingos, Adailton da Silva.  
Revisão narrativa da eficácia dos anti-vegfs no tratamento da  
retinopatia diabética. [manuscrito] / Adailton da Silva Domingos. - 2023.  
71 f.

Orientadora: Profa. Dra. Nancy Scardua Binda.  
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto.  
Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Diabetes Mellitus. 2. Retinopatia Diabética. 3. Anti-VEGFs. 4.  
Ranibizumab. 5. Bevacizumab. I. Binda, Nancy Scardua. II. Universidade  
Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 616.379-008.64

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza- SIAPE: 1.763.787



**FOLHA DE APROVAÇÃO**

**Adailton da Silva Domingos**

Revisão narrativa da eficácia dos anti-VEGF no tratamento da retinopatia diabética

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico Generalista.

Aprovada em 21 de agosto de 2023.

Membros da banca:

Dra Nancy Scardua Binda- Orientadora - UFOP

Dra Neila Márcia Silva Barcellos - UFOP

Dr Denerson Bruno - Oftalmologista

Nancy Scardua Binda, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 23 de agosto de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Nancy Scardua Binda, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 23/08/2023, às 11:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.ufop.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0579269** e o código CRC **D9BCC050**.

## AGRADECIMENTOS

O fim de um ciclo às vezes pode ser confuso e difícil, mas não podemos deixar de agradecer por todos momentos e aprendizados proveniente dele. Agradeço primeiramente a Deus por mais uma etapa concluída em minha vida, sem ele nada seria possível. Agradeço a meu pai Adair Pascoal Domingos (in memoria) por ter me dado o dom da vida e a possibilidade de conseguir realizar este sonho, obrigado por tudo, e aonde quer que você esteja saiba que jamais o esquecerei, e te amarei até o último dos meus dias. Você não está mais aqui para presenciar esta conquista, mas sei que está orgulhoso. Te amo. Agradeço também a minha querida e amada mãe Ana Lucia da Silva Domingos. Obrigado por ser esse exemplo de mulher guerreira e forte, com você aprendi a nunca desistir por mais que o caminho esteja difícil, temos de seguir em frente com a cabeça erguida. Essa vitória é para você meu primeiro e grande amor. Agradeço também a minha irmã Adriana Rita Domingos por todo apoio e incentivo nesses anos de graduação, obrigado por todo o apoio e por ter nos presenteado com o maior presente de todos, a nossa princesa Helena Domingos Martins e com ela tornar nossos dias mais felizes e leves. Outro agradecimento vai para o Dr. Denerson Bruno por todo aprendizado que foi passado para mim, assim como grande incentivo, paciência e força que foram dados nos momentos mais difíceis. À você, meu muito obrigado. Aos amigos que nunca me abandonaram, em especial a Juliana Ribeiro, por estar sempre comigo, você fez essa caminhada mais especial e leve. E por fim e não menos importante a minha orientadora Profa Dra Nancy Scardua Binda, por toda paciência, dedicação e conhecimento que foram o pilar para a realização deste trabalho, sem você não seria possível.

## RESUMO

A retinopatia diabética (RD) que pode evoluir para edema macular diabético é uma das principais causas de perda de acuidade visual e perda de visão permanente que acomete população diabética em idade ativa. O objetivo desta revisão foi reunir a literatura existente sobre os representantes terapêuticos fator de anti-crescimento endotelial vascular (anti-VEGF) aprovados no Brasil para o tratamento de RD e EM.(edema macular) Foi realizada uma revisão abrangente da literatura na base de dados PubMed, selecionando ensaios clínicos realizados nos últimos 5 anos. Foram recuperados 17 estudos. Em todos os artigos verificou-se que os agentes anti-VEGFs melhoram significativamente a acuidade visual e reduzem a espessura da retina em pacientes com retinopatia diabética proliferativa (RDP) e EM) em um acompanhamento de longo prazo e são considerados o padrão ouro de tratamento nesses pacientes. Em relação à RD, os agentes anti-VEGF intravítreos forneceram melhoras na gravidade da RDP com o ganho de acuidade visual, observado na fotografia colorida do fundo de olho em cerca de 30 a 35% dos pacientes com RDP; na presente análise, no entanto deve ser levando em consideração também o custo-efetividade para que se possa escolher uma melhor linha de tratamento pois são tratamentos de alto custo. Concluímos então que não há consenso geral sobre o uso de agentes intravítreos anti-VEGFs em pacientes com RDP e EDM, pois depende da progressão da doença, gravidade do quadro em que o paciente se encontra na escala de retinopatia diabética e a fisiologia do paciente. Embora os agentes anti-VEGF sejam o padrão-ouro no tratamento do EM e RDP e demonstrem melhorar a gravidade da RD, existem desafios em seu uso que devem ser levados em consideração na decisão do tratamento, com base em uma abordagem individualizada.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus, Retinopatia Diabética Proliferativa, Anti-VEGF, ranibizumabe; aflibercept, bevacizumabe.

## ABSTRACT

Diabetic retinopathy (DR) that can progress to diabetic macular edema is one of the main causes of loss of visual acuity and permanent vision loss that affects the diabetic population in working age. The objective of this review was to gather the existing literature on the therapeutic representatives of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) approved in Brazil for the treatment of DR and MS (macular edema). PubMed data, selecting clinical trials performed in the last 5 years. 17 studies were retrieved. In all articles, anti-VEGFs agents were found to significantly improve visual acuity and reduce retinal thickness in patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR) and MS) at long-term follow-up and are considered the gold standard of treatment. in these patients. With regard to DR, intravitreal anti-VEGF agents provided improvements in the severity of DDR with the gain in visual acuity, observed in fundus color photography in approximately 30 to 35% of patients with DDR; in the present analysis, however, cost-effectiveness should also be taken into account so that a better line of treatment can be chosen, since they are high-cost treatments. We therefore conclude that there is no general consensus on the use of intravitreal anti-VEGFs agents in patients with PDR and EDM, as it depends on the progression of the disease, the severity of the condition in which the patient is on the diabetic retinopathy scale and the patient's physiology. Although anti-VEGF agents are the gold standard in the treatment of MS and PDR and have been shown to improve the severity of DR, there are challenges in their use that must be taken into account when deciding on treatment, based on an individualized approach.

Keywords: Diabetes Mellitus, Proliferative Diabetic Retinopathy, Anti-VEGF, Ranibizumab; Aflibercept, Bevacizumab.

# SUMÁRIO

<b>1.0 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>6</b>
<b>2.0 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>8</b>
2.1 Diabetes Mellitus .....	8
2.2 Retinopatia Diabética .....	11
2.3 Tratamentos de Retinopatia Diabética.....	13
2.4 Tratamento Farmacológico: Terapias anti-VEGF.....	15
2.5 Outros Fármacos.....	19
<b>3.0 OBJETIVOS.....</b>	<b>20</b>
3.1 Objetivos Gerais .....	20
3.2 Objetivos Específicos .....	20
<b>4.0 METODOLOGIA:.....</b>	<b>21</b>
4.1 Estratégia de Busca .....	21
4.2 Elegibilidade.....	21
4.3 Seleção.....	22
<b>5.0 RESULTADOS .....</b>	<b>23</b>
5.1 Seleção dos artigos .....	23
5.2 Identificação dos Anti-VEGFs utilizados no tratamento da retinopatia diabética .....	24
5.3 Descrição da eficácia dos anti-VEGFs utilizados no tratamento da retinopatia diabética.....	24
<b>6.0 DISCUSSÃO.....</b>	<b>61</b>
<b>7.0 CONCLUSÃO.....</b>	<b>64</b>
<b>8.0 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>65</b>

## 1.0 INTRODUÇÃO

A retinopatia diabética proliferativa é uma doença vascular da retina originada a partir da complicação do diabetes mellitus 1 ou 2 que atinge uma parcela muito grande da população que vive com diabetes. A retinopatia diabética proliferativa (RDP) é a causa mais comum de perda visual grave em pacientes diabéticos. Foi relatado que aproximadamente metade dos olhos com RDP não tratados e associados a características de alto risco irão progredir para perda grave da acuidade visual (ALAGORIE, et al 2020).

A progressão da RDP é caracterizada pelo crescimento de vasos sanguíneos, um processo denominado angiogênese, que compromete a retina e mácula o que pode levar a perda de acuidade visual (NPS, 2016). A angiogênese é regulada pelo fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) que quando secretado promove a formação de novos vasos e aumento a permeabilidade dos mesmos, aumentando, assim, o fluido na área da retina, culminando em danos na mácula (NPS, 2016). Com a progressão da retinopatia diabética (RD), ocorre a superexpressão VEGF que contribui em uma via dupla, envolvendo alterações proliferativas culminando em neovascularização retiniana e a indução de edema macular diabético (EM) induzindo a capacidade de hiperpermeação da vasculatura retiniana (HIRANO, et al 2017). O fator de crescimento endotelial vascular pode atingir os vasos retinianos do lado abluminal através do fluido intraocular ou do lado intraluminal através da circulação sistêmica como VEGF plasmático. Estudos mostram que o nível de VEGF intraocular correlaciona-se com o EMD e a gravidade da RD (HIRANO, et al 2017).

Os atuais tratamentos aprovados para pacientes com RDP são a panfotocoagulação retiniana e injeções intra-vítreas dos inibidores de VEGF. A RDP foi considerada o método padrão de tratamento para pacientes com RDP por várias décadas após o Estudo de Retinopatia Diabética relatar pela primeira vez que o RDP reduziu a taxa de progressão para perda de visão grave em mais de 50% (ALAGORIE, et al 2020). Já os inibidores de VEGF tornaram-se importantes para o tratamento de distúrbios vasculares oculares, pois interferem no mecanismo responsável pela formação da neovascularização (AVERY et al 2014). A melhora na pontuação da escala de gravidade da retinopatia diabética (DRSS) após a injeção do fator de crescimento endotelial antivascular foi observada primeiro em ensaios clínicos avaliando o papel do anti-

VEGF no edema macular diabético (EM). Os principais representantes dos fármacos anti-VEGFs aprovados para o tratamento da RDP no Brasil são: o Aflibercepte, Ranibizumabe e Bevacizumabe. Todos esses fármacos possuem efeito farmacológico antiangiogênico e foram responsáveis pela revolução do tratamento de RDP e EM, melhorando assim os desfechos clínicos da doença (AVERY et al 2014). Com o crescente aumento das complicações relacionadas ao DM, como a retinopatia diabética proliferativa e edema macular diabético, é de suma importância avaliar a efetividade dos fármacos anti-VEGFs aprovados para o tratamento da RDP. Essa questão se torna um tema importante pois afeta uma parcela considerável da população gerando elevados gastos com o tratamento que é de alto custo e que se não bem analisado e tratado corretamente pode levar à perda de acuidade visual e até a cegueira irreversível, afetando a qualidade de vida paciente.

## 2.0 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Diabetes Mellitus

De acordo com a Associação Americana de Diabetes- ADA (2017), o DM pode ser classificado de acordo com sua etiologia, nas seguintes categorias gerais: DM 1, DM 2, DM gestacional e tipos específicos de diabetes devido a outras causas. O DM 1 geralmente surge na infância e na adolescência, é menos comum que o diabetes tipo 2, correspondendo a cerca de 5 a 10% da população diabética. É uma doença autoimune que leva à destruição das células  $\beta$ -pancreáticas impedindo que o pâncreas produza insulina (KERNER; BRUCKEL, 2014).

O DM 2 manifesta-se, em geral, em adultos e está relacionado à predisposição genética associada ao excesso de peso, sedentarismo e maus hábitos alimentares, podendo-se manifestar também em crianças e adolescentes. Corresponde a maior parte dos casos, cerca de 90% da população com diabetes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). No DM2 os níveis elevados de glicose no sangue se dão devido à produção inadequada de insulina, e/ou porque o organismo não consegue utilizar a insulina de maneira eficaz (ALBERTIZIMMET, 1998). Já o DM gestacional surge devido à diminuição da ação da insulina, causada pela placenta, conseqüentemente, os índices de glicose aumentam. (METZGER et al., 2007).

De acordo com o Ministério da Saúde- MS (2013), existem quatro sinais e sintomas característicos de DM1. São eles: poliúria, polidipsia, polifagia e perda inexplicada de peso, que se iniciam repentinamente, podendo progredir para cetoacidose diabética. Já no DM2, pode-se suspeitar da doença quando se observa a presença de complicações que aparecem mais tardiamente como proteinúria, retinopatia, neuropatia periférica, doença arteriosclerótica ou por infecções de repetição.

O diagnóstico de diabetes *mellitus* (DM) deve ser estabelecido pela identificação de hiperglicemia constante. Para isto, podem ser usados os exames laboratoriais como a glicemia plasmática de jejum, o teste de tolerância oral à glicose (TOTG) e a hemoglobina glicada (A1c). Em algumas situações, é recomendado rastreamento em pacientes assintomáticos (SBD,2022). No indivíduo assintomático, é recomendado utilizar como critério de diagnóstico de DM a glicemia plasmática de jejum maior ou igual a 126 mg/dl, a glicemia duas horas após uma sobrecarga de 75 g de glicose igual ou superior a 200 mg/dl ou a HbA1c maior ou igual a

6,5%. É necessário que dois exames estejam alterados. Se somente um exame estiver alterado, este deverá ser repetido para confirmação (SBD, 2022).

Caso não seja observado hiperglicemia nos primeiros exames deve-se repetir os mesmos para um diagnóstico mais assertivo. Se o paciente apresentar sintomas como poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento, deve-se realizar a dosagem de glicemia ao acaso, não necessitando de confirmação caso a glicemia aleatória seja  $\geq 200$  mg/dL (SBD, 2019). Os critérios laboratoriais recomendados pela SBD (2022) para diagnóstico de DM2 estão descritos na Tabela 1.

**Tabela 1.** Critérios laboratoriais para diagnóstico de DM2 e pré-diabetes adotados pela SBD 2022.

Critérios	Normal	Pré-DM	DM2
Glicemia de Jejum(mg/dL)*	<100	100 a 125	>125
Glicemia 2h após TOTG(mg/dL)**	<140	140 a 199	>199
HbA1c(%)	<5,7	5,7 a 6,4	>6,4

DM2: diabetes tipo 2; GJ: glicemia de jejum; TOTG: teste de tolerância oral à glicose; HbA1c: hemoglobina glicada. \* Considera-se como jejum a cessação de ingestão calórica por  $\geq 8$  horas. \*\* Carga oral equivalente a 75g de glicose anidra diluída em água.

Fonte: Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2, SDB 2022.

Já em pessoas não portadoras de DM, que apresentam autoanticorpos positivos aos quais estão associados ao DM autoimune, esse achado deve ser considerado como um fator de risco para desenvolvimento de DM1 (SDB, 2022).

Portanto com base nos conhecimentos adquiridos acerca da evolução da história natural do DM tipo 1, (*Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF)* e *International Society of Pediatric Diabetes (ISPAD)*) é sugerido identificar pacientes que apresentam múltiplos autoanticorpos positivos, e com ou sem hiperglicemia como pessoas portadoras de DM tipo 1 (SBD, 2022).

### Quadro 1. Fases do DM1

<b>Fases do DM1:</b>
Fase 1: Múltiplos anticorpos positivos, glicemia normal, pré-sintomático.
Fase 2: Múltiplos anticorpos positivos, hiperglicemia, pré-sintomático.
Fase 3: Múltiplos anticorpo positivos, hiperglicemia, sintomática.
Fase 4: DM1 de longa duração

DM1: Diabetes Mellitus tipo 1.

Fonte: Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2, SDB 2022.

A hiperglicemia persistente gerada pelo diabetes pode gerar complicações agudas como a cetoacidose diabética, que ocorre quando o corpo produz cetonas em excesso; e o estado hiperglicêmico hiperosmolar, caracterizado por hiperglicemia grave; e além da hipoglicemia, caracterizada pela diminuição da quantidade normal de glicose no sangue (MS; 2013). Além disso, o DM também pode levar a complicações crônicas que são classificadas em as complicações microvasculares e macrovasculares (TRICHES, C. et al.,2009).

As complicações macrovasculares crônicas são resultantes de alterações nos grandes vasos e podem levar ao surgimento da doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral (AVC), doença vascular periférica (DVP) e insuficiência cardíaca, que são as principais causas de morte nesses pacientes. A DAC é mais incidente e mais grave nos pacientes com DM em relação a pacientes não diabéticos. No caso das mulheres, elas são mais afetadas pela DAC e seu risco de morte é 50% maior do que o dos homens com DM. Entre os pacientes com AVC, a prevalência de DM é três vezes maior do que nos indivíduos saudáveis; já a DVP acomete de duas a quatro vezes mais pacientes com DM, sendo assim o DM é um enorme fator risco associado as essas complicações macrovasculares. (TRICHES, C. et al.,2009).

Já as complicações microvasculares afetam os pequenos vasos sendo elas a nefropatia diabética (ND) que é uma complicação crônica do diabetes que afeta 20% a 30% das pessoas com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) ou DM2, sendo responsável por aproximadamente metade dos novos casos de insuficiência renal que posteriormente necessitam de diálise (TSCHIEDEL, 2014). Outra alteração microvascular é a neuropatia diabética (NeD) que é a complicação tardia

mais frequente do diabetes e pode ser observada no DM2 algumas vezes no momento do diagnóstico, enquanto no DM1 geralmente aparece cinco anos ou mais após o diagnóstico, sendo caracterizada pela presença de sintomas e/ou sinais de disfunção dos nervos (TSCHIEDEL, 2014). É observado também dentro das complicações crônicas microvasculares a retinopatia diabética (RD) que é a principal causa de novos casos de cegueira entre 20 e 74 anos. É mais observada em pacientes com DM1, acometendo aproximadamente 25% desses indivíduos após cinco anos de diagnóstico, podendo aumentar para 60%, 80% e 100% após um intervalo de 10, 15 e 20 anos de diagnóstico. Já no DM2 a RD está presente em 21% dos indivíduos recém-diagnosticados podendo atingir 60% dos pacientes após 20 anos de diagnóstico. Devido à essa grande parcela da população que vive com DM apresentará esse tipo de complicação microvascular aprofundaremos um pouco mais no estudo da Retinopatia Diabética (TSCHIEDEL, 2014).

## **2.2 Retinopatia Diabética**

A retinopatia diabética é uma alteração microvascular crônica devido a complicações do DM, o seu estágio inicial é conhecido como retinopatia de fundo ou retinopatia não proliferativa, e é caracterizado por: edema retiniano, microaneurismas capilares, hemorragias e exsudatos, segundo a gravidade ela pode ser classificada como leve, moderado ou grave. A próxima fase é a pré-proliferativa, caracterizada por exsudatos algodinosos ou áreas de infarto retiniano com isquemia progressiva. A fase proliferativa é caracterizada por neovascularização da retina, disco óptico e íris. Essa neovascularização desencadeia complicações como hemorragia vítrea e descolamento tradicional da retina que levam à cegueira (CORRÊA, EAGLE JR, 2005).

A retinopatia diabética proliferativa é marcada pela presença de proliferação neovascular, que é um fator importante na patogênese de várias complicações que levam à cegueira, como o descolamento tradicional da retina e hemorragia vítrea. Os novos vasos sanguíneos crescem dentro e sobre a retina e na face recentemente exposta pelo descolamento do vítreo posterior. O estímulo para a neovascularização vítreoretiniana é sabidamente devido à liberação de um fator angiogênico produzido pela retina isquêmica. Estudos recentes revelaram que um fator angiogênico extremamente importante é o VEGF (“vascular endothelial growth factor” ou fator de crescimento vascular endotelial). A síntese do VEGF é regulada

pelos níveis de oxigênio no microambiente celular. O estímulo da síntese do VEGF pela hipóxia faz desta substância um possível fator responsável pela retinopatia proliferativa. O VEGF tem sido encontrado no fluido intra-ocular de pacientes com neovascularização ativa da retina e segmento anterior associado a várias doenças oculares associadas à isquemia retiniana. A neovascularização vítreoretiniana estimula fibroplasia e fibrose vítrea que progride com o aumento do descolamento do vítreo posterior pela contração das membranas vítreas rasgando os delicados vasos sanguíneos. O resultado disso são hemorragias pré-retinianas e vítreas gerando uma tração ântero-posterior do vítreo que também contribui para descolamento de retina. Olhos com retinopatia diabética proliferativa também são susceptíveis a neovascularização de íris e glaucoma neovascular.

Em 2021, de acordo com a Federação Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation- IDF), no mundo, havia 537 milhões de adultos (20-79 anos) que viviam com diabetes (IDF, 2021) e 93 milhões de pessoas apresentaram algum grau de retinopatia diabética, sendo que 1/3 desta população necessitou de algum tratamento para a retinopatia diabética (SANAR MED 2021).

Outros trabalhos estimam que a retinopatia diabética afeta cerca de 35-40% dos pacientes com DM, ou seja, aproximadamente 4 milhões de pessoas no Brasil. Quanto ao edema macular diabético, principal alteração responsável pela perda de acuidade visual irreversível nesses pacientes, tem prevalência de 7% entre os pacientes diabéticos (SANAR MED, 2021).

O diagnóstico é clínico, realizado pela visualização direta das alterações vasculares da retina durante exames oftálmicos. Rotineiramente, essa patologia acomete ambos os olhos e quando o diagnóstico não ocorre precocemente, atrasa o tratamento, o que resulta em pior prognóstico. Sendo assim, os exames oftalmológicos têm como objetivo prever complicações oculares e permitir o início da intervenção (CORRÊA MC, et al., 2022). Os principais exames realizados para diagnosticar a retinopatia diabética são: a angiofluoresceinografia e Tomografia de Coerência Óptica. A angiofluoresceinografia é de grande importância no exame da retinopatia diabética, pois fornece informações da perfusão capilar retiniana e suas anormalidades, além de revelar lesões não perceptíveis à oftalmoscopia, tudo isso, com a vantagem de poder documentar fotograficamente para comparações futuras e, assim avaliar a evolução do quadro. É um exame dinâmico e estático. Pelo fato de poder ser documentado, é possível comparar diversas angios realizadas, obtendo se assim uma avaliação terapêutica,

evolutiva ou curativa, em diversas patologias vítreas e dos nervos ópticos ( LAERCIO BRAZ GHISI 1997).São utilizados no exame um retinógrafo TOPCON TRF, filme Tri-X-Pan, preto e branco. O corante de preferência é a fluoresceína sódica a 25%, em injeções endovenosas rápidas de 3 ml. Com isso, pensou-se haver menor distensão da parede venosa, diminuindo o reflexo vagal. Usamos ainda, seringa descartável e escalpe e os deixamos até o final do exame para que pudesse atuar com segurança caso ocorra alguma complicação (LAERCIO BRAZ GHISI 1997).

Já outro exame utilizado é a Tomografia de Coerência Óptica (TCO) foi desenvolvida em 1991 pelo Instituto de Tecnologia de Massachusetts nos Estados Unidos, tendo sido adaptada para uso clínico nos anos subsequentes e comercializada a partir de 1996 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). A TCO é um método de diagnóstico por imagem não invasivo e de alta resolução. Fornece cortes transversais da microestrutura ocular abrangendo toda a espessura da retina. Possui um mecanismo análogo à ultrassonografia, utilizando luz com comprimento de onda infravermelho ao invés da onda sonora (MS, 2009).

As ondas sonoras são capazes de passar através dos tecidos ao passo que a luz, com um comprimento de onda mais curto, é incapaz de penetrar além de 2 mm na maioria dos tecidos não-transparentes, limitando o uso da TCO aos tecidos opticamente transparentes ou a exames com acesso endoscópico. Portanto, a TCO é particularmente apropriada para uso em oftalmologia porque a retina pode ser facilmente acessível ao exame através da pupila (MS, 2013). Para detectar as anormalidades retinianas, as imagens da TCO podem ser analisadas qualitativa ou quantitativamente, mas a interpretação das imagens fornecidas pela TCO requer um oftalmologista com experiência acumulada com este método diagnóstico (MS, 20013).

## **2.3 Tratamentos da Retinopatia Diabética**

### *2.3.1 Tratamento não farmacológico: Fotocoagulação a laser*

Parte do tratamento da RD consiste na fotocoagulação a laser da retina. O Laser aplicado na retina pode ter comprimento de onda que varia de 400 a 800 nm, ou seja, compreende o espectro de luz visível, do violeta ao vermelho, até parte do infravermelho. O comprimento adequado se caracteriza por boa penetração ocular, com máxima absorção nos

tecidos alvo e mínima perda de energia no trajeto. A radiação luminosa é aplicada na retina e a absorção do laser ocorre nos cromóforos teciduais (PAÍVA et al 2020).

O objetivo do tratamento com fotocoagulação tradicional para RD é reduzir a quantidade de tecido isquêmico. Isso se dá pela destruição dos fotorreceptores, que são as células com maior demanda metabólica na retina e que, em estado de hipóxia, produzem grandes quantidades de fatores angiogênicos, como as diferentes isoformas do VEGF (PAÍVA et al, 2020).

O estudo de retinopatia diabética (Diabetic Retinopathy Study – DRS), marco neste campo de especialização e conduzido em meados de 1970, demonstrou uma redução de 50% no risco de perda de visão grave em olhos com RDP ou RD não-proliferativa grave tratada com fotocoagulação panretiniana (FPR) em relação aos olhos não tratados. A FPR reduziu o risco de perda de visão grave, causada por complicações da RDP, de 14,0% a 6,2%, durante um período de dois anos. Esse tipo de tratamento é indicado para pacientes no início da doença nos estágios leve a moderado (SCHLOTTMANN et al, 2019).

Apesar de o tratamento com laser desacelerar a perda visual, ele é muitas vezes insuficiente para restaurar a visão inicial e resolver completamente o edema macular, podendo exigir tratamentos complementares. Recentes e numerosos ensaios clínicos estabeleceram a superioridade de fármacos antiangiogênicos intravítreos no tratamento do EMD que atinge o centro da fóvea (edema macular clinicamente significativo) (SCHLOTTMANN et al, 2019).

### *2.3.2 Tratamento Cirúrgico: Vitrectomia*

As principais indicações para a vitrectomia compreendem a tração da hialóide (membrana que recobre o vítreo retiniano) posterior, impedindo o deslocamento do vítreo a retina e (EM) difuso que não responde a tratamentos tradicionais com laser ou abordagens farmacológicas, sozinhos ou combinados (SCHLOTTMANN et al, 2019).

O EM ou o espessamento retiniano é a principal causa de diminuição da acuidade visual em pacientes com Diabetes Mellitus. Enquanto que a patogênese do EMD é multifatorial, o

vítreo pode contribuir para o desenvolvimento do EMD em alguns casos (SEBROSA et al, 2012).

A vitrectomia permite a remoção de opacidades do meio, como a hemorragia vítrea, além de proporcionar a liberação de eventuais trações vitreoretinianas. Além disso, a fotocoagulação retiniana no intraoperatório ajuda a estabilizar o processo vasoproliferativo intraocular.

Quando há hemorragia vítrea, a vitrectomia padrão é realizada primeiramente e a hialóide posterior identificada; se houver uma grande quantidade de sangue atrás da hialóide posterior, cria-se uma pequena abertura na mesma para que o sangue retrohialóide possa ser aspirado, permitindo então que se tenha uma visão adequada da retina. É fundamental que seja liberado qualquer tipo de tração por membranas pré-existentes na retina. Geralmente essas membranas são vascularizadas, logo elas não podem ser simplesmente removidas da superfície retiniana, já que isso pode resultar em hemorragias significativas e/ou roturas na retina (SEBROSA et al, 2012). As principais técnicas cirúrgicas de manipulação de tecidos fibróticos epirretinianos são a segmentação, delaminação, ressecção em bloco (en bloc) e a dissecação bimanual, empregadas na cirurgia de vitrectomia no paciente diabético (SEBROSA et al, 2012).

A vitrectomia para o EMD pode ser realizada com ou sem a remoção da membrana limitante interna. A cromovitrectomia com corantes como a indocianina verde e o azul brilhante, pode ser utilizada durante a vitrectomia, com a finalidade de corar a membrana limitante interna e melhorar a sua visualização (SEBROSA et al, 2012).

#### **2.4 Tratamento Farmacológico: Terapias anti-VEGF**

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) desempenha um papel crítico na progressão da RDP e EDM, pois ele estimula a neovascularização retiniana e a inibição desse fator de crescimento o VEGF pode retardar a progressão da doença e melhorar a visão. Os anti-VEGFs licenciados no Brasil são descritos abaixo (HOLEKAMP, N. et al 2020).

### 2.4.1 Ranibizumabe

O ranibizumabe é um fragmento de anticorpo humanizado dirigido a todas as isoformas do VEGF-A, fabricado especificamente para uso intravítreo (SCHLOTTMANN et al, 2019).

Sendo seu mecanismo de ação se ligar com alta afinidade às isoformas do VEGF-A (p. ex.: VEGF110, VEGF121 e VEGF165), deste modo prevenindo a ligação do VEGF-A aos seus receptores VEGFR-1 e VEGFR-2 (LUCENTIS, NOVARTIS BULA PROFISSIONAL 2021).

A ligação do VEGF-A aos seus receptores leva à proliferação das células endoteliais e neovascularização, assim como ao vazamento vascular, os quais acredita-se que contribuem para a progressão da forma neovascular de degeneração macular relacionada à idade, para o desenvolvimento da neovascularização coroidal (NVC), incluindo NVC secundária à miopia patológica ou para o edema macular causando dano visual na diabetes e oclusão de veia da retina o uso deste fármaco evita que esse processo aconteça devido seu mecanismo de ação (LUCENTIS, NOVARTIS BULA PROFISSIONAL 2021).

O tratamento com ranibizumabe também parece impedir a evolução das retinopatias existentes, conseguir a regressão de dois passos nos estágios da RD em um terço dos pacientes e melhorar os resultados visuais e anatômicos nesses pacientes.(SCHLOTTMANN et al, 2019).Após a administração intra-vítrea mensal de ranibizumabe 0,5 mg/olho, a Cmax sérica de ranibizumabe é alcançada cerca de 1 dia após a administração, é prevista geralmente entre 0,79 e 2,90 ng/mL, e Cmin é prevista geralmente entre 0,07 e 0,49 ng/mL (LUCENTIS, NOVARTIS BULA PROFISSIONAL 2021).Baseado na análise da farmacocinética da população e no desaparecimento do ranibizumabe no soro de pacientes com DMRI neovascular tratados com dose de 0,5 mg, a média da meia-vida de eliminação vítrea de ranibizumabe é de aproximadamente 9 dias. (LUCENTIS, NOVARTIS BULA PROFISSIONAL 2021).

Ranibizumabe é indicado em adultos para: tratamento da degeneração macular neovascular (exsudativa ou úmida) relacionada à idade (DMRI); o tratamento de deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD); o tratamento de retinopatia diabética proliferativa (RDP); o tratamento da deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão de veia da retina (OVR); o tratamento do comprometimento visual devido à neovascularização coroidal (NVC). Ranibizumabe é indicado em bebês prematuros para: • o

tratamento da retinopatia da prematuridade (RP) com zona I (fase 1+, 2+ 3 ou 3+), zona II (estágio 3+) ou RP-PA (RP posterior agressiva).

#### 2.4.2 Bevacizumabe

O bevacizumabe (Avastin®) é um anticorpo monoclonal humanizado, produzido por tecnologia de DNA recombinante (GOMES et al, 2011). O mecanismo de ação baseia-se na sua ligação ao (VEGF, inibindo desta forma a ligação do VEGF aos seus receptores na superfície das células endoteliais. A neutralização da atividade biológica do VEGF diminui a vascularização, o que, no caso de tumores, causa a diminuição ou supressão do crescimento (GOMES et al, 2011).

Devido ao seu efeito inibidor da angiogênese, o fármaco vem sendo utilizado não só no tratamento de diversos tipos de câncer, mas também em doenças oculares decorrentes da angiogênese excessiva, tais como a RDP e DMRI (GOMES et al, 2011).

De modo geral, com base nos estudos clínicos, a distribuição de bevacizumabe foi caracterizada por baixa depuração, volume limitado do compartimento central (Vc) e meia-vida de eliminação prolongada. Isso permite que os níveis séricos terapêuticos desejados de bevacizumabe sejam mantidos com uma variação do esquema de administração (tal como uma administração a cada duas ou três semanas) ( AVASTIN, ROCHE BULA PROFISSIONAL). A farmacocinética de bevacizumabe é linear em doses de 1,5 até 10 mg/kg/semana. O valor para a depuração é, em média, igual a 0,188 L/dia para mulheres e 0,220 L/dia para homens ( AVASTIN, ROCHE BULA PROFISSIONAL).

Seu uso off-label na RDP já é prática comum dentro dos consultórios de oftalmologia em diversos países, inclusive o Brasil. Como é necessária a aplicação diretamente no local de ação, o fármaco é administrado no interior do bulbo do olho por meio de injeções intravítreas (GOMES et al, 2011). São requeridos entre 150 e 300 µL do medicamento em cada injeção, o que torna prática comum pelos médicos o fracionamento da ampola de Avastin®, já que a mesma contém originalmente 4 mL do medicamento (GOMES et al, 2011).

### 2.4.3 Aflibercepte

O aflibercepte (VEGF Trap-Eye) é uma proteína de fusão dirigida ao VEGF-A, ao VEGF-B e ao fator de crescimento placentário (FCP) .(SCHLOTTMANN et al, 2019).

O aflibercepte, substância ativa de Eylia® , bloqueia a atividade de um grupo de fatores conhecidos como Fator de Crescimento Endotelial Vascular A (VEGF-A) e o Fator de Crescimento Placentário (PLGF). Eylia® (aflibercepte) apresenta-se em forma de solução injetável em frascos-ampola (EYLIA, BULA BAYER S.A 2019).

Em pacientes com DMRI úmida e NVC miópica, estes fatores, em excesso, estão envolvidos na formação anormal de novos vasos sanguíneos no olho. Estes novos vasos sanguíneos podem causar extravasamento de componentes do sangue para dentro do olho e eventual lesão aos tecidos responsáveis pela visão (EYLIA, BULA BAYER S.A 2019).

Em pacientes com OVCR, ocorre um bloqueio no vaso sanguíneo principal que transporta sangue para longe da retina. Em resposta, os níveis de VEGF são elevados, causando vazamento de fluido para dentro da retina e, conseqüentemente, inchaço da mácula (porção da retina responsável pela visão fina), que é chamado de edema macular. Quando a mácula se enche com fluido, a visão central torna-se borrada. Em pacientes com ORVR, um ou mais ramos do vaso sanguíneo principal que transporta sangue para longe da retina é (são) bloqueado(s). (EYLIA, BULA BAYER S.A 2019). Eylia® (aflibercepte) é administrado diretamente no vítreo para exercer efeitos locais no olho. O aflibercepte é vagarosamente absorvido do olho para a circulação sistêmica após administração intra-vítrea e é predominantemente observado na circulação sistêmica como um complexo estável com VEGF e inativo; contudo, somente o aflibercepte “livre” pode se ligar ao VEGF endógeno. O aflibercepte não acumula no plasma quando administrado de forma intra-vítrea a cada 4 semanas. Como com outras grandes proteínas, espera-se que ambos, (aflibercepte livre e ligado) sejam eliminados por catabolismo proteolítico (EYLIA, BULA PROFESSIONAL BAYER S.A).

Estima-se que após uma administração intra-vítrea de 2 mg nos pacientes, a média da concentração plasmática máxima de aflibercepte livre é mais que 100 vezes menor que a concentração de aflibercepte necessária para ligar maximamente a 50% do VEGF sistêmico (EYLIA, BULA PROFESSIONAL BAYER S.A).

Aflibercepte demonstrou interromper o crescimento de novos vasos sanguíneos anormais no olho que muitas vezes vazam fluido e sangue para dentro da retina. Eylia® (aflibercepte) pode ajudar a estabilizar, e em muitos casos, melhorar a perda da visão EYLIA, BULA BAYER S.A 2019).

Aflibercepte é indicado para o tratamento de: Degeneração macular relacionada à idade, neovascular (DMRI) (úmida); Deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão da veia da retina (oclusão da veia central da retina (OVCR) ou oclusão de ramo da veia da retina (ORVR)); - Deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD); - Deficiência visual devido à neovascularização coroidal miópica (NVC miópica) (EYLIA, BULA BAYER S.A 2019).

## **2.5 Outros Fármacos**

### *2.5.1 Dexametasona (Ozurdex)*

OZURDEX® é um sistema aplicador de implante de dexametasona em uma matriz biodegradável. O implante apresenta aproximadamente 0,45 mm de diâmetro e até 6,5 mm de comprimento. O implante em forma de bastonete é embutido em uma agulha durante o processo de fabricação, montado no aplicador e embalado em um envelope e finalmente esterilizado por radiação gama. Assim, OZURDEX® é um implante inserido em aplicador plástico de uso único, estéril, que facilita a injeção do implante diretamente no humor vítreo (OZURDEX, BULA PROFISSIONAL, ALLERGAN 2015).

Mecanismo de ação: a dexametasona é um potente corticosteroide que suprime a inflamação através da inibição de múltiplas citocinas inflamatórias, resultando em redução do edema, da deposição de fibrina, da dilatação capilar e da migração de células inflamatórias. O fator de crescimento endotelial vascular é uma citocina que é expressa em concentrações aumentadas no local do edema macular. Ele é um potente indutor da permeabilidade vascular.

Foi demonstrado que os corticosteroides impedem a liberação de prostaglandinas, algumas das quais foram identificadas como sendo mediadoras do edema macular cistóide (OZURDEX, BULA PROFISSIONAL, ALLERGAN 2015).

A concentração plasmática da dexametasona não parece ser relacionada com a idade, peso corporal ou sexo dos pacientes. A matriz de OZURDEX® sofre lenta degradação em ácido láctico e glicólico através de hidrólise simples e depois se degrada em dióxido de carbono e água.

OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona) é indicado para: - Tratamento do edema da mácula após oclusão de ramo de veia retiniana (ORVR) ou de oclusão de veia retiniana central (OVRC). - Tratamento de processos inflamatórios da parte posterior dos olhos, como a uveíte de origem não infecciosa. - Tratamento de edema macular diabético (OZURDEX, BULA PROFISSIONAL, ALLERGAN 2015).

### **3.0 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivos Gerais**

Avaliar os estudos de eficácia que utilizam como o tratamento da retinopatia diabética no Brasil os Anti-VEGF.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Identificar os anti-VEGFs que são utilizados no tratamento da Retinopatia Diabética no Brasil.
- Descrever a eficácia dos anti-VEGFs utilizados para o tratamento da Retinopatia Diabética.

## 4.0 METODOLOGIA:

### 4.1 Estratégia de Busca

A revisão narrativa da literatura foi conduzida de acordo com as diretrizes metodológicas internacionais, denominadas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* – PRISMA.

Foram selecionados estudos nas bases de dados MEDLINE (PubMed). A estratégia de busca utilizou a combinação de termos livres e de indexação, desenvolvida primeiramente para o MEDLINE. A estratégia de busca desenvolvida para o MEDLINE encontra-se representada no quadro.

<b>Quadro – ESTRATÉGIA DE BUSCA ESTABELECIDADA PARA O MEDLINE</b>
<pre> (((((((type 2 diabetes mellitus[MeSH Terms]) OR (type 1 diabetes mellitus[MeSH Terms])) AND (PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY[MeSH Terms])) OR (BEVACIZUMAB[Title/Abstract])) OR (RANIBIZUMAB[Title/Abstract])) OR (AFLIBERCEPT[Title/Abstract])) NOT (CARCINOMA[MeSH Terms])) NOT (CANCER) </pre>

### 4.2 Elegibilidade

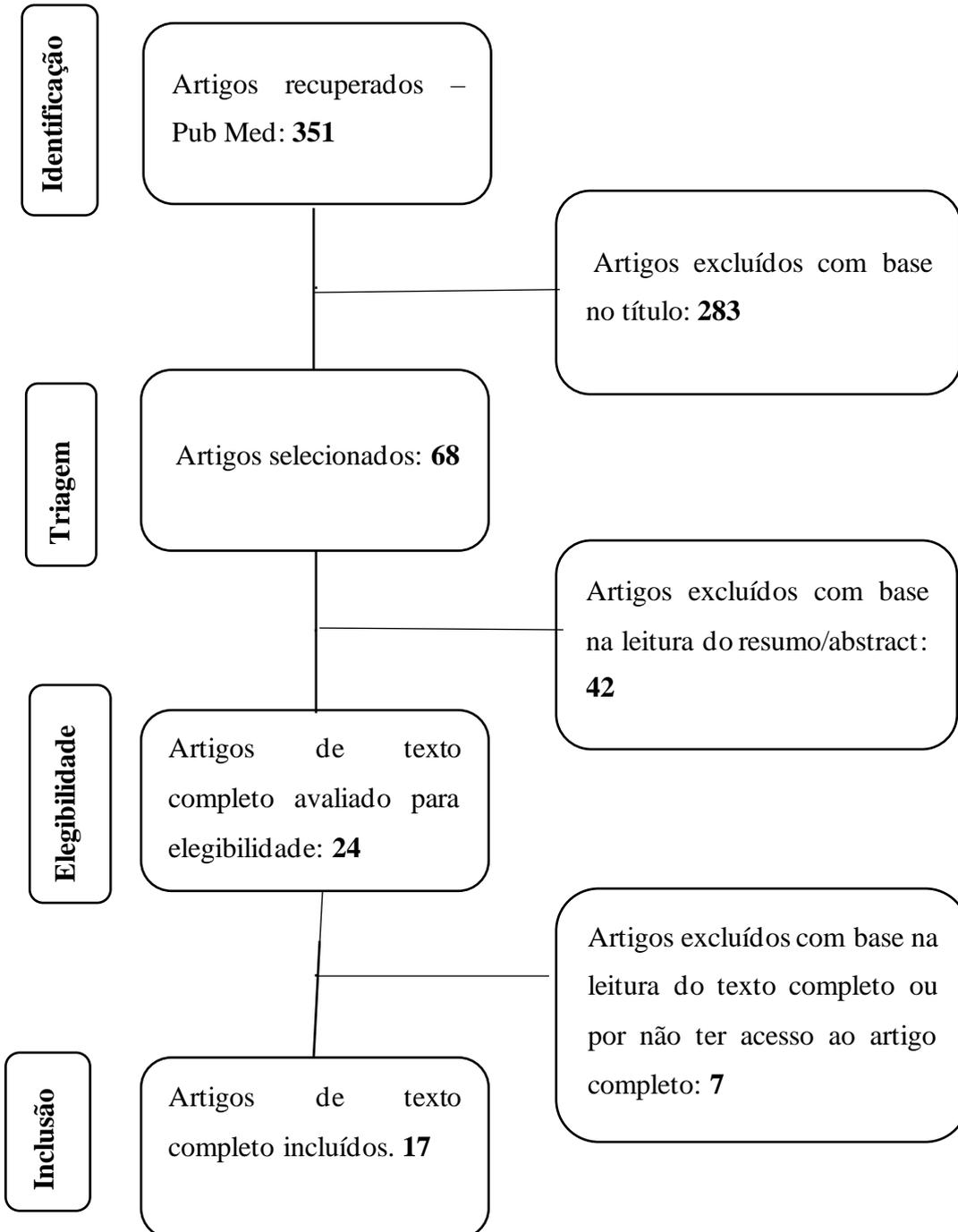
A elegibilidade ou critério de inclusão utilizados foram: 1) Anti-VEGFs utilizados no tratamento de retinopatia diabética; 2) Eficácia e/ou Segurança dos anti-VEGF e os c critérios de exclusão foram: 1) estudos em duplicata; 2) resumos publicados em canais de congressos e comunicações curtas; 3) relatos/estudos de casos; 4) estudos envolvendo animais; 5) estudos envolvendo doses tóxicas/overdose dos medicamentos utilizados.

### **4.3 Seleção**

A seleção dos estudos foi realizada de acordo com os critérios de elegibilidade. Em primeiro lugar os estudos foram selecionados pela leitura do título, em seguida pela leitura dos resumos. A leitura do estudo completo foi realizada para os artigos dos resumos selecionados.

## 5.0 RESULTADOS

### 5.1 Seleção dos artigos



## 5.2 Identificação dos Anti-VEGFs utilizados no tratamento da retinopatia diabética

Para a realização deste trabalho foi efetuada uma pesquisa na base de dados MEDLIDE (PubMed) sendo recuperados ao final de seleção 17 artigos. Vale ressaltar que alguns estudos abordaram mais de um fármaco.

Tabela : Quantificação dos ensaios clínicos de acordo com o princípio ativo analisado.

Princípio Ativo	Número de Estudos
Aflibercepte	12
Bevacizumabe	3
Ranibizumabe	7
Total de estudos	17

Fonte: Autor (2023)

## 5.3 Descrição da eficácia dos anti-VEGFs utilizados no tratamento da retinopatia diabética

Independentemente de como ocorre o efeito do fármaco (por ligação ou interação química), sua concentração no local da ação controla o efeito. Entretanto, a resposta à concentração pode ser complexa e frequentemente não linear. A relação entre a dose do fármaco, independentemente da via utilizada, e sua concentração no nível celular é ainda mais complexa e isso determina a eficácia e segurança do fármaco, ou seja, sua resposta segura que não gere riscos ao paciente a uma determinada patologia (FARINDE, 2019).

Ao se ligar em um receptor, a molécula do fármaco pode ou não o ativar, sendo assim, a eficácia é a capacidade do fármaco de se ligar ao receptor gerando uma resposta tecidual. (RANG, 2016). Fatores como as características dos fármacos, a idade do paciente e mutações genéticas, por exemplo, podem alterar a interação fármaco-receptor, sendo capaz de diminuir ou aumentar a afinidade do fármaco com o receptor, além da variação que pode ocorrer de tecido para tecido (FARINDE, 2019).

Diante destas atribuições, foram descritas na literatura a presença de 3 substâncias ativas utilizadas no tratamento de retinopatia diabética no Brasil, sendo elas narradas a seguir quanto à sua eficácia.

Vários ensaios clínicos descobriram que a inibição VEGF é altamente eficaz, com algumas indicações de superioridade em resultados específicos em comparação com PRP (Retinopatia Diabética Proliferativa) ganhos visuais em comparação com a fotocoagulação a laser focal, estabelecendo a terapia anti-VEGF como o padrão ouro de atendimento. Posteriormente, é descrito a eficácia segundo os ensaios clínicos disponíveis na literatura dos representantes dos anti-VEGFs regulamentados para uso no Brasil sendo eles o Aflibercepte, Bevacizumabe e Ranibizumabe.

### **5.3.1 Aflibercepte**

#### *5.3.1.1 Estudo, " Evaluation of Intravitreal Aflibercept for the Treatment of Severe Nonproliferative Diabetic Retinopathy"*

O estudo PANORAMA foi um ensaio clínico randomizado de fase 3, duplo-cego, de 100 semanas, de participantes adultos com diabetes e NPDR virgem de tratamento grave (nível de DRSS de 47) ou 53) sem EMD e melhor acuidade visual corrigida (BCVA) de 20/40 (equivalente a Snellen) ou melhor (DAVID M et al 2021).

Os olhos foram randomizados para 1 de 3 grupos. O primeiro grupo recebeu injeções intravítreas de aflibercepte, 2 mg, a cada 16 semanas após 3 doses iniciais mensais e um intervalo de 8 semanas (2q16). O segundo grupo recebeu injeções intravítreas de aflibercepte, 2 mg, a cada 8 semanas e após 5 doses iniciais mensais durante o ano 1, com dosagem flexível no ano 2 (2q8/PRN). O terceiro grupo recebeu injeções simuladas com observação (grupo controle). A randomização foi estratificada por nível de DRSS basal (47 ou 53). Todos os participantes foram avaliados mensalmente até a semana 16, depois a cada 8 semanas até a semana 96, com avaliações adicionais nas semanas 52 e 100.

O desfecho primário de eficácia para o estudo PANORAMA foi a proporção de olhos com uma melhora de 2 etapas ou mais no nível de DRSS desde o início até a semana 24 e a semana 52. (DAVID M et al 2021).

As análises dos desfechos primários foram testadas em um nível de significância de 1,67% ( $P < 0,0167$ ); os valores de P para os desfechos primários foram calculados usando um teste Cochran-Mantel Haenszel de 2 lados ajustado pela variável de estratificação DRSS de linha de base (DAVID M et al 2021).

Dos 759 participantes avaliados quanto à elegibilidade, 402 participantes com RDNP grave foram randomizados. A média de idade foi de 55,7 (10,5) anos ; 225 participantes (56,0%) eram do sexo masculino, 177 (44,0%) eram do sexo feminino, 310 (77,1%) eram brancos, 41 (10,2%) eram negros ou afro-americanos e 23 (5,7%) eram asiáticos. As características basais foram semelhantes ao longo do tratamento. Um total de 135 participantes foram selecionados aleatoriamente para o grupo aflibercepte 2q16, 134 participantes para o grupo aflibercepte 2q8/PRN e 133 participantes para o grupo controle. Os olhos inscritos tinham visão média quase normal (equivalente de Snellen, 20/25) e espessura do sub-campo central (CST; média [SD], 247,4 [34,8]  $\mu\text{m}$ ). Ao todo, 355 participantes (88,3%) completaram a semana 52 e 320 participantes (79,6%) completaram a semana 100, com taxas de conclusão mais altas nos grupos aflibercepte versus o grupo controle nas semanas 52 e 100 (DAVID M et al 2021).

A eficácia foi avaliada de acordo com a mudança de DRSS com a proporção de olhos com uma melhora de 2 etapas ou mais no nível de DRSS, desde o início a melhora de 2 etapas ou mais foi significativamente maior nos grupos que utilizaram o aflibercepte em comparação com o grupo controle, na semana 24 , 157 de 269 olhos [58,4%] obtiveram uma melhora em comparação com 8 de 133 olhos [6,0%], respectivamente e nos grupos (DAVID M et al 2021).

O tratamento de RDP grave com injeções intravítreas de aflibercepte no ensaio clínico PANORAMA melhorou a gravidade da retinopatia e reduziu o risco de progressão para Edema Macular Diabético (DME) e complicações com risco de visão versus tratamento simulado. Nenhuma diferença na acuidade visual foi observada na visita de 2 anos. No entanto, na análise dos participantes que tiveram complicações com risco de visão e/ou EMD, mais participantes do grupo de controle tiveram uma perda de 5 ou mais letras ao longo do ensaio clínico, embora

as diferenças entre os grupos não tenham sido visto para 10 ou mais ou 15 ou mais letras perdidas ao longo do estudo. A injeção intra-vítrea de aflibercepte demonstra uma janela potencial de oportunidade para retardar a progressão da doença, evitando assim o desenvolvimento de danos potencialmente irreversíveis que podem levar à perda da visão e ter um impacto significativo na qualidade de vida. A dosagem de injeção intra-vítrea fixa de aflibercepte em uma população de pacientes que aderiram ao regime de tratamento demonstrou ser segura e eficaz na prevenção da visão complicações ameaçadoras e EDM em olhos com RDNP grave; no entanto, não foram observadas diferenças na acuidade visual, pelo menos na visita de 2 anos, sugerindo que o acompanhamento a longo prazo dessa abordagem pode ser esclarecedor (DAVID M et al 2021).

#### 5.3.1.2 *“Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend for Macular Edema in Central Retinal Vein Occlusion: the CENTERA Study”*

O CENTERA (NCT02800642) foi um estudo de Fase 4 de 76 semanas, multicêntrico, aberto, de braço único, que avaliou a eficácia e a segurança de IVT-AFL administrado usando um regime de dosagem de tratar e estender no tratamento pacientes virgens com edema macular secundário a oclusão da veia da retina (CRVO) (KOROBELNIK, et al 2021).

Os pacientes que foram com critérios de elegibilidade são virgens de tratamento acima de 18 anos de idade com edema macular envolvido no centro secundário a CRVO por não mais de 3 meses foram incluídos. Os pacientes deveriam ter um BCVA de 73-24 letras ETDRS (equivalente de Snellen de 20/40-20/320) no olho do estudo. Todos os pacientes foram programados para serem tratados com IVT-AFL como parte da prática clínica de rotina, com a intenção de usar um regime de tratamento e extensão após a dose inicial (KOROBELNIK, et al 2021).

Os pacientes receberam tratamento a critério do médico. Todos os pacientes receberam injeções de 2 mg de IVT-AFL no início e a cada 4 semanas até que os critérios de estabilidade da doença fossem atendidos ou até a semana 20, o que ocorresse primeiro (a fase inicial do tratamento). Começando na semana 8, o intervalo de retratamento foi determinado e a frequência das injeções pode ser ajustada em incrementos de 2 semanas para manter resultados funcionais e anatômicos estáveis (a fase de tratamento e extensão do tratamento) (KOROBELNIK, et al 2021).

O sucesso do estudo exigiu que um ganho de 15 letras na semana 76 fosse alcançado por significativamente mais de 40% dos pacientes e que um tratamento médio no intervalo de 8 semanas fosse alcançado por significativamente mais de 50% dos pacientes durante a fase de tratar e estender. O teste binomial de 1 amostra exata foi usado para avaliar cada uma das co-variáveis primárias de eficácia em um nível de significância de 5% (teste bilateral) usando as conjuntos de análise completo (FAS) e 95% com intervalos de confiança (ICs) foram fornecidos. Um tamanho de amostra de 150 pacientes foi calculado para fornecer um poder de 90% para atender a ambos os desfechos co-primários, assumindo uma probabilidade real de obter 15 letras de 55% e uma probabilidade real de atingir um intervalo médio de tratamento de 8 semanas de 65%. Todas as outras variáveis foram analisadas por métodos estatísticos descritivos, e tabelas de frequência foram geradas para dados categóricos (KOROBELNIK, et al 2021).

Dos 244 pacientes inscritos, 162 concluíram a triagem e entraram no período de tratamento. No geral, 150 pacientes (92,6%) completaram o estudo (KOROBELNIK, et al 2021). Os pacientes receberam uma média de  $5,3 \pm 0,7$  (linha de base até a semana 24),  $3,9 \pm 1,3$  (semanas 24-52) e  $3,0 \pm 1,3$  (semanas 52-76) injeções de IVT-AFL respectivamente. Daqueles que completaram o tratamento ( $n = 150$ ), o intervalo médio de tratamento na fase de tratar e estender foi de  $7,6 \pm 1,9$  semanas, e a duração média do último e do próximo tratamento planejado em intervalos foi de  $9,3 \pm 3,5$  semanas e  $9,7 \pm 3,8$  semanas, respectivamente. No geral, 25,6% ( $n = 41$ ) e 36,9% ( $n = 59$ ) dos pacientes atingiram um último e um próximo intervalo de tratamento planejado de 12 semanas, respectivamente (KOROBELNIK, et al 2021).

No total, 105 pacientes ganharam 15 letras desde o início até a semana 76. No geral, 72 pacientes alcançou um intervalo médio de tratamento de 8 semanas durante a fase de tratar e estender (KOROBELNIK, et al 2021).

Uma análise de sensibilidade das variáveis de eficácia primárias conduzida usando o PPS forneceu resultados semelhantes à análise primária do FAS: 98 pacientes ganharam 15 letras desde o início até a semana 76 e 70 pacientes alcançou um intervalo médio de tratamento de 8 semanas durante a fase de tratar e estender. Melhorias clinicamente significativas na média de BCVA foram observadas em todas as visitas obrigatórias. A média  $\pm$  SD BCVA foi de  $51,9 \pm 16,8$  letras na linha de base e  $72,3 \pm 18,5$  letras na semana 76 (alteração média:  $+20,3 \pm 19,5$

letras). No geral, 112 pacientes 70,0% ganharam 15 letras e 153 pacientes (95,6%) mantiveram a visão. Em uma análise post hoc do FAS, 22 pacientes (13,8%) tiveram uma BCVA basal de 70 letras (20/40 equivalente a Snellen), que aumentou para 107 pacientes (66,9%) na semana 76 (última observação realizada) . No geral, 96 pacientes (60,0%) incluídos no FAS tiveram uma BCVA de 70 letras em todas as visitas obrigatórias do estudo (semanas 24, 52 e 76). Melhorias clinicamente significativas na CRT média foram observadas em todas as visitas obrigatórias. A média  $\pm$  DP CRT diminuiu de  $759,9 \pm 246,0 \mu\text{m}$  na linha de base para  $265,4 \pm 57,9 \mu\text{m}$  na semana 76 (alteração média:  $\dot{y}496,1 \pm 252,4 \mu\text{m}$ ) (KOROBELNIK, et al 2021).

No geral, melhorias clinicamente significativas nos resultados funcionais e anatômicos foram alcançadas com IVT-AFL administrado usando um regime de tratar e estender em pacientes com edema macular secundário a CRVO. Os intervalos de tratamento também foram estendidos e a maioria dos pacientes alcançou um último e próximo intervalo de tratamento planejado de 8 semanas (KOROBELNIK, et al 2021).

### 5.3.1.3 “Dosing Regimens of Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema Beyond the First Year: VIOLET, a Prospective Randomized Trial”

VIOLET foi um estudo de 100 semanas, multicêntrico, randomizado, aberto, controlado por ativo, grupo paralelo, Fase IIIb, estudo de não inferioridade que investigaram se IVT-AFL administrado de acordo com dois regimes de dosagem flexíveis diferentes (T&E e PRN) forneceram eficácia semelhante e segurança para dosagem fixa q8w em pacientes com DME que já havia completado C 1 ano de tratamento com IVT-AFL (GARWEG, et al 2022).

Os pacientes incluídos no estudo VIOLET tiveram receberam tratamento com IVT-AFL 2 mg por pelo menos 1 ano, iniciada com cinco injeções mensais, seguidas de tratamento a cada 8 semanas até a inscrição (GARWEG, et al 2022).

Pacientes que receberam tratamento anterior com IVT-AFL por um ano sob a orientação do rótulo europeu descrito por cinco injeções mensais iniciais de IVT-AFL 2 mg, seguidas por uma injeção de IVT-AFL a cada 8 semanas ou tratamento dentro das janelas de tempo permitidas para desvios eram elegíveis para inclusão. Os pacientes tinham idade de mais de 18 anos, com diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2 e EMD com envolvimento macular central

(definido como a área do sub-campo central na tomografia de coerência óptica de domínio espectral [OCT]), BCVA 73–24 letras ETDRS (20/ 40–20/320 Snel len equivalente) no olho do estudo no início do tratamento pré-estudo. Apenas um olho foi designado como o olho do estudo. Consulte o Material Suplementar para obter detalhes completos (GARWEG, *et al* 2022).

Um tamanho de amostra de 135 pacientes avaliáveis por grupo de tratamento foi planejado. Assumindo uma alteração média igual na BCVA desde a linha de base até a semana 52 nos grupos de tratamento, um desvio padrão (DP) de 9, 11 e 11 letras ETDRS para a alteração média da BCVA desde a linha de base até a semana 52 no fixo, T&E e PRN grupos, respectivamente, e uma taxa de erro familiar alfa de 2,5% (testes unilaterais), esse tamanho de amostra forneceu poder de 90% para demonstrar não inferioridade em uma margem de não inferioridade de 4 letras para T&E versus fixo regimes, ou para a comparação do PRN versus regimes fixos a um nível de significância de 2,5% (teste unilateral (GARWEG, *et al* 2022)).

O conjunto completo de análise compreendeu 458 pacientes (BCVA média basal: 72,5, 71,0 e 2,7 letras nos grupos T&E, PRN e dose fixa, respectivamente). Os pacientes receberam uma média (min-max) de 10,0 (2-14; T&E), 11,5 (1-25; PRN) e 12,3 (3-13; fixo) injeções ao longo de 100 semanas, com 13,3 (4-23), 25,0 (3–29) e 16,1 (5–25) consultas clínicas, respectivamente. Na semana 52, as alterações médias ( $\pm$  desvio padrão) da BCVA em relação à linha de base foram  $0,5 \pm 6,7$  (T&E),  $1,7 \pm 6,8$  (PRN) e  $0,4 \pm 6,7$  (dosagem fixa) letras (diferença média dos mínimos quadrados [intervalo de confiança de 95%]): T&E 0,01 [- 1,46, 1,47] e PRN 0,95 (- 0,52, 2,42) letras versus dosagem fixa;  $p < 0,0001$  para ambos não em testes de inferioridade [margem de 4 letras] (GARWEG, *et al* 2022).

A carga de tratamento associada às injeções intravítreas para EMD é menor com regimes de T&E, mas há uma variedade de regimes de dosagem flexíveis de IVT-AFL, permitindo que os médicos adotem um plano de tratamento individualizado. (GARWEG, *et al* 2022).

#### 5.3.1.4 “ *Intravitreal Aflibercept for Retinal Nonperfusion in Proliferative Diabetic Retinopathy* ”

Intravitreal Aflibercept for Retinal Nonperfusion in Proliferative Diabetic Retinopathy (RECOVERY) foi um estudo clínico prospectivo, randomizado e aberto. Os critérios de inclusão consistiram em pacientes com RDP com acuidade visual melhor corrigida (BCVA) do Estudo de Retinopatia Diabética de Tratamento Precoce (ETDRS) de 19 letras ou mais (equivalente de Snellen, 20/400) determinada por refração de lente experimental de protocolo a 4 m e com não perfusão substancial (definida como mais de 20 áreas de disco) na angiografia de fluoresceína (AF) UWF no olho do estudo (CHARLES et al 2019).

Os pacientes randomizados para a coorte mensal (n ¼ 20) receberam injeções intravítreas de aflibercepte de 0,05 mL (2 mg) administradas mensalmente (287 dias). Os pacientes randomizados para a coorte trimestral (n ¼ 20) foram tratados com injeções intravítreas de aflibercepte no início, semana 12, semana 24 e semana 36. Os pacientes na coorte trimestral foram monitorados mensalmente até a semana 12 e, se os critérios pré-especificados fossem atendidos, o paciente deveria ser tratado mensalmente com aflibercepte de resgate por 1 ano. Esses critérios pré-especificados foram (1) neovascularização aumentada, (2) perda de BCVA de 5 letras ou mais por causa de EMD ou PDR progressivo, ou (3) desenvolvimento de EMD causando perda de visão. Os pacientes em qualquer uma das coortes poderiam receber tratamento de resgate com PRP se PDR progressivo fosse observado apesar de 3 injeções mensais de aflibercepte (CHARLES et al 2019).

Quarenta pacientes foram inscritos entre agosto de 2016 e junho de 2017. Ao longo de 1 ano, as coortes mensais (n ¼ 20) e trimestrais (n ¼ 20) receberam 11,0 e 3,95 injeções médias de aflibercepte e os escores de DRSS melhoraram 2 etapas ou mais em 74% e 67% dos pacientes, respectivamente. Entre todos os pacientes ao longo de 1 ano, a área média total de RNP aumentou de 235 mm<sup>2</sup> para 266 mm<sup>2</sup> (P ¼ 0,18) e o ISI aumentou de 25,8% para 31,9% (P ¼ 0,004). Os resultados de não perfusão da retina favoreceram a dosagem mensal. A RNP total média aumentou de 207 mm<sup>2</sup> na linha de base para 268 mm<sup>2</sup> (P ¼ 0,01) em 1 ano na coorte trimestral e permaneceu estável em 264 mm<sup>2</sup> na linha de base e 1 ano (P ¼ 0,70) na coorte mensal (P ¼ 0,05, mensal vs. coortes trimestrais). Embora muitos olhos tenham demonstrado áreas aumentadas de RNP longitudinalmente (n ¼ 24 [66,7%]), isso foi mais comum com dosagem trimestral (n ¼ 14 [77,8%]) e uma proporção de olhos (n ¼ 12 [33,3%]) demonstraram áreas localizadas de reperfusão aparente de retina não perfundida, mais comumente na coorte mensal (n ¼ 8 [44,4%]) (CHARLES et al 2019).

Evidências generalizadas de reperfusão retiniana com dosagem de aflibercepte em olhos PDR com RNP extensa não foram identificadas e, portanto, o desfecho primário do estudo atual não foi alcançado. No entanto, zonas de aparente reperfusão foram detectadas em alguns pacientes, e uma resposta à dose foi identificada com uma redução da progressão de RNP com a dosagem mensal em comparação com a dosagem trimestral (CHARLES et al 2019).

*5.3.1.5 “EFFICACY AND SAFETY OUTCOMES OF INTRAVITREAL AFLIBERCEPT FOCUSING ON PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR EDEMA FROM JAPAN “*

VIVID-DME foi um estudo de Fase 3 duplo-cego, controlado por ativo compreendendo pacientes com EMD clinicamente significativo com envolvimento central e melhor acuidade visual corrigida [ETDRS]) variando de 20/40 a 20/32 randomizados 1:1:1 (TERASAKI et al 2018).

Pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou 2 foram incluídos se tivessem idade de mais de 18 anos e EMD secundário a diabetes mellitus envolvendo o centro da mácula (apenas um olho por paciente foi incluído), uma pontuação de letra BCVA ETDRS no olho do estudo de 73 a 24 (equivalente de Snellen 20/40–20/320), uma diminuição na visão determinada como sendo principalmente o resultado de EMD no olho do estudo e/ou espessura da retina, avaliada por tomografia de coerência óptica, de USS 300 mm em o olho do estudo. Os pacientes também devem estar dispostos e aptos a cumprir as visitas clínicas e os procedimentos (TERASAKI et al 2018).

Para os três grupos randomizados a seguir foram: No grupo 1, IAI 2 mg a cada 4 semanas (2q4) até a semana 148, No grupo 2 IAI 2 mg a cada 4 semanas até a Semana 16, seguido por dosagem a cada 8 semanas (2q8) até a semana 148 e fotocoagulação a laser na linha de base com retratamento com fotocoagulação a laser da semana 12 em diante se os critérios de retratamento foram atendidos. A partir da semana 12, a fotocoagulação a laser foi permitida se os critérios de retrata (TERASAKI et al 2018).

Para VIVID-EDM, a eficácia foi avaliada na totalidade conjunto de análise (pacientes que receberam o tratamento do estudo e tinha uma medição de BCVA inicial e 1 pós-basal).

A mudança média na acuidade visual com a melhor correção (letras) para os grupos 2q4, 2q8 e laser foi +10,6, +10,9 e +1,2 e +9,8, +9,5 e +1,1 nas populações não japonesas e

japonesas de VIVID-DME, respectivamente. No VIVID-Japan, foi +9,3 para IAI 2q8. A injeção intra-vítrea de aflibercepte também forneceu benefícios consistentemente maiores para resultados anatômicos versus laser (TERASAKI et al 2018).

Em pacientes japoneses com EMD, o tratamento com IAI foi superior ao laser para resultados visuais e anatômicos e resultou em resultados de eficácia e segurança semelhantes aos de uma população de pacientes não japoneses (TERASAKI et al 2018).

#### 5.3.1.6 “ *Effect of Aflibercept on Diabetic Retinopathy Severity and Visual Function in the RECOVERY Study for Proliferative Diabetic Retinopathy* ”

Esta foi uma análise post hoc do ensaio clínico prospectivo, longitudinal, randomizado, o estudo RECOVERY que avaliou o impacto de 2 mg de injeções intravítreas de aflibercepte administradas mensalmente ou a cada 12 semanas na não perfusão capilar da retina associada à PDR (ALAGORIE et al 2020).

Os pacientes foram incluídos no estudo se tivessem RDP virgens de tratamento e não perfusão retiniana de mais de 20 áreas de disco na angiografia de fluoresceína (FA) de campo ultra largo (UWF) com BCVA de pelo menos 19 letras (equivalente a Snellen, 20/400). Em todas as visitas, os pacientes foram submetidos a um exame oftalmológico completo, incluindo avaliação BCVA, biomicroscopia com lâmpada de fenda, medição da pressão intraocular, oftalmoscopia dilatada e imagens de OCT de domínio espectral usando o dispositivo Heidelberg Spectralis HRA $\mu$ OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha) com um protocolo de aquisição de volume por cubo (20 20, 49 linhas, 768 A-scans por linha) e média de imagem de 9 vezes (ALAGORIE et al 2020).

Os pacientes foram randomizados em 2 grupos de tratamento. Coorte 1 (n ¼ 20) consistiu de pacientes tratados com injeções intravítreas de 0,05 ml de aflibercepte (2 mg) todos os meses (28 7 dias) durante 12 meses. Coorte 2 (n ¼ 20) consistiu em pacientes tratados com injeções intravítreas de aflibercepte a cada 3 meses durante 12 meses (linha de base, semana 12, semana 24 e semana 36). Além das visitas trimestrais, os pacientes da coorte 2 também foram avaliados mensalmente durante os primeiros 3 meses e tiveram a oportunidade de serem convertidos para um regime de injeção mensal se os seguintes critérios pré-especificados

fossem atendidos a qualquer momento: (1) aumento no total área de neovascularização com base na oftalmoscopia, imagens de fundo de olho pseudocolor UWF e FA UWF, ou (2) perda de 5 ou mais letras ETDRS da visita anterior como resultado da progressão de PDR ou desenvolvimento de EMD envolvendo o centro. O tratamento de resgate com PRP deveria ser administrado a pacientes designados para qualquer uma das coortes se a progressão da PDR (aumento da neovascularização) fosse observada apesar das 3 injeções mensais de aflibercepte (ALAGORIE et al 2020).

Com uma amostra de 37 olhos, o estudo foi 80% desenvolvido com um tipo I erro de 0,05 e erro tipo II de 0,20 (ALAGORIE et al 2020). A idade média dos pacientes foi de 48,2 anos (variação, 25e75 anos), a duração média do diabetes mellitus foi de 16,1 anos (variação, 2e36 anos) e o nível médio de hemoglobina glicada foi de 8,8% (IQR, 7,4%e10%). Ambos os grupos mensais e trimestrais demonstraram uma regressão estatisticamente significativa em DRSS desde o início até o mês 12 ( $P < 0,001$ ). O grupo mensal demonstrou uma regressão maior estatisticamente significativa da pontuação DRSS na visita do mês 6 em comparação com o grupo trimestral ( $P = 0,019$ ). No entanto, a diferença entre os dois grupos tornou-se estatisticamente insignificante na visita do mês 12 ( $P = 0,309$ ). Também não foi encontrada diferença nas pontuações compostas médias do VFQ-25 e VFQ-39 entre os grupos mensal e trimestral no mês 12 ( $P = 0,947$  e  $P = 0,921$ , respectivamente). A melhora nas pontuações compostas médias do VFQ-25 e VFQ-39 no mês 12 foi correlacionada significativamente com a melhora na pontuação do DRSS ( $r = 0,384$  e  $P = 0,039$ , e  $r = 0,361$  e  $P = 0,046$ , respectivamente) (ALAGORIE et al 2020).

Neste estudo de olhos com PDR sem EMD, os grupos de injeção mensal e trimestral de aflibercepte mostraram melhora significativa na gravidade da DR no mês 12 em comparação com a linha de base. A melhora na pontuação do DRSS foi associada a uma melhora na pontuação composta do VFQ-25 e VFQ-39 (ALAGORIE et al 2020).

*5.3.1.7 “ Longitudinal panretinal microaneurysm dynamics on ultra-widefield fluorescein angiography in eyes treated with intravitreal aflibercept for proliferative diabetic retinopathy in the recovery study”*

Aflibercepte intravítreo para não perfusão retiniana na retinopatia diabética proliferativa RECOVERY é um ensaio clínico prospectivo, multicêntrico, randomizado e aberto (BABIUCH, et al 2020).

Foram incluídos no estudo indivíduos com PDR com melhor acuidade visual corrigida (BCVA) ETDRS de 19 (20/400 equivalente Snellen) ou mais letras determinadas pelo protocolo de refração experimental da lente a 4 m e com não perfusão substancial (definida como maiores que 20 áreas de disco) no olho do estudo eram elegíveis para inscrição (BABIUCH, et al 2020). Na inscrição, o consentimento informado para o tratamento e participação neste estudo foi obtido e os indivíduos foram randomizados (1:1) para os braços de tratamento a cada 4 semanas (q4wk) e a cada 12 semanas (q12wk). Em todas as visitas, os indivíduos foram submetidos ao teste ETDRS BCVA, exame de lâmpada de fenda e oftalmoscopia indireta e SD-OCT usando o Heidelberg Spectralis HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha) (BABIUCH, et al 2020).

Indivíduos randomizados para a coorte q4wk (n=20) receberam 0,05 mL de IAIs (2 mg) administrados mensalmente ( $28\pm 7$  dias). Indivíduos randomizados para a coorte q12wk (n=20) foram tratados com IAIs no início, semana 12, semana 24 e semana 36. Indivíduos na coorte q12wk foram monitorados mensalmente até a semana 12 e, se os critérios pré-especificados fossem atendidos, o indivíduo deveria ser tratado mensalmente com aflibercepte por 1 ano; esses critérios pré-especificados foram os seguintes: (1) NV aumentado, (2) BCVA diminuído em 5 ou mais letras devido a EMD ou PDR progressivo e (3) desenvolvimento de EMD causando perda de visão. Indivíduos em qualquer coorte poderiam receber tratamento de resgate com PRP se PDR progressivo fosse observado apesar de três injeções mensais de aflibercepte (BABIUCH, et al 2020).

A coorte demonstrou um significativo declínio em MAs em todas as zonas e pan-retinariamente em linha de base versus o mês 6, linha de base versus ano 1, e mês 6 versus ano 1 (-20,0% a -61,8%; todos  $p<0,001$ ). Na coorte q12wk, linha de base versus mês 6 mostrou um declínio significativo panretiniano (média: -34,2%;  $p<0,001$ ) e na zona 3 (média -44,18%;  $p<0,001$ ). Adicionalmente, linha de base ao ano 1 no grupo q12wk demonstrou declínio significativo panretiniano (média: -47,7%;  $p<0,001$ ) e na zona 3 (média: -59,8%;  $p<0,001$ ). Todas as zonas demonstradas significativamente do mês 6 para o ano 1 no grupo q12wk (BABIUCH, et al 2020).

A terapia com IAI demonstra significativamente contagens reduzidas de microaneurisma MA panretinal em RDP em 1 ano em ambos grupos de tratamento. O uso de plataformas automatizadas para detectar e quantificar, MAs pode fornecer uma nova imagem marcador para avaliar a atividade da doença e impacto (BABIUCH, et al 2020).

#### *5.3.1.8 “ One-Year Results of Treatment of Diabetic Macular Edema with Aflibercept Using the Treat-and-Extend Dosing Regimen: the VIBIM Study”*

O estudo VIBIM foi concebido como um ensaio clínico de fase 4, prospectivo, multicêntrico, intervencional, de braço único, de 104 semanas. Pacientes adultos com idade maior que 19 anos com diabetes mellitus tipo 1 ou 2 que apresentavam EMD envolvendo a fóvea, com uma espessura macular sub-campo central (CSMT)  $\geq 300$   $\mu\text{m}$  na tomografia de coerência óptica (OCT), eram elegíveis para inscrição se seus melhores a acuidade visual corrigida (BCVA) estava entre 20/40 e 20/320 (Snellen acuity visual [AV]). Se ambos os olhos fossem elegíveis, apenas 1 olho por paciente era incluído no estudo, a critério do investigador (PAK, et al 2020).

Os olhos receberam 5 injeções intravítreas consecutivas de 2 mg de aflibercept a cada 4 semanas durante a “fase de carga”, após o que o tratamento entrou na “fase TnE” (fase de tratar e estender). O intervalo entre as injeções foi ajustado em 2 semanas com base nas alterações de CSMT na “fase TnE”. Este ajuste foi feito usando um limiar de 10% de alteração (diminuição ou aumento) no CSMT em comparação com o da visita anterior. Se o CSMT fosse pior, estável ou melhor, o intervalo foi encurtado (mínimo 4 semanas), estendido ou mantido (máximo 12 semanas), respectivamente (Fig. 1). Durante a fase de carregamento, um o paciente foi autorizado a entrar na fase TnE se o CSMT fosse  $< 250$   $\mu\text{m}$  e a VA de Snellen era 20/20 antes das 5 injeções consecutivas. Durante a fase TnE, se o CSMT foi estável por 2 visitas consecutivas e o intervalo entre as visitas foi estendido para o máximo de 12 semanas, o tratamento foi adiado e o intervalo seguinte foi encurtado para 8 semanas. Se não houve piora do EMD, o paciente foi observado sem tratamento em intervalos de 8 semanas (PAK, et al 2020).

Em cada visita, exames oftalmológicos completos foram realizados, incluindo a medição da BCVA usando o Early Treatment Diabetic Gráfico de Estudo de Retinopatia (ETDRS), medição de intraocular pressão, exame de lâmpada de fenda, fotografia colorida de fundo de olho e domínio espectral OCT. A angiografia de fluoresceína foi programada para ser realizados no início do estudo e em 52 e 104 semanas. Retinopatia diabética escala de gravidade (DRSS) foi avaliada de acordo com a escala ETDRS para a gravidade da retinopatia e classificado como risco baixo (escore DRSS  $\leq 43$ ), moderado (escore DRSS 47) ou alto (escore DRSS  $\geq 53$ ). Tratamento a laser focal ou acetinado de triancinolona intra-vítrea injeção foram permitidas como um tratamento de resgate a critério do médico assistente, somente se o CSMT aumentasse em até 10% de linha de base e AV diminuíram devido ao EMD em  $>10$  letras do gráfico ETDRS em 24 semanas ou mais tarde (PAK, et al 2020).

Wilcoxon signed-rank or Mann-Whitney U nonparametric estes testes foram usados para comparar os valores medidos. Variáveis categóricas foram analisadas usando o teste  $\chi^2$  ou teste exato de Fisher. A significância estatística foi definida como  $p < 0,05$  (PAK, et al 2020). Dos 48 pacientes inscritos, 46 completaram uma visita de 1 ano. BCVA melhorou significativamente em 9,1 letras (intervalo de confiança de 95%: 5,3–13,0 letras) de 56,2 letras na linha de base ( $p < 0,001$ ) e CSM aumentado em  $-171,7 \mu\text{m}$  de 489,4 para 317,7  $\mu\text{m}$  ( $p < 0,001$ ). O proporção de olhos com visão 20/40 ou melhor aumentada de 17,4 para 41,3%, e a proporção de olhos que ganharam  $\geq 15$  letras foi de 28,3%. O número médio de injeções foi 8,5 vezes por 52 semanas. A piora do edema macular não ocorrem em 76,1% dos olhos durante o período de extensão, e o intervalo entre as injeções foi estendido para 12 semanas em 73,9% dos olhos em 52 semanas (PAK, et al 2020). O TER mostrou eficácia de 1 ano comparável à do regime de dosagem fixa de ensaios principais, e sua dosagem flexível evitaria tratamento excessivo (PAK, et al 2020).

#### 5.3.1.9 “ *Vision-Related Quality of Life in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Intravitreal Aflibercept* “

O estudo AQUA foi um estudo multicêntrico, aberto, de braço único, de fase 4 para avaliar a qualidade de vida relacionada à visão em pacientes com EMD tratados com aflibercepte intravítreo durante 52 semanas (GARWEG et al 2019).

Foram selecionados adultos de 18 anos de idade ou mais com diabetes mellitus tipo 1 ou 2 e EMD com envolvimento macular central (definido como a área de o sub-campo central na OCT) eram elegíveis se a acuidade visual melhor corrigida (BCVA) estivesse entre 73 e 24 letras do Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) (equivalente de Snellen, aproximadamente 20/40e20/320) no olho do estudo. A diminuição da visão no olho do estudo deveu-se principalmente ao resultado do EMD. Se ambos os olhos foram afetados, então 1 olho foi escolhido pelo investigador na linha de base (GARWEG et al 2019).

Os pacientes receberam 5 injeções iniciais em intervalos de 4 semanas, seguidas de aflibercepte intravítreo 2 mg a cada 8 semanas até a semana 52. O tratamento foi administrado de acordo com as informações de prescrição europeias. Fotocoagulação a laser ou cirurgia podem ser realizadas se consideradas necessárias pelo investigador. Nenhum outro tratamento DME poderia ser administrado no olho do estudo até a conclusão do estudo ou término antecipado. Qualquer tratamento não sistêmico aprovado (incluindo aflibercepte intravítreo) poderia ser administrado a um outro olho com EMD, mas apenas 1 olho por paciente foi incluído no estudo (GARWEG et al 2019).

O NEI VFQ-25 foi administrado na triagem (até 4 semanas antes da linha de base); na linha de base (dia 1, pré-tratamento); nas semanas 4, 8, 12 e 16 (5 dias); nas semanas 24 a 48 (10 dias); e na semana 52 (10 dias). A acuidade visual foi avaliada usando o protocolo ETDRS. As características maculares e DME foram avaliadas usando OCT de domínio espectral. Além disso, o estado anatômico da vasculatura retiniana (olho de estudo) foi avaliado por exame de fundo de olho, fotografia de fundo de olho e angiografia com fluoresceína (GARWEG et al 2019).

O resultado primário foi a mudança na pontuação total do NEI VFQ-25 desde o início até a semana 52. Os resultados secundários incluíram as pontuações da sub-escala NEI VFQ-25 para atividades próximas e distantes, mudança média na BCVA (letras ETDRS), mudança média na retina central espessura (CRT) na OCT (desde o início até a semana 52) e a proporção de pacientes que progridem para retinopatia diabética proliferativa (PDR) medida por uma pontuação de pelo menos 61 na Escala de Gravidade da Retinopatia Diabética ETDRS (DRSS) (GARWEG et al 2019).

Um total de 553 pacientes compôs o conjunto de análise completo e 560 pacientes compuseram o conjunto de análise de segurança. No início do estudo, o escore total médio do NEI VFQ-25 foi de 70,12, o BCVA médio foi de 61,5 letras ETDRS e o CRT médio foi de 464,81 mm. Uma média de 8,8 injeções foram administradas ao longo de 52 semanas. Na semana 52, a melhora média da linha de base na pontuação total do NEI VFQ-25 foi  $\uparrow 6,11$  (desvio padrão [SD], 11,46); as melhorias correspondentes em atividades próximas e distantes foram  $\uparrow 11,37$  (DP, 18,01) e  $\uparrow 7,33$  (DP, 17,32), respectivamente. Da mesma forma, as melhorias em pacientes tratados com BSE e WSE foram 7,74 (DP, 13,59) e 5,48 (DP, 9,70), respectivamente. Na semana 52, a alteração média na BCVA foi  $\uparrow 10,0$  letras ETDRS (DP, 8,0 letras ETDRS) e a alteração média no CRT foi  $\uparrow 175,38$  mm (SD, 132,62 mm). No geral, 53,6% dos pacientes relataram eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs), dos quais 26,8% experimentaram um TEAE ocular no olho do estudo. O TEAE ocular grave mais comum foi a endoftalmite (0,5% [n = 3]). Cinco mortes (0,9%) foram relatadas, mas não foram consideradas relacionadas ao tratamento (GARWEG et al 2019).

O aflibercepte intravítreo foi associado a melhorias clinicamente significativas na pontuação total do NEI VFQ-25 ao longo de 52 semanas em pacientes com EMD; estes eram ainda mais pronunciados para atividades próximas do que distantes. Os eventos adversos foram consistentes com o perfil de segurança conhecido do aflibercepte intravítreo (GARWEG et al 2019).

#### 5.3.1.10” *Ranibizumab versus aflibercept for diabetic macular edema: 18-month results of a comparative, prospective, randomized study and multivariate analysis of visual outcome predictors*”

Os participantes deste estudo prospectivo foram 112 pacientes virgens (112 olhos) com DM tipo 2 e centro envolvido DME (CI-DME) com espessura central da retina (CRT) 320  $\mu$ m, que foram tratados com agentes intravítreos anti-VEGF na 2<sup>a</sup> Departamento de Oftalmologia, Universidade de Atenas e teve acompanhamento de 18 meses (CHATZIRALLIS, et al 2020).

Em pacientes com EMD bilateral, um olho foi escolhido aleatoriamente por paciente, de modo a evitar viés devido à intercorrelação de valores entre os olhos do mesmo paciente. A

troca de tratamento não foi realizada durante o período de acompanhamento (CHATZIRALLIS, et al 2020).

Dados relacionados a características demográficas, duração do DM, comorbidades (hipertensão, hiperlipidemia) e níveis de HbA1c foram registrados para todos os pacientes incluídos. Todos os participantes foram submetidos a um exame oftalmológico completo em o tempo do diagnóstico de EMD (linha de base), incluindo medição da melhor acuidade visual corrigida (BCVA), biomicroscopia com lâmpada de fenda, fundoscopia dilatada, coerência óptica de domínio espectral tomografia (SD-OCT) e angiografia de fluoresceína (FFA) usando Spectralis (CHATZIRALLIS, et al 2020).

Os pacientes elegíveis foram randomizados no início do estudo em dois grupos, usando randomização estratificada: i) Grupo I (n ¼ 54), pacientes recebendo 0,5 mg de ranibizumabe e ii) Grupo II (n ¼ 58), pacientes recebendo aflibercepte 2 mg. Todos os pacientes receberam uma fase de carregamento de três injeções intra-vítreas (CHATZIRALLIS, et al 2020).

Todos os pacientes foram acompanhados com monitoramento mensal e reinjeção, se a altura de edema macular foi de 320  $\mu$ m e/ou se diminuição de AV 1 A linha Snellen foi notada. A cada visita, os pacientes eram submetidos a Medição BCVA e avaliação SD-OCT. O número total de injeções também foi registrado, juntamente com a potência eventos adversos (CHATZIRALLIS, et al 2020).

Os desfechos primários foram as mudanças na BCVA e CRT no mês 12 e 18 em comparação com a linha de base em cada grupo, como bem como a comparação entre os dois grupos. Secundário os resultados foram os fatores prognósticos para o resultado visual (CHATZIRALLIS, et al 2020).

Os resultados do grupo II são expressos: A média de BCVA no início do estudo foi de  $58,9 \pm 9,3$  letras no grupo aflibercepte, BCVA média mostrou melhora significativa em todos os pontos de tempo em comparação com a linha de base em ambos os grupos ( $p < 0,001$  para ranibizumabe e aflibercepte em todas as comparações) e não diferiu entre os dois grupos em qualquer momento Não houve diferença estatisticamente significativa na BCVA mudança entre os dois grupos no mês 12, quando os pacientes do grupo aflibercepte ganharam 5,8 letras ( $p=0,834$ ). No mês 18, os pacientes ganharam 6,9 letras (CHATZIRALLIS, et al 2020).

A CRT média no início do estudo foi de  $429,5 \pm 64,1$   $\mu\text{m}$ , O TRC médio apresentou redução significativa mês. No 12, a alteração média no CRT foi de  $121,6$   $\mu\text{m}$ , no mês 18 a alteração média no CRT foi de  $119,0$   $\mu\text{m}$  (CHATZIRALLIS, et al 2020).

A ruptura da zona elipsóide foi observada em 48% dos pacientes o início do estudo (p¼ 0,256), enquanto no mês 18 apenas 12,1% dos pacientes (7 de 58 pacientes) tiveram zona elipsoide rompida. O número médio de injeções intravítreas no final do e  $7,6 \pm 2,1$  no grupo aflibercepte (CHATZIRALLIS, et al 2020).

Ranibizumabe e aflibercepte apresentaram resultados anatômicos e funcionais semelhantes em 18 meses de seguimento em pacientes com EMD. É importante determinar os fatores que afetam a AV, para fornecer um tratamento individualizado (CHATZIRALLIS, et al 2020).

#### 5.3.1.11 “ *CHANGES IN PLASMA VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR LEVEL AFTER INTRAVITREAL INJECTION OF BEVACIZUMAB, AFLIBERCEPT, OR RANIBIZUMAB FOR DIABETIC MACULAR EDEMA*”

Este estudo prospectivo foi planejado usando os princípios estabelecidos pela Declaração de Helsinque e foi realizado após a aprovação do comitê de revisão institucional da Escola de Medicina da Universidade de Shinshu, Japão (HIRANO, et al 2017).

A retinopatia diabética foi diagnosticada por meio de moscopia oftalmológica e biomicroscopia de lâmpada de fenda com lente de contato após midríase de forma independente por dois oftalmologistas (TH e TM) que foram mascarados para os achados de HbA1c. A retinopatia diabética e a gravidade do EMD foram determinadas de acordo com as respectivas escalas clínicas internacionais de gravidade de RD e EMD.<sup>31</sup> Resumidamente, a RD foi categorizada como sem RD, NPDR leve, moderada ou grave ou PDR. O edema macular diabético foi classificado como leve, moderado ou grave. Dados sobre idade, sexo, nível anterior de HbA1C (Programa Nacional de Padronização da Glicohemoglobina) e duração do DM foram coletados dos prontuários médicos (HIRANO, et al 2017).

Os participantes elegíveis tinham pelo menos 20 anos de idade e sofriam de diabetes mellitus tipo 2. Outros critérios de inclusão foram: 1) deficiência visual por EMD; 2) edema macular envolvendo fóvea definido como espessura macular de sub-campo central (CMT) maior ou igual a 300  $\mu\text{m}$  medida como espessura média da retina no círculo central de 1 mm de diâmetro por tomografia de coerência óptica de domínio espectral (HIRANO, et al 2017).

Setenta e cinco pacientes com EMD satisfizeram os critérios de inclusão entre junho de 2013 e agosto de 2016 e foram designados aleatoriamente tratamento com bevacizumabe, aflibercepte ou ranibizumabe (HIRANO, et al 2017).

Amostras de sangue foram obtidas antes da injeção intra-vítrea injeção de agentes anti-VEGF e em 1 e 4 semanas depois. Para o ensaio de VEGF, amostras de sangue foram coletados em citrato, teofilina, adenosina e tubos de dipiridamol para preservar as plaquetas e prevenir ativação, minimizando assim a liberação de VEGF e outras citocinas e fatores de crescimento derivados de plaquetas. A centrifugação foi realizada a 3.000 rpm por 20 minutos dentro de 1 hora após a amostragem. Plasma foi armazenado a 220°C até o teste (HIRANO, et al 2017).

Os níveis plasmáticos de VEGF foram determinados usando ELISA (Kit Quantikine VEGF ELISA; R&D Systems, Minneapolis, MN) conforme descrito pelo fabricante. Todas as amostras foram analisadas juntas em duplicata (HIRANO, et al 2017).

Com o uso do aflibercepte intravítreo (IVA), a acuidade visual melhor corrigida tendeu a melhorar dos valores basais,  $0,33 \pm 0,31$  log MAR (20 /43) para  $0,28 \pm 0,34$  logMAR (20/38) em 1 semana.. Em quatro semanas houve uma melhora para ( $0,24 \pm 0,26$  logMAR [20/34]). A espessura macular do sub-campo central mostrou uma redução significativa da linha de base  $524,1 \pm 68,6$   $\mu\text{m}$  para  $394,3 \pm 196,6$   $\mu\text{m}$  em 1 semana. Em quatro semanas a a espessura foi para  $374,3 \pm 214,2$   $\mu\text{m}$  obtendo uma redução significativa (HIRANO, et al 2017).

O nível basal médio de VEGF no plasma em pacientes com EMD foi de  $52,2 \pm 25,4$  pg/mL aflibercepte produziu supressão significativa do nível plasmático de VEGF após a injeção intra-vítrea, com a maioria das amostras de plasma exibindo níveis de VEGF abaixo dos limites detectáveis em 1 e 4 semanas após a injeção. Também exibiu supressão proeminente de VEGF plasmático em 1 semana, com a maioria das amostras mostrando supressão até o limite inferior de quantificação, e o nível médio de VEGF permaneceu suprimido em  $12,6 \pm 8,6$

pg/mL em 4 semanas em comparação com a linha de base de  $52,2 \pm 25,4$  pg/mL (HIRANO, et al 2017).

O nível basal de VEGF plasmático não mostrou correlações com a gravidade de RD ou EMD, enquanto a injeção intra-vítrea aflibercepte reduziu significativamente o VEGF plasmático por até 4 semanas. Mudanças no nível plasmático de VEGF parecem não ser críticas na progressão ou tratamento de EMD e RD (HIRANO, et al 2017).

#### 5.3.1.12 “ *Five-Year Outcomes after Initial Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema (Protocol T Extension Study)*”

O estudo aderiu aos princípios da Declaração de Helsink, seguindo o protocolo T, . Oitenta e oito centros inscreveram 660 adultos com diabetes mellitus entre agosto de 2012 e agosto de 2013. m olho por participante foi inscrito com a melhor pontuação eletrônica corrigida do Early Treatment Diabetic Retinopathy Study VA de 78 a 24 (equivalente de Snellen 20/32 a 20/320), CI-DME em OCT e exame clínico, e nenhum tratamento anti-VEGF dentro de 1 ano após a randomização (GLASSMAN, et al 2020).

Aflibercepte (2,0 mg) foi utilizado no estudo. Durante o Protocolo T, as visitas foram agendadas a cada 4 semanas no ano 1 e a cada 4 a 16 semanas no ano 2, dependendo da resposta ao tratamento. Em cada visita, os olhos foram avaliados para retratamento com base nos critérios VA e OCT. Após a conclusão da participação no Protocolo T em 2 anos, o acompanhamento e o tratamento foram realizados como tratamento padrão. Os participantes foram notificados sobre os resultados primários do estudo e sua alocação de tratamento individual após a publicação dos resultados primários em fevereiro de 2015 (GLASSMAN, et al 2020).

Na visita de 5 anos, o histórico médico e ocular desde a visita de 2 anos foi coletado a partir de revisões de prontuários. Os examinadores certificados obtiveram a melhor correção de AV, OCT, exames oftalmológicos e fotografias coloridas de fundo de olho usando os mesmos procedimentos do estudo randomizado. Para identificar participantes falecidos, nome, data de nascimento, estado e data do último contato (GLASSMAN, et al 2020).

Nos 67 locais participantes, havia 588 participantes não conhecidos por terem morrido antes da visita de 2 anos. Noventa e cinco participantes (17%) morreram entre 2 e 5 anos (12 identificados na pesquisa do Índice Nacional de Óbitos), deixando 463 elegíveis. Desses indivíduos, 317 (68%) completaram o estudo de acompanhamento entre agosto de 2017 e abril de 2019 (GLASSMAN, et al 2020).

A alteração na acuidade visual teve os seguintes resultados. Entre todos os participantes, a AV média de 5 anos melhorou desde o início em 8.0 letras, mas piorou de 2 anos em - 4,5 letras. Entre os olhos com AV basal de 20/50 a 20/320, a AV média de 5 anos melhorou da linha de base em 14,0 letras, mas piorou de 2 anos em - 5,6. Entre os olhos com AV basal de 20/32 a 20/40, a AV média de 5 anos melhorou da linha de base em 3,5 letras, mas piorou de 2 anos em - 3,7 letras (GLASSMAN, et al 2020).

Acuidade visual foi melhorada de 66.3% (11.5) na linha de base, 78.7% (10.7) na visita de 2 anos 74.1% (15.3) (15.0) em 5 anos (GLASSMAN, et al 2020). Observou-se mudança na espessura do sub-campo central analisada por OCT (CST) a houve uma redução na espessura em cerca de 180  $\mu$ m em na visita de 2 anos e em 5 anos 152  $\mu$ m. Foi observado o aumento da espessura em 5 anos mas manteve-se igual aos demais grupos de estudo. (GLASSMAN, et al 2020).

Em conclusão, entre os aproximadamente dois terços dos participantes elegíveis do Protocolo T que completaram uma visita de 5 anos, a AV média melhorou desde a linha de base até 5 anos sem agendamento de visita definido pelo protocolo. Embora não houvesse diferenças substanciais na espessura média da retina aos 2 e 5 anos, a AV média diminuiu durante esse período. Investigações adicionais sobre estratégias para melhorar os resultados de longo prazo em olhos com EMD parecem necessárias para determinar se a AV pode ser melhor mantida com diferentes abordagens de gerenciamento (GLASSMAN, et al 2020).

Um total de 148 olhos (47%) ganharam pelo menos 10 letras da linha de base e 31 (10%) perderam 10 ou mais letras da linha de base em todos os grupos de estudo (GLASSMAN, et al 2020).

### 5.3.2 Ranibizumabe

#### 5.3.2.1 “Durability of Diabetic Retinopathy Improvement with As-Needed Ranibizumab”

Esta foi uma análise post hoc de pacientes do RIDE e RISE de estudos que se inscreveram no OLE. Os estudos RIDE e RISE foram 2 ensaios clínicos paralelos, de desenho idêntico, de fase 3, randomizados, duplo-cegos, controlados por injeção simulada de ranibizumabe em pacientes com EMD (SUN, et al 2019).

A metodologia foi de um olho por paciente foi randomizado 1:1:1 para receber injeções intra-vítreas mensais de ranibizumabe 0,3 mg, ranibizumabe 0,5 mg, ou injeções simuladas (SUN, et al 2019).

Após 24 meses, os pacientes no braço simulado mudaram para ranibizumabe 0,5 mg mensal, enquanto os pacientes originalmente designados para ranibizumabe continuaram o tratamento mensal com seu regime de dosagem original até o mês 36. Os pacientes que completaram o mês 36 foram elegíveis para participar do estudo OLE, que avaliou a eficácia e segurança de ranibizumabe 0,5 mg PRN administrado de acordo com critérios de retratamento pré-especificados que incluíam evidência de EMD em OCT (conforme determinado pelo investigador), piora de visão a partir do mês 36 por causa do EMD, ou ambos. As injeções foram administradas quando o olho do paciente em estudo atendeu a um dos seguintes critérios específicos: (1) evidência de EMD na OCT (por exemplo, presença de líquido ou cistos intra-retinianos, líquido sub-retiniano ou líquido epitelial pigmentar sub-retiniano) resultante de EMD e não de outra causa, (2) a visão do paciente piorou em 5 ou mais letras ETDRS em comparação com a consulta do mês 36 devido ao EMD e não a outra causa, ou a ambos os critérios (SUN, et al 2019).

A gravidade da retinopatia diabética foi classificada de acordo com o ETDRS DRSS por avaliadores mascarados no Centro de Leitura de Fotografia de Fundo da Universidade de Wisconsin usando fotografias coloridas de fundo de olho de 7 campos obtidas no início e meses 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 durante os estudos básicos e nos meses 48 e 60 durante o OLE. Fotografias de fundo também foram obtidas antes do término precoce para pacientes que descontinuaram o estudo OLE antes da visita final de 60 meses (SUN, et al 2019).

A espessura macular central foi avaliada na OCT em cada visita e foi confirmada pelo Fundus Photograph Reading Center da Universidade de Wisconsin. A melhor acuidade visual corrigida foi determinada por avaliadores mascarados usando o gráfico de letras ETDRS padrão (distância de visualização de 4 m) em cada visita ao longo dos estudos principais e do estudo OLE (SUN, et al 2019).

Entre os pacientes que entraram no OLE, 121 de 500 (24%) não precisaram de injeções adicionais de ranibizumabe. No geral, 367 pacientes tiveram RD avaliável nos meses 36 e 48. Entre os pacientes que não necessitaram de retratamento com ranibizumabe dos meses 36 a 48 (88/367), 57% a 78%, 0% a 7% e 22% a 36 % experimentou estabilidade da gravidade da RD, melhora em 2 etapas ou mais e piora em 2 etapas ou mais, respectivamente. Entre os pacientes que necessitaram de novo tratamento com ranibizumabe (279/367), 84% a 94%, 2% e 3% a 14% experimentaram estabilidade da gravidade da RD, melhora em 2 etapas ou mais e piora em 2 etapas ou mais, respectivamente. Em média, as melhorias na visão foram mantidas durante a OLE, independentemente da mudança na gravidade da RD (SUN, et al 2019).

As melhorias na gravidade da retinopatia diabética com ranibizumabe foram mantidas em mais de 70% dos pacientes com o protocolo OLE, após a mudança de ranibizumabe mensalmente para um regime posológico individualizado de ranibizumabe 0,5 mg . Como aproximadamente um terço dos pacientes com OLE apresentaram piora da RD, o monitoramento cuidadoso deve fazer parte do manejo de longo prazo dos pacientes com RD (SUN, et al 2019).

#### 5.3.2.2 “ *Dose-response analysis of ranibizumab as-needed regimens for visual improvement in patients with diabetic macular edema using a modelling approach*”

A análise exploratória de dados identificou seis estudos com nível de paciente dados disponíveis dos quais foram extraídos pacientes com EMD não tratados com regime mensal sendo eles: RESOLVE, RESTORE, REVEAL, RESPONDA, RETENHA e o Protocolo I. Os dados do nível do paciente foram extraídos e usados para traçar a mudança média na melhor acuidade visual corrigida (BCVA) da linha de base contra a média mensal dose anti-VEGF no período de um ano (XIONGA, et al 2019).

A dose de ranibizumabe usada no Protocolo T não está licenciada para uso fora dos EUA, onde uma dose maior de ranibizumabe de 0,5 mg é aprovada. Portanto, a relevância dos resultados do estudo Head-to-Head Protocol T para os profissionais de saúde na Europa é limitada. O objetivo desta pesquisa foi prever os resultados visuais que podem ter sido alcançados no Protocolo T com ranibizumabe 0,5 mg (XIONGA, et al 2019).

A dose mensal média foi calculada dividindo a quantidade total média de doses em um ano por 12 (meses). Este enredo revelou uma relação aparentemente linear entre essas duas variáveis, assim um modelo linear foi usado na próxima etapa o estágio formal de modelagem dose-resposta (XIONGA, et al 2019).

O modelo dose-resposta foi construído para descrever a relação entre a dose mensal média e a mudança de BCVA em um ano de linha de base, usando dados resumidos de sete estudos: RESOLVE, RESTAURAR, REVELAR, RESPONDER, RETER, Protocolo I e o Protocolo T (XIONGA, et al 2019).

Se ranibizumabe 0,5 mg tivesse sido estudado no Protocolo T, teria resultado em um ganho de BCVA de 14–15 letras do estudo de retinopatia diabética de tratamento precoce (ETDRS); 3–4 letras a mais do que o ganho real de BCVA relatado com ranibizumabe 0,3 mg PRN. Em pacientes do Protocolo T com BCVA de linha de base ruim (< 69 letras), um ganho de letra adicional semelhante teria sido alcançado (XIONGA, et al 2019).

#### 5.3.2.3 “*Real-World Outcomes after 36-Month Treatment with Ranibizumab 0.5 mg in Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema (BOREAL-DME)*”

Este foi um estudo de coorte prospectivo pós-autorização prospectivo de fase 4 obrigatório de 36 meses. Os pacientes elegíveis eram adultos com diabetes tipo 1 ou 2 que iniciaram o tratamento com ranibizumabe para deficiência visual devido ao EMD. Para pacientes com EMD bilateral na inclusão, 1 olho foi selecionado aleatoriamente para ser o olho estudado. Cada oftalmologista participante poderia recrutar até 30 pacientes consecutivos elegíveis e consentidos durante um período de 16 meses (MASSIN, et al 2020).

Os pacientes foram tratados com ranibizumabe intravítreo de acordo com rotina do oftalmologista. Os oftalmologistas investigadores retiraram os pacientes a seu critério, após tratar e estender conforme apropriado (MASSIN, et al 2020).

Os dados registrados na visita de inclusão realizadas pelos oftalmologistas foram dados demográficos, diabetes e características da doença ocular, comorbidades, detalhes do tratamento e efeitos adversos (EAs). Em cada visita subsequente, os dados foram registrados para tratamentos, acuidade visual, espessura retiniana do subcampo central (CSFT) e segurança (EAs e controle glicêmico) (MASSIN, et al 2020).

Além disso, os pacientes receberam ligações no início e a cada 6 meses para preencher os questionários de qualidade de vida National Eye Institute Questionário de Função Visual (NEI-VFQ) e Utilitários de Saúde Índice-3 (HUI-3). As respostas do NEI-VFQ foram usadas para calcular a pontuação global da função visual, bem como pontuações para visão geral, dor ocular, atividades de visão de perto, atividades de visão de longe, vida social, saúde mental, dependência, direção, visão de cores e visão. A pontuação global do HUI-3 avalia o nível de incapacidade em uma escala de 1 (sem incapacidade) a 4 (incapacidade grave) (MASSIN, et al 2020).

Os resultados para o desfecho primário foram mudança na melhor acuidade visual corrigida (BCVA) desde o início até o mês 12 e o desfecho secundário foram alteração de BCVA e CSFT desde o início até mês 36, segurança, características do tratamento com ranibizumabe (frequência de visitas e injeções e mudança para outros tratamentos) e avaliação da qualidade de vida (MASSIN, et al 2020).

Dos 290 pacientes inscritos, 187 (64,5%) completaram os 36 meses do estudo. A MAVC média foi de 64,2 (20,1) letras, representando um ganho de +4,1 (19,9) letras desde a linha de base até o mês 36 (M36). CSFT melhorou ao longo do estudo, e no mês 36 havia diminuído em 127 (138)  $\mu\text{m}$  em comparação com a linha de base. Ao longo dos 36 meses de acompanhamento, os pacientes em toda a coorte pagaram a seus oftalmologistas uma média de 30,9 (12,2) visitas e tiveram uma média de 7,6 (5,2) quaisquer injeções. Resultados para questionários de qualidade de vida NEI-VFQ25 e HUI-3 permaneceram estáveis ao longo do estudo. Análise multivariada nos 145 pacientes com os dados de BCVA em 36 meses descobriram que o gênero masculino e características de EMD de linha de base mais leves ( $BCVA \geq 59$  e  $CSFT < 500 \mu\text{m}$ )

foram fatores preditivos para alcançar um BCVA de  $\geq 70$  letras em 36 meses (MASSIN, et al 2020).

*5.3.2.4” Ranibizumab versus aflibercept for diabetic macular edema: 18-month results of a comparative, prospective, randomized study and multivariate analysis of visual outcome predictors”*

Os participantes deste estudo prospectivo foram 112 pacientes virgens (112 olhos) com DM tipo 2 e centro envolvido DME (CI-DME) com espessura central da retina (CRT) 320  $\mu\text{m}$ , que foram tratados com agentes intravítreos anti-VEGF na 2<sup>o</sup> Departamento de Oftalmologia, Universidade de Atenas e teve acompanhamento de 18 meses (CHATZIRALLIS, et al 2020).

Em pacientes com EMD bilateral, um olho foi escolhido aleatoriamente por paciente, de modo a evitar viés devido à intercorrelação de valores entre os olhos do mesmo paciente. A troca de tratamento não foi realizada durante o período de acompanhamento (CHATZIRALLIS, et al 2020).

Dados relacionados a características demográficas, duração do DM, comorbidades (hipertensão, hiperlipidemia) e níveis de HbA1c foram registrados para todos os pacientes incluídos. Todos os participantes foi submetido a um exame oftalmológico completo em o tempo do diagnóstico de EMD (linha de base), incluindo medição da melhor acuidade visual corrigida (BCVA), biomicroscopia com lâmpada de fenda, fundoscopia dilatada, coerência óptica de domínio espectral tomografia (SD-OCT) e angiografia de fluoresceína (FFA) usando Spectralis(CHATZIRALLIS, et al 2020).

Os pacientes elegíveis foram randomizados no início do estudo em dois grupos, usando randomização estratificada: i) Grupo I (n = 54), pacientes recebendo 0,5 mg de ranibizumabe e ii) Grupo II (n = 58), pacientes recebendo aflibercepte 2 mg. Todos os pacientes receberam uma fase de carregamento de três injeções intravítreas (CHATZIRALLIS, et al 2020).

Todos os pacientes foram acompanhados pro re nata (PRN), com monitoramento mensal e reinjeção, se a altura de edema macular foi de 320  $\mu\text{m}$  e/ou se diminuição de AV 1 A linha Snellen foi notada. A cada visita, os pacientes eram submetidos a Medição BCVA e avaliação SD-OCT. O número total de injeções também foi registrado, juntamente com o potência eventos adversos (CHATZIRALLIS, et al 2020).

Os desfechos primários foram as mudanças na BCVA e CRT no mês 12 e 18 em comparação com a linha de base em cada grupo, como bem como a comparação entre os dois grupos. Secundário os resultados foram os fatores prognósticos para o resultado visual (CHATZIRALLIS, et al 2020).

A média de BCVA no início do estudo foi de  $56,3 \pm 6,2$  letras no grupo ranibizumabe e  $58,9 \pm 9,3$  letras BCVA média mostrou melhora significativa em todos os pontos de tempo em comparação com a linha de base em ambos os grupos ( $p < 0,001$  para ranibizumabe e aflibercepte em todas as comparações) e não diferiu entre os dois grupos em qualquer momento Não houve diferença estatisticamente significativa na BCVA mudança entre os dois grupos no mês 12, quando os pacientes em o grupo ranibizumabe ganhou 6,2 letras. No mês 18, os pacientes no grupo ranibizumabe ganharam 7,9 letras. A CRT média no início do estudo foi de  $424,2 \pm 62,3$   $\mu\text{m}$  no grupo ranibizumabe e  $429,5 \pm 64,1$ . No mês 12, a alteração média no CRT foi de 102,4  $\mu\text{m}$  no grupo ranibizumabe já no mês 18 a alteração média no CRT foi de 106,3  $\mu\text{m}$  (CHATZIRALLIS, et al 2020).

A ruptura da zona elipsóide foi observada em 37% com o uso do ranibizumabe, no mês 18 apenas 9,3% dos pacientes tiveram zona elipsoide rompida. O número médio de injeções intravítreas no final do o acompanhamento de 18 meses foi de  $9,2 \pm 2,3$ (CHATZIRALLIS, et al 2020).

Em conclusão, este estudo mostrou eficácia semelhante de ranibizumabe e aflibercepte em relação aos resultados anatômicos e funcionais em pacientes virgens de tratamento com EM no seguimento de 18 meses, com maior número de injeções no grupo ranibizumabe (CHATZIRALLIS, et al 2020).

5.3.2.5 “Comparing the Efficacy of Bevacizumab and Ranibizumab in Patients with Diabetic Macular Edema (BRDME)”

Desenho do estudo e população O protocolo do estudo foi detalhado anteriormente. Em resumo, o estudo Bevacizumab Ranibizumab in Diabetic Macular Edema (BRDME) foi um ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego com um desenho de não inferioridade realizado em 8 centros clínicos em toda a Holanda (VADER, et al 2020).

Os pacientes elegíveis eram maiores de 18 anos, diagnosticados com diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2 e com hemoglobina glicosilada inferior a 12%, área central espessura na tomografia de coerência óptica (OCT) de mais de 325  $\mu$ m e deficiência visual resultante de EMD com melhor resultado de acuidade visual corrigida (BCVA) de pelo menos 24 letras e menos de 79 letras nos gráficos padronizados do Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. O diagnóstico de EMD e RD, juntamente com o cumprimento dos critérios de elegibilidade, foi validado por meio de OCT de domínio espectral e exame de angiografia fluoresceínica e foi revisado por um centro de leitura independente (VADER, et al 2020).

Depois de dar consentimento informado por escrito e concluir uma visita de triagem bem-sucedida, os participantes foram designados aleatoriamente para receber injeções intravítreas de 0,5 mg de ranibizumabe. A randomização foi estratificada por centro, BCVA do olho do estudo (52 letras versus 53 letras)<sup>16,17</sup> e espessura da área central na OCT de domínio espectral (400  $\mu$ m ou >400  $\mu$ m). Blocos permutados (tamanho mínimo do bloco, 2 pacientes; tamanho máximo do bloco, 4 pacientes) foram usados, e a alocação foi baseada em computador e internet. Cada participante recebeu um número único de identificação do paciente na randomização (VADER, et al 2020).

Dentro de 14 dias após a triagem, os participantes do estudo receberam sua primeira injeção na visita inicial. Ao longo de 6 meses, os pacientes receberam 6 injeções mensais com um intervalo de 307 dias entre as visitas (VADER, et al 2020).

A melhor acuidade visual corrigida do olho do estudo foi determinada em todas as visitas, juntamente com o exame OCT de domínio espectral e o exame clínico básico (medição do pulso e da pressão arterial). Nas visitas de triagem e saída, um exame oftalmológico dilatado

mais extenso foi realizado juntamente com angiografia com fluoresceína e fotografia colorida do fundo de olho de ambos os olhos. A espessura da área da retina foi examinada com o sistema disponível no centro participante (VADER, et al 2020).

De junho de 2012 a fevereiro de 2018, um total de 170 participantes foram randomizados para receber bevacizumabe (n ¼ 86) ou ranibizumabe (n ¼ 84). A acuidade visual média melhorou desde o início até 6 meses em e 6.78.7 letras no grupo ranibizumabe. A proporção de estabilizadores, não respondedores e ganhadores não diferem entre os braços de tratamento (P ¼ 0,105) e 11 ganhadores (13,1%). Pacientes com BCVA inicialmente mais baixa apresentou um ganho médio de 10.410.0 cartas ao receber ranibizumabe. Pacientes com BCVA inicialmente maior melhoraram em e 3,65,71 (VADER, et al 2020).

Após 6 meses, a espessura da área central diminuiu no braço ranibizumabe em uma média de 138,2114,3 mm. No entanto, após 6 meses, pacientes demonstraram líquido sub-retiniano com o grupo que utilizou o ranibizumabe (2 pacientes [2,6%]; P ¼ 0,028). Aqueles com uma acuidade visual inicialmente melhor (70 letras) mostraram uma diminuição na espessura da área central 95.166,0 mm. No grupo NPDR, o ganho médio na acuidade visual após 6 meses naqueles randomizados para receber ranibizumabe para a diferença na mudança na acuidade visual foi de e 5,721 letras. Em pacientes diagnosticados com PDR, o ganho médio na acuidade visual foi 4,75,6 letras no grupo ranibizumabe (VADER, et al 2020).

Pacientes com menor acuidade visual inicial apresentaram um resultado ainda melhor com 0,5 mg de ranibizumabe. Ao considerar os resultados desses estudos em conjunto, os médicos podem ser aconselhados a tratar pacientes com EM e acuidade visual pior que 20/40 com aflibercepte ou ranibizumabe 0,5 mg, em vez de bevacizumabe 1,25 mg (VADER, et al 2020).

#### *5.3.2.6 “CHANGES IN PLASMA VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR LEVEL AFTER INTRAVITREAL INJECTION OF BEVACIZUMAB, AFLIBERCEPT, OR RANIBIZUMAB FOR DIABETIC MACULAR EDEMA”*

Este estudo prospectivo foi planejado usando os princípios estabelecidos pela Declaração de Helsinque e foi realizado após a aprovação do comitê de revisão institucional da Escola de Medicina da Universidade de Shinshu, Japão (HIRANO, et al 2017).

A retinopatia diabética foi diagnosticada por meio de moscopia oftalmológica e biomicroscopia de lâmpada de fenda com lente de contato após midríase de forma independente por dois oftalmologistas (TH e TM) que foram mascarados para os achados de HbA1c. A retinopatia diabética e a gravidade do EMD foram determinadas de acordo com as respectivas escalas clínicas internacionais de gravidade de RD e EMD.<sup>31</sup> Resumidamente, a RD foi categorizada como sem RD, NPDR leve, moderada ou grave ou PDR. O edema macular diabético foi classificado como leve, moderado ou grave. Dados sobre idade, sexo, nível anterior de HbA1C (Programa Nacional de Padronização da Glicohemoglobina) e duração do DM foram coletados dos prontuários médicos (HIRANO, et al 2017).

Os participantes elegíveis tinham pelo menos 20 anos de idade e sofriam de diabetes mellitus tipo 2. Outros critérios de inclusão foram: 1) deficiência visual por EMD; 2) edema macular envolvendo fóvea definido como espessura macular de subcampo central (CMT) maior ou igual a 300 µm medida como espessura média da retina no círculo central de 1 mm de diâmetro por tomografia de coerência óptica de domínio espectral (HIRANO, et al 2017).

Setenta e cinco pacientes com EMD satisfizeram os critérios de inclusão entre junho de 2013 e agosto de 2016 e foram designados aleatoriamente tratamento com bevacizumabe, aflibercepte ou ranibizumabe (HIRANO, et al 2017).

Amostras de sangue foram obtidas antes da injeção intra-vítrea injeção de agentes anti-VEGF e em 1 e 4 semanas depois. Para o ensaio de VEGF, amostras de sangue foram coletados em citrato, teofilina, adenosina e tubos de dipiridamol para preservar as plaquetas e prevenir ativação, minimizando assim a liberação de VEGF e outras citocinas e fatores de crescimento derivados de plaquetas. A centrifugação foi realizada a 3.000 rpm por 20 minutos dentro de 1 hora após a amostragem. Plasma foi armazenado a 220°C até o teste (HIRANO, et al 2017).

Os níveis plasmáticos de VEGF foram determinados usando ELISA (Kit Quantikine VEGF ELISA; R&D Systems, Minneapolis, MN) conforme descrito pelo fabricante. Todas as amostras foram analisadas juntas em duplicata (HIRANO, et al 2017).

A análise do ranibizumabe intravítreo (IVR), a acuidade visual melhor corrigida tendeu a melhorar dos valores basais  $0,20 \pm 0,24$  log MAR (20/32) para  $0,12 \pm 0,18$  logMAR (20/27), respectivamente, em 1 semana. Mas em 4 semanas não houve melhora significativa adicional. A espessura macular do subcampo central mostrou uma redução significativa da linha de base de 483,8  $\mu$ m, para  $358,8 \pm 50,5$   $\mu$ m. Em quatro semanas a redução foi para o  $353,5 \pm 82,8$   $\mu$ m (HIRANO, et al 2017).

O nível basal médio de VEGF no plasma em pacientes com EMD foi de  $\pm 43,4$  pg/mL, o nível plasmático médio de VEGF após a injeção intra-vítrea de ranibizumabe permaneceu praticamente inalterado em  $50,1 \pm 30,5$  pg/mL em 1 semana e  $61,9 \pm 43,4$  pg/mL em 4 semanas versus a linha de base de  $65,8 \pm 43,4$  pg/mL (HIRANO, et al 2017).

O nível basal de VEGF plasmático não mostrou correlações com a gravidade de RD ou EMD, ranibizumabe não produziu tais efeitos VEGF plasmático por até 4 semanas. Mudanças no nível plasmático de VEGF parecem não ser críticas na progressão ou tratamento de EMD e RD (HIRANO, et al 2017).

#### 5.3.2.7 “ Five-Year Outcomes after Initial Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema (Protocol T Extension Study)”

O estudo aderiu aos princípios da Declaração de Helsink, seguindo o protocolo T, . Oitenta e oito centros inscreveram 660 adultos com diabetes mellitus entre agosto de 2012 e agosto de 2013. m olho por participante foi inscrito com a melhor pontuação eletrônica corrigida do Early Treatment Diabetic Retinopathy Study VA de 78 a 24 (equivalente de Snellen 20/32 a 20/320) , CI-DME em OCT e exame clínico, e nenhum tratamento anti-VEGF dentro de 1 ano após a randomização (GLASSMAN, et al 2020).

Ranibizumabe (0,3 mg) foi utilizado no estudo. Durante o Protocolo T, as visitas foram agendadas a cada 4 semanas no ano 1 e a cada 4 a 16 semanas no ano 2, dependendo da resposta ao tratamento. Em cada visita, os olhos foram avaliados para retratamento com base nos critérios VA e OCT. Após a conclusão da participação no Protocolo T em 2 anos, o acompanhamento e o tratamento foram realizados como tratamento padrão. Os participantes foram notificados sobre os resultados primários do estudo e sua alocação de tratamento

individual após a publicação dos resultados primários em fevereiro de 2015 (GLASSMAN, et al 2020).

Na visita de 5 anos, o histórico médico e ocular desde a visita de 2 anos foi coletado a partir de revisões de prontuários. Os examinadores certificados obtiveram a melhor correção de AV, OCT, exames oftalmológicos e fotografias coloridas de fundo de olho usando os mesmos procedimentos do estudo randomizado. Para identificar participantes falecidos, nome, data de nascimento, estado e data do último contato (GLASSMAN, et al 2020).

Nos 67 locais participantes, havia 588 participantes não conhecidos por terem morrido antes da visita de 2 anos. Noventa e cinco participantes (17%) morreram entre 2 e 5 anos (12 identificados na pesquisa do Índice Nacional de Óbitos), deixando 463 elegíveis. Desses indivíduos, 317 (68%) completaram o estudo de acompanhamento entre agosto de 2017 e abril de 2019 (GLASSMAN, et al 2020).

A alteração na acuidade visual teve os seguintes resultados. Entre todos os participantes, a AV média de 5 anos melhorou desde o início em 7,6 letras mas piorou de 2 anos em - 6,2 letras. Entre os olhos com AV basal de 20/50 a 20/320, a AV média de 5 anos melhorou da linha de base em 13,7 letras, mas piorou de 2 anos em - 5,2. Entre os olhos com AV basal de 20/32 a 20/40, a AV média de 5 anos melhorou da linha de base em 1,9 letras, mas piorou de 2 anos em - 7,1 letras (GLASSMAN, et al 2020).

Acuidade visual foi melhorada de 66.1% (10.8) na linha de base, 80.0% (9.5) na visita de 2 anos 73.4% (15.0) em 5 anos (GLASSMAN, et al 2020). Observou-se mudança na espessura do sub-campo central analisada por OCT (CST) a houve uma redução na espessura em cerca de 150 mm em na visita de 2 anos e em 5 anos 148 mm não observando melhora significativa em 5 anos. (GLASSMAN, et al 2020). Um total de 148 olhos (47%) ganharam pelo menos 10 letras da linha de base e 31 (10%) perderam 10 ou mais letras da linha de base em todos os grupos de estudo (GLASSMAN, et al 2020).

Em conclusão, entre os aproximadamente dois terços dos participantes elegíveis do Protocolo T que completaram uma visita de 5 anos, a AV média melhorou desde a linha de base até 5 anos sem agendamento de visita definido pelo protocolo ou protocolo de tratamento após o acompanhamento do estudo terminar em 2 anos. Embora não houvesse diferenças

substanciais na espessura média da retina aos 2 e 5 anos, a AV média diminuiu durante esse período. Investigações adicionais sobre estratégias para melhorar os resultados de longo prazo em olhos com EMD parecem necessárias para determinar se a AV pode ser melhor mantida com diferentes abordagens de gerenciamento (GLASSMAN, et al 2020).

### 5.3.3 Bevacizumabe

#### 5.3.3.1 ” Comparing the Efficacy of Bevacizumab and Ranibizumab in Patients with Diabetic Macular Edema (BRDME) ”

Desenho do estudo e população O protocolo do estudo foi detalhado anteriormente. Em resumo, o estudo Bevacizumab Ranibizumab in Diabetic Macular Edema (BRDME) foi um ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego com um desenho de não inferioridade realizado em 8 centros clínicos em toda a Holanda (VADER, et al 2020).

Os pacientes elegíveis eram maiores de 18 anos, diagnosticados com diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2 e com hemoglobina glicosilada inferior a 12%, área central espessura na tomografia de coerência óptica (OCT) de mais de 325  $\mu\text{m}$  e deficiência visual resultante de EMD com melhor resultado de acuidade visual corrigida (BCVA) de pelo menos 24 letras e menos de 79 letras nos gráficos padronizados do Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. O diagnóstico de EMD e RD, juntamente com o cumprimento dos critérios de elegibilidade, foi validado por meio de OCT de domínio espectral e exame de angiografia fluoresceínica e foi revisado por um centro de leitura independente (VADER, et al 2020).

Depois de dar consentimento informado por escrito e concluir uma visita de triagem bem-sucedida, os participantes foram designados aleatoriamente para receber injeções intravítreas de 1,25 mg de bevacizumabe. A randomização foi estratificada por centro, BCVA do olho do estudo (52 letras versus 53 letras)<sup>16,17</sup> e espessura da área central na OCT de domínio espectral (400  $\mu\text{m}$  ou >400  $\mu\text{m}$ ). Blocos permutados (tamanho mínimo do bloco, 2 pacientes; tamanho máximo do bloco, 4 pacientes) foram usados, e a alocação foi baseada em computador e internet. Cada participante recebeu um número único de identificação do paciente na randomização (VADER, et al 2020).

Dentro de 14 dias após a triagem, os participantes do estudo receberam sua primeira injeção na visita inicial. Ao longo de 6 meses, os pacientes receberam 6 injeções mensais com um intervalo de 307 dias entre as visitas (VADER, et al 2020).

A melhor acuidade visual corrigida do olho do estudo foi determinada em todas as visitas, juntamente com o exame OCT de domínio espectral e o exame clínico básico (medição do pulso e da pressão arterial). Nas visitas de triagem e saída, um exame oftalmológico dilatado mais extenso foi realizado juntamente com angiografia com fluoresceína e fotografia colorida do fundo de olho de ambos os olhos. A espessura da área da retina foi examinada com o sistema disponível no centro participante (VADER, et al 2020).

De junho de 2012 a fevereiro de 2018, um total de 170 participantes foram randomizados para receber bevacizumabe (n = 86). A acuidade visual média melhorou desde o início até 6 meses em 4.96.7 letras. A proporção de estabilizadores, não respond não diferem entre os braços de tratamento (P = 0,105), com 5 ganhadores (5,8%) no grupo bevacizumabe. A análise post hoc foi realizada com base na letra mediana pontuação na linha de base, comparando os participantes com um visual de linha de base acuidade de 69 letras ou menos (n = 79) com participantes com acuidade visual basal de 70 letras ou mais. Pacientes com BCVA inicialmente mais baixa apresentou um ganho médio de 6,77,0 letras.

Após 6 meses, a espessura da área central diminuiu no braço bevacizumabe em uma média de 64,2104,2 mm, após 6 meses, mais pacientes demonstraram líquido sub-retiniano no grupo bevacizumabe (11 pacientes [14,7%]), a espessura da área central diminuiu em 58,7114,2 mm. Aqueles com uma acuidade visual inicialmente melhor (70 letras) mostraram uma diminuição na espessura da área central de 69.295,3 mm no grupo bevacizumabe e 95.166,0 mm (VADER, et al 2020).

No grupo NPDR, o ganho médio na acuidade visual após 6 meses foi de 5.56,3 letras. Em pacientes diagnosticados com PDR, o ganho médio na acuidade visual foi um ganho de 4,47,0 letras (VADER, et al 2020).

Em conclusão, com base na diferença no resultado da acuidade visual, a não inferioridade de 1,25 mg de bevacizumabe para 0,5 mg de ranibizumabe não pôde ser

confirmada no tratamento de EM quando os pacientes receberam injeções mensais por um período de 6 meses. Ao considerar os resultados desses estudos em conjunto, os médicos podem ser aconselhados a tratar pacientes com EM e acuidade visual pior que 20/40 com aflibercepte ou ranibizumabe 0,5 mg, em vez de bevacizumabe 1,25 mg (VADER, et al 2020).

#### 5.3.3.2 “ *CHANGES IN PLASMA VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR LEVEL AFTER INTRAVITREAL INJECTION OF BEVACIZUMAB, AFLIBERCEPT, OR RANIBIZUMAB FOR DIABETIC MACULAR EDEMA* “

Este estudo prospectivo foi planejado usando os princípios estabelecidos pela Declaração de Helsinque e foi realizado após a aprovação do comitê de revisão institucional da Escola de Medicina da Universidade de Shinshu, Japão (HIRANO, et al 2017).

A retinopatia diabética foi diagnosticada por meio de moscopia oftalmológica e biomicroscopia de lâmpada de fenda com lente de contato após midríase de forma independente por dois oftalmologistas (TH e TM) que foram mascarados para os achados de HbA1c. A retinopatia diabética e a gravidade do EMD foram determinadas de acordo com as respectivas escalas clínicas internacionais de gravidade de RD e EMD.<sup>31</sup> Resumidamente, a RD foi categorizada como sem RD, NPDR leve, moderada ou grave ou PDR. O edema macular diabético foi classificado como leve, moderado ou grave. Dados sobre idade, sexo, nível anterior de HbA1C (Programa Nacional de Padronização da Glicohemoglobina) e duração do DM foram coletados dos prontuários médicos (HIRANO, et al 2017).

Os participantes elegíveis tinham pelo menos 20 anos de idade e sofriam de diabetes mellitus tipo 2. Outros critérios de inclusão foram: 1) deficiência visual por EMD; 2) edema macular envolvendo fóvea definido como espessura macular de subcampo central (CMT) maior ou igual a 300 µm medida como espessura média da retina no círculo central de 1 mm de diâmetro por tomografia de coerência óptica de domínio espectral (HIRANO, et al 2017).

Setenta e cinco pacientes com EMD satisfizeram os critérios de inclusão entre junho de 2013 e agosto de 2016 e foram designados aleatoriamente tratamento com bevacizumabe, aflibercepte ou ranibizumabe (HIRANO, et al 2017).

Amostras de sangue foram obtidas antes da injeção intra-vítrea injeção de agentes anti-VEGF e em 1 e 4 semanas depois. Para o ensaio de VEGF, amostras de sangue foram coletados em citrato, teofilina, adenosina e tubos de dipiridamol para preservar as plaquetas e prevenir ativação, minimizando assim a liberação de VEGF e outras citocinas e fatores de crescimento derivados de plaquetas. A centrifugação foi realizada a 3.000 rpm por 20 minutos dentro de 1 hora após a amostragem. Plasma foi armazenado a 220°C até o teste (HIRANO, et al 2017).

Os níveis plasmáticos de VEGF foram determinados usando ELISA (Kit Quantikine VEGF ELISA; R&D Systems, Minneapolis, MN) conforme descrito pelo fabricante. Todas as amostras foram analisadas juntas em duplicata (HIRANO, et al 2017).

Os resultados com o uso do bevacizumabe intravítreo (IVB) a acuidade visual melhor corrigida tendeu a melhorar dos valores basais de  $0,42 \pm 0,37$  logMAR (20/53) para  $0,32 \pm 0,26$  logMAR (20/42) em 1 semana. Em 4 semanas, apenas o grupo IVA obteve melhora estatisticamente significativa da visão ( $0,24 \pm 0,26$  logMAR [20/34]). A espessura macular do subcampo central mostrou uma redução significativa da linha de base ( $491,3 \pm 86,4$  mm,) para 1 semana ( $395,3 \pm 42,5$  mm) .O grupo IVB não obteve redução significativa em 4 semanas de tratamento (HIRANO, et al 2017).

O nível basal médio de VEGF no plasma em pacientes com EMD foi de  $51,9 \pm 37,8$  pg/mL, produziu supressão significativa do nível plasmático de VEGF após a injeção intravítrea, com a maioria das amostras de plasma exibindo níveis de VEGF abaixo dos limites detectáveis em 1 e 4 semanas após a injeção. Os valores individuais do paciente para bevacizumabe mostraram supressão acentuada de VEGF de  $11,9 \pm 8,7$  pg/mL em 1 semana e  $24,1 \pm 11,8$  pg/mL em 4 semanas em comparação com a linha de base de  $51,9 \pm 37,8$  pg/mL (HIRANO, et al 2017).

O nível basal de VEGF plasmático não mostrou correlações com a gravidade de RD ou EMD, enquanto a injeção intra-vítrea de bevacizumabe reduziu significativamente o VEGF plasmático por até 4 semanas. Mudanças no nível plasmático de VEGF parecem não ser críticas na progressão ou tratamento de EMD e RD (HIRANO, et al 2017).

### 5.3.3.3 “ Five-Year Outcomes after Initial Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema (Protocol T Extension Study)”

O estudo aderiu aos princípios da Declaração de Helsink, seguindo o protocolo T, . Oitenta e oito centros inscreveram 660 adultos com diabetes mellitus entre agosto de 2012 e agosto de 2013. m olho por participante foi inscrito com a melhor pontuação eletrônica corrigida do Early Treatment Diabetic Retinopathy Study VA de 78 a 24 (equivalente de Snellen 20/32 a 20/320) , CI-DME em OCT e exame clínico, e nenhum tratamento anti-VEGF dentro de 1 ano após a randomização (GLASSMAN, et al 2020).

Bevacizumabe (1,25mg) foi utilizado no estudo. Durante o Protocolo T, as visitas foram agendadas a cada 4 semanas no ano 1 e a cada 4 a 16 semanas no ano 2, dependendo da resposta ao tratamento. Em cada visita, os olhos foram avaliados para retratamento com base nos critérios VA e OCT. Após a conclusão da participação no Protocolo T em 2 anos, o acompanhamento e o tratamento foram realizados como tratamento padrão. Os participantes foram notificados sobre os resultados primários do estudo e sua alocação de tratamento individual após a publicação dos resultados primários em fevereiro de 2015(GLASSMAN, et al 2020).

Na visita de 5 anos, o histórico médico e ocular desde a visita de 2 anos foi coletado a partir de revisões de prontuários. Os examinadores certificados obtiveram a melhor correção de AV, OCT, exames oftalmológicos e fotografias coloridas de fundo de olho usando os mesmos procedimentos do estudo randomizado. Para identificar participantes falecidos, nome, data de nascimento, estado e data do último contato (GLASSMAN, et al 2020).

Nos 67 locais participantes, havia 588 participantes não conhecidos por terem morrido antes da visita de 2 anos. Noventa e cinco participantes (17%) morreram entre 2 e 5 anos (12 identificados na pesquisa do Índice Nacional de Óbitos), deixando 463 elegíveis. Desses indivíduos, 317 (68%) completaram o estudo de acompanhamento entre agosto de 2017 e abril de 2019.

A alteração na acuidade visual teve os seguintes resultados Entre todos os participantes, a AV média de 5 anos melhorou desde o início em 6,3 letras mas piorou de 2 anos em - 3,2

letras. Entre os olhos com AV basal de 20/50 a 20/320, a AV média de 5 anos melhorou da linha de base em 8,3 letras, mas piorou de 2 anos em - 3,6. Entre os olhos com AV basal de 20/32 a 20/40, a AV média de 5 anos melhorou da linha de base em 4,5 letras, mas piorou de 2 anos em - 2,7 letras (GLASSMAN, et al 2020). Acuidade visual foi melhorada de 64,6 % (10,8) na linha de base, 74,4%(15,3) na visita de 2 anos 70,7% (18,7) em 5 anos (GLASSMAN, et al 2020).

Observou-se mudança na espessura do sub-campo central analisada por OCT (CST) a houve uma redução na espessura em cerca de 130 mm em na visita de 2 anos e em 5 anos 148 mm (GLASSMAN, et al 2020). Um total de 148 olhos (47%) ganharam pelo menos 10 letras da linha de base e 31 (10%) perderam 10 ou mais letras da linha de base em todos os grupos de estudo (GLASSMAN, et al 2020).

Em conclusão, entre os aproximadamente dois terços dos participantes elegíveis do Protocolo T que completaram uma visita de 5 anos, a AV média melhorou desde a linha de base até 5 anos sem agendamento de visita definido pelo protocolo ou protocolo de tratamento após o acompanhamento do estudo terminar em 2 anos mas continuar com consultas até o 5 ano. Embora não houvesse diferenças substanciais na espessura média da retina aos 2 e 5 anos, a AV média diminuiu durante esse período. Investigações adicionais sobre estratégias para melhorar os resultados de longo prazo em olhos com EMD parecem necessárias para determinar se a AV pode ser melhor mantida com diferentes abordagens de gerenciamento (GLASSMAN, et al 2020).

## **6.0 DISCUSSÃO**

Este estudo de revisão narrativa avaliou 17 artigos científicos com aproximadamente 4956 pacientes e explorou a eficácia dos tratamentos anti-VEGFs disponíveis no Brasil. Destes artigos selecionados 12 abordavam estudos sobre o aflibercepte, 7 sobre o ranibizumabe e 3 sobre o bezamizumabe Os artigos selecionados foram estudos publicados nos últimos 5 anos e todos eram ensaios clínicos de avaliação da eficácia dos anti-VEGFs, que utilizavam metodologias próprias, assim como a análise de resultados de eficácia, como a medida da acuidade visual dos pacientes e exames que avaliavam a neovascularização retiniana (GLASSMAN, et al 2020). Esta fato inviabilizou uma análise sistemática dos dados.

Foi observado que os tratamentos com anti-VEGFs devem ser individualizados, pois todos os estudos mostram que cada indivíduo tratado com os tais medicamentos possui necessidades terapêuticas diversas, levando a uma individualização da dosagem e, conseqüentemente, da quantidade de injeções. No entanto, pode-se observar que o protocolo padrão adotado pela maioria dos estudos seguiu o intervalo padrão inicial de 4 semanas, entre uma dose e outra. Foram aplicadas, em média, 3 doses no olho que se encontra em tratamento da RDP ou EM e, posteriormente, foi avaliada a necessidade de novas aplicações. Ensaios clínicos anteriores mostraram que as melhorias de AV de longo prazo desde o início são mantidas com o retratamento anti-VEGF estruturado de acordo com o paciente.

A análise dos artigos demonstra a melhor eficácia do aflibercepte em relação aos outros anti-VEGFs (ranibizumabe e bevacizumabe) em pacientes mais graves. Porém, não foi possível comparar grupos de tratamento ao longo do estudo, pois o acompanhamento e o tratamento dos estudos analisados não foram padronizados, por isso a necessidade de análise individual dos tratamentos, o que demonstra uma limitação do estudo.

Em pacientes dos estudos com PDR tratados com aflibercepte, foi observada uma taxa de melhora de RDP em 1 ano de 75,9% e mantida no ano 2, apesar do número reduzido de injeções no segundo ano (CHATZIRALLI, et al 2021). Significativamente olhos moderadamente graves e olhos graves que foram tratados com aflibercepte mostraram uma melhora de 2 etapas ou mais no nível de DRSS, versus placebo que desenvolveram complicações que ameaçavam a visão e EMD com envolvimento central (BROWN, et al 2020).

Os resultados do DRSS entre o ano 1 e 2 enfatizam a necessidade de supressão contínua do VEGF, levando a necessidade de investigações adicionais sobre estratégias para melhorar os resultados de longo prazo em olhos com EM e RDP parecem necessárias para determinar se a AV pode ser melhor mantida com diferentes abordagens de gerenciamento individualizado (BROWN, et al 2021).

Estudos demonstram que o ranibizumabe utilizado como tratamento em pacientes com PDR, induziu melhora em 38%, 35% e 23% dos olhos no ano 1, 2 e 5, respectivamente, concomitante com a redução sequencial do tratamento anti-VEGF ao longo do tempo. No ano 2, 35% dos olhos no grupo ranibizumabe e 30% no grupo PRP apresentaram neovascularização

inativa ou regredida no disco ou em qualquer outro local nas fotografias de fundo, não diferindo entre os dois grupos (CHATZIRALLL, et al 2021). Os estudos sobre o ranibizumabe mostram também a eficácia semelhante com o aflibercepte em relação aos resultados anatômicos e funcionais em pacientes virgens de tratamento com RDP e EMD, com maior número de injeções no grupo ranibizumabe. Foi observado que é importante identificar fatores que possam influenciar na terapia, pois alguns deles podem ser modificados para que seja observado uma melhor eficácia e um deles é o controle do DM, levando a melhores resultados e proporcionando um tratamento individualizado (CHATZIRALLIS, et al 2018).

O bevacizumabe foi o primeiro inibidor de VEGF aprovado pela FDA desde 2004, no entanto, foi aprovado para o tratamento de câncer colorretal metastático, não para uso intraocular. Devido a poucas pesquisas nos últimos 5 anos envolvendo o bevacizumabe não foi possível avaliar sua eficácia individualizada pois desde então, embora os estudos tenham demonstrado sua eficácia para várias doenças da retina, ele tem sido usado *off-label* para injeções intraoculares por quase duas décadas. Mas, com base na alteração da AV, foi confirmado a não inferioridade do tratamento utilizando 1,25 mg de bevacizumabe em relação ao tratamento padrão de 0,5 mg de ranibizumabe (VADER, et al 2018). Desde o primeiro uso relatado de bevacizumabe em 2005, o uso *off-label* de bevacizumabe para tratamento de RDP aumentou em todo o mundo devido ao seu baixo custo. Seu uso aumentou após a comprovação da não inferioridade desse fármaco em relação ao ranibizumabe nos estudos. A avaliação econômica indicou que o bevacizumabe é mais custo-efetivo que ranibizumabe ; este teria que ser 2,5 vezes mais eficaz para ser mais custo-efetivo (NUNES, et al 2019).

Os custos de tratamento de IVA e IVR precisariam ser significativamente reduzidos para uso em pacientes com diminuição da visão para atingir o limite de custo-efetividade. Com isso é possível afirmar que no quesito de custo-efetividade o bevacizumabe é a melhor opção mas em relação a gravidade da RDP (MANIADAKIS, et al 2019).

Em contrapartida estudos realizados em 2015 pelo protocolo T, que compararam os três antiangiogênicos disponíveis avaliando o efeito relativo de AV inicial constataram que em pacientes com visão igual ou melhor que 20/40, não houve diferença no ganho visual entre os três anti-VEGFs utilizados já em pacientes com visão igual ou pior que 20/50. Por outro lado, o aflibercepte foi mais efetivo em melhorar a AV no primeiro ano do estudo. No segundo ano

o efeito do ranibizumabe foi semelhante ao do aflibercepte sendo ambos superiores ao bevacizumabe.

Os estudos clínicos aqui avaliados demonstram que é observada a melhora na acuidade visual com o tratamento dos três anti-VEGFs analisados em relação a grupos placebos. Observou-se melhora na espessura da retina, assim como o ganho de acuidade visual. Foi observado que o efeito relativo dependeu da acuidade visual inicial de cada paciente e o tempo médio de tratamento. Em pacientes com visão igual ou melhor que 20/40 letras de acuidade visual os três anti-VEGFs utilizados não demonstraram diferença significativa no primeiro ano, mas em paciente com visão igual ou inferior as 20/50 o aflibercepte foi mais efetivo no primeiro ano.

## **7.0 CONCLUSÃO**

Verificou-se que os agentes anti-VEGF intra-vítreos analisados, Aflibercepte, Bevacizumabe e Ranibizumabe melhoram significativamente a acuidade visual e reduzem a espessura da retina em pacientes com edema macular diabético (EMD) e com retinopatia diabética proliferativa (RDP) em um acompanhamento de longo prazo de 1 a 5 anos. Com isso, atualmente, podem ser considerados como tratamento padrão nesses pacientes. Foi verificado também que em relação ao custo-efetividade o bevacizumabe apresentou boa eficácia para pacientes com uma acuidade visual melhor, garantindo uma boa relação entre custo efetividade. Já o aflibercepte mostrou uma maior eficácia para pacientes com acuidade visual pior no primeiro ano de tratamento, mas se igualando ao Ranibizumabe no segundo ano de tratamento. Assim, pode-se constatar que os resultados deste estudo sustentam que a terapia anti-VEGF está associada a melhores resultados visuais dos pacientes com edema macular diabético e com retinopatia diabética proliferativa.

## 8.0 REFERÊNCIAS:

ALAGORIE, A. R. et al. Effect of aflibercept on diabetic retinopathy severity and visual function in the RECOVERY study for proliferative diabetic retinopathy. **Ophthalmology retina**, v. 5, n. 5, p. 409–419, 2021.

AVASTIN®: (bevacizumabe). [**Bula de medicamentos**. Tatiana Tsiomis Díaz, Kaiseraugst, Suíça: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A; 2016]

MENDES, A. C. et al. DIABETIC RETINOPATHY AND LASER PHOTOCOAGULATION: A LITERATURE REVIEW. **Unifeso**, v. 4, n.1, p. 66-71, 2020.

ALBERTI, K. G. M.; ZIMMET, P. Z. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabetic medicine*. p. 539–553, 1998.

BABIUCH, A. et al. Longitudinal panretinal microaneurysm dynamics on ultra-widefield fluorescein angiography in eyes treated with intravitreal aflibercept for proliferative diabetic retinopathy in the recovery study. **The British journal of ophthalmology**, v. 105, n. 8, p. 1111–1115, 2021.

BAHR, T. A.; BAKRI, S. J. Update on the management of diabetic retinopathy: Anti-VEGF agents for the prevention of complications and progression of nonproliferative and proliferative retinopathy. **Life (Basel, Switzerland)**, v. 13, n. 5, p. 1098, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência de Nacional de Saúde Suplementar: **TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA NO DIAGNÓSTICO DO EDEMA MACULAR DIABÉTICO, DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE E GLAUCOMA**; 2009

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Cadernos de Atenção Básica: Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica - Diabetes Mellitus**; Brasília, 2013.

BROWN, D. M. et al. Evaluation of Intravitreal Aflibercept for the treatment of Severe Nonproliferative Diabetic Retinopathy: Results from the PANORAMA randomized clinical trial: Results from the PANORAMA randomized clinical trial. **JAMA ophthalmology**, v. 139, n. 9, p. 946–955, 2021.

BRUNTON, L. L. **Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

CHATZIRALLI, I.; LOEWENSTEIN, A. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents for the treatment of diabetic retinopathy: A review of the literature. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 8, p. 1137, 2021.

CHATZIRALLIS, A. et al. Ranibizumab versus aflibercept for diabetic macular edema: 18-month results of a comparative, prospective, randomized study and multivariate analysis of visual outcome predictors. **Cutaneous and ocular toxicology**, v. 39, n. 4, p. 317–322, 2020.

Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2017. **Diabetes Care**, v. 40, SUPPL. p. S13–S24, 2017.

COBAS, R. et al. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. Em: **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. [s.l.] Conectando Pessoas, 2022.

CORRÊA, M. et al. Reis B. C. C. Padrão dos métodos diagnósticos oftalmológicos usados para o diagnóstico precoce de retinopatia diabética: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, n. 5, 2022.

CORRÊA, Z. M. DA S.; EAGLE, R., Jr. Aspectos patológicos da retinopatia diabética. **Arquivos brasileiros de oftalmologia**, v. 68, n. 3, p. 410–414, 2005.

EYLIA® : aflibercepte. [**Bula de medicamentos**. Dra. Dirce Eiko Mimura, Langenargen – Alemanha, Bayer AG;]

FARINDE, Abimbola. Relações dose-resposta. 2019. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/ptbr/profissional/farmacologiaicl%C3%ADnica/farmacodin%C3%A2mica/rela%C3%A7%C3%B5es-dose-resposta>. Acesso em: 15 dezembro 2022.

GARWEG, J. G. et al. Vision-related quality of life in patients with diabetic macular edema treated with intravitreal aflibercept: The AQUA study. **Ophthalmology retina**, v. 3, n. 7, p. 567–575, 2019.

GARWEG, J. G. et al. Dosing regimens of intravitreal aflibercept for diabetic macular edema beyond the first year: VIOLET, a prospective randomized trial. **Advances in therapy**, v. 39, n. 6, p. 2701–2716, 2022.

GHISI, L. B. A Angiofluoresceinografia na Retinopatia Diabética. **Artigo de Atualização; Arq Cat Med**, 1997 dez/jan, p. 80–85, 1997.

GLASSMAN, A. R. et al. Five-year outcomes after initial aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab treatment for diabetic macular edema (protocol T extension study). **Ophthalmology**, v. 127, n. 9, p. 1201–1210, 2020.

GOMES, E. C. DE L. et al. Desenvolvimento e validação de método analítico para quantificação do fármaco bevacizumabe por cromatografia a líquido de alta eficiência. **Quimica nova**, v. 35, n. 3, p. 608–611, 2012.

HOLEKAMP, N. et al. Cost-effectiveness of ranibizumab and aflibercept to treat diabetic macular edema from a US perspective: analysis of 2-year Protocol T data. **Journal of medical economics**, v. 23, n. 3, p. 287–296, 2020.

HIRANO, T. et al. Changes in plasma vascular endothelial growth factor level after intravitreal injection of bevacizumab, aflibercept, or ranibizumab for diabetic macular edema. **Retina (Philadelphia, Pa.)**, v. 38, n. 9, p. 1801–1808, 2018.

HUTTON, D. W. et al. Cost-effectiveness of aflibercept monotherapy vs bevacizumab first followed by aflibercept if needed for diabetic macular edema. **JAMA ophthalmology**, v. 141, n. 3, p. 268–274, 2023.

IDF (International Diabetes Federation). Diabetes Atlas 10th Edition. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>. Acesso em 24 de julho de 2023

KERNER, W.; BRUCKEL, J. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. German Diabetes Association: Clinical Practice Guidelines, v. v. 122, p. 384–386, 2014.

KOROBELNIK, J.-F. et al. Efficacy and safety of Intravitreal Aflibercept treat-and-extend for macular edema in central retinal vein occlusion: The CENTERA study. **American journal of ophthalmology**, v. 227, p. 106–115, 2021.

LUCENTIS®: ranibizumabe. [**Bula de medicamentos**. Flavia Regina Pegorer, Stein, Suíça: Novartis Pharma Stein AG; 2018]

MANIADAKIS, N.; KONSTANTAKOPOULOU, E. Cost effectiveness of treatments for diabetic retinopathy: A systematic literature review. **PharmacoEconomics**, v. 37, n. 8, p. 995–1010, 2019.

MASSIN, P. et al. Real-world outcomes after 36-month treatment with ranibizumab 0.5 mg in patients with visual impairment due to diabetic macular edema (BOREAL-DME). **Ophthalmic research**, v. 64, n. 4, p. 577–586, 2021.

METZGER, B. E. **Summary and recommendations of the fifth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus**. **Diabetes Care**, v. 30, n. SUPPL. 2. [s.l: s.n.].

NUNES, R. P. et al. Cost-effectiveness of Anti-VEGF treatments for age-related macular degeneration: a Brazilian perspective. **Arquivos brasileiros de oftalmologia**, v. 83, n. 1, p. 48–54, 2020.

OZURDEX®: dexametasona. [**Bula de medicamentos**. Elizabeth Mesquita, Guarulhos, São Paulo ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA; 2015]

PAK, K. Y. et al. One-year results of treatment of diabetic macular edema with aflibercept using the treat-and-extend dosing regimen: The VIBIM study. **Ophthalmologica. Journal international d’ophthalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift für Augenheilkunde**, v. 243, n. 4, p. 255–262, 2020.

PETRARCA, R. et al. Intravitreal ranibizumab for persistent diabetic vitreous haemorrhage: a randomised, double-masked, placebo-controlled feasibility study. **Acta ophthalmologica**, v. 98, n. 8, p. e960–e967, 2020.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Farmacologia**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. p. 1493

SABROSA, N. A. et al. **Surgical management of diabetic retinopathy**. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbof/a/HdrmSfDjHtWmpbwKhPszzk/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 2 ago. 2023.

SANAR MED. Diretriz de Retinopatia Diabética | Ligas; 2 **Epidemiologia/Etiologia**;2021: Disponível em < [Diretriz de Retinopatia Diabética | Ligas - Sanar Medicina](#)> acesso em 14/12/2022.

SANTOS, P. R. DE O. et al. O direito à saúde em face do princípio da reserva do possível: A antinomia jurídica no contexto do fornecimento de medicamentos de alto custo, pelo SUS, com enfoque no tratamento da degeneração macular relacionada à idade. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 3, p. 9637–9650, 2023.

SUN, J. K. et al. Durability of diabetic retinopathy improvement with as-needed ranibizumab: Open-label extension of RIDE and RISE studies. **Ophthalmology**, v. 126, n. 5, p. 712–720, 2019.

TERASAKI, H. et al. Efficacy and safety outcomes of intravitreal aflibercept focusing on patients with diabetic macular edema from Japan. **Retina (Philadelphia, Pa.)**, v. 39, n. 5, p. 938–947, 2019.

TRICHES, C. et al. Macrovascular diabetic complications: clinical characteristics, diagnosis and management. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 53, n. 6, p. 698–708, 2009.

TRICHES, C. et al. Complicações macrovasculares do diabetes melito: peculiaridades clínicas, de diagnóstico e manejo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. 53/6. 2009. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v53n6/02.pdf>> Acesso em 23 de março de 2019.

VADER, M. J. C. et al. Comparing the efficacy of bevacizumab and ranibizumab in patients with diabetic macular edema (BRDME): The BRDME study, a randomized trial. **Ophthalmology retina**, v. 4, n. 8, p. 777–788, 2020.

WYKOFF, C. C. et al. Intravitreal aflibercept for retinal nonperfusion in proliferative diabetic retinopathy: Outcomes from the randomized RECOVERY trial. **Ophthalmology retina**, v. 3, n. 12, p. 1076–1086, 2019.

XIONG, Y. et al. Dose-response analysis of ranibizumab as-needed regimens for visual improvement in patients with diabetic macular edema using a modelling approach. **Contemporary clinical trials**, v. 80, p. 34–39, 2019.