

Tratamento com Anti-VEGF e Atrofia Macular: Uma Revisão

Anti-VEGF Treatment and Macular Atrophy: A Review



Samuel de Oliveira Ferreira Tavares^{1*}, Maria da Luz Beja Cachulo Damasceno^{1,2,3}, Rufino Martins da Silva^{1,2,3}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

² Serviço de Oftalmologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

³ Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem (AIBILI), Coimbra, Portugal

Received/Recebido: 10-03-2021

Accepted/Aceite: 09-04-2021

Published/Publicado: 31-06-2021

© Author(s) (or their employer(s)) and Oftalmologia 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador(es)) e Oftalmologia 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

RESUMO

Desde a introdução dos anti-VEGF como abordagem terapêutica para a degenerescência macular da idade neovascular que estes se têm mantido como único tratamento manifestamente eficaz no combate à progressão da doença. A possibilidade de um maior desenvolvimento de atrofia macular nos olhos dos doentes tratados, porém, tem vindo a ser levantada.

Atualmente, é ainda difícil estabelecer com segurança se a atrofia macular verificada neste contexto se deve, efetivamente, aos fármacos anti-VEGF, se, por outro lado, traduz somente a progressão natural da degenerescência macular da idade.

Com a elaboração deste trabalho, pretendeu-se avaliar os resultados dos principais estudos publicados sobre a temática e perceber a validade das principais hipóteses explicativas para a associação encontrada. Efetuou-se, para tal, uma pesquisa na base de dados *online* PubMed, selecionando-se os estudos de maior relevância. Posteriormente, procedeu-se a uma análise comparativa dos mesmos.

A obtenção de uma resposta inequívoca não foi conseguida. Perceberam-se as limitações ao confronto dos diferentes estudos e exploraram-se os fatores envolvidos em potenciais conclusões discrepantes. Contudo, tornou-se claro que a evidência mais atual atesta a segurança dos fármacos anti-VEGF. A sua utilização é fortemente encorajada no contexto da degenerescência macular da idade neovascular, e os potenciais riscos envolvidos são largamente suplantados pelos seus benefícios.

PALAVRAS-CHAVE: Atrofia Geográfica; Degenerescência Macular; Fator de Crescimento Vascular Endotelial/antagonistas e inibidores

ABSTRACT

Since the introduction of anti-VEGF drugs as a therapeutical approach for neovascular age-related macular degeneration that this has remained the only clearly effective treatment to fight the progression of the disease. The possibility of a larger development of macular atrophy in the eyes of treated patients, however, has been raised in recent years.

Nowadays, it is still difficult to assess clearly if the identified macular atrophy in this context is due, truly, to anti-VEGF drugs, or, on the other hand, if it merely reflects the natural progression of age-related macular degeneration.

With the elaboration of this paper, it was intended for one to evaluate the results of the leading studies published on the subject, and to apprehend the validity of the main hypothesis that try to explain the verified association. To do that, a research using the online database PubMed was made, being selected the studies with the higher relevance. Subsequently, one proceeded to a comparative analysis of said studies.

It was not possible to obtain an unequivocal answer on the proposed topic. The limitations in contrasting the different studies were ascertained, and the various factors involved in potentially discrepant conclusions were explored. Nonetheless, it has been made clear that the most recent scientific evidence attests the safety of anti-VEGF drugs. Its use is strongly encouraged in the context of neovascular age-related macular degeneration, and any potentially existing risk is largely outweighed by its unmistakable benefits.

KEYWORDS: Geographic Atrophy; Macular Degeneration; Vascular Endothelial Growth Factor/antagonists & inhibitors

INTRODUÇÃO

A degenerescência macular da idade (DMI) é a principal causa de cegueira nos países desenvolvidos e a terceira em todo o mundo.¹ Com o aumento da esperança média de vida, projeta-se que a sua incidência só tenha tendência a aumentar.²

Atualmente, o único tratamento aprovado para a DMI e que comprovadamente diminui a progressão da doença neovascular consiste na injeção intra-vítrea de fármacos anti-fator de crescimento vascular endotelial (anti-VEGF).³ Esta abordagem, contudo, tem levantado algumas questões de segurança, nomeadamente com a possibilidade de poder estar implicada num maior desenvolvimento de atrofia macular nos olhos dos doentes tratados. De facto, alguns estudos importantes têm vindo a alertar para esta possível associação.⁴⁻⁶ No entanto, é ainda difícil estabelecer uma robusta relação de causalidade e asseverar o verdadeiro papel que o tratamento anti-VEGF desempenha neste domínio. Por um lado, poder-se-á apresentar como real causador da atrofia verificada, mas também poderá ser o caso que apenas contribua para potenciar a deterioração de lesões pré-existentes. Ao mesmo tempo, uma outra hipótese prende-se com o facto de as lesões de atrofia poderem representar o normal curso da DMI, e o tratamento anti-VEGF nada ter que ver com o seu desenvolvimento.⁷

A elaboração do presente trabalho, resultante do cruzamento da informação mais pertinente publicada sobre a temática, pretende elucidar o racional das diferentes hipóteses expostas, bem como expor as limitações existentes no avanço com uma resposta inequívoca.

PRIMEIRAS DISCUSSÕES

Os resultados do grupo CATT,⁵ em 2012, lançaram uma fâsca importante numa discussão que se viria a desenvolver nos anos subsequentes. Comparando os efeitos da administração mensal *versus pro re nata* (PRN) de bevacizumab ou ranibizumab, os autores concluíram que os efeitos imediatos na acuidade visual (AV) dos doentes aos 2 anos era, efetivamente, melhor no grupo tratado com injeções mensais, comparativamente ao esquema PRN (maior número de injeções – média 22,5 injeções *versus* 13,1 injeções⁸). No entanto, notaram, de igual forma, uma maior incidência de atrofia geográfica (AG) nos doentes tratados com o esquema mensal. Concluíram, assim, que este efeito benéfico mais imediato na AV, a longo prazo, poderia acabar, eventualmente, por se tornar deletério.

Em 2014 e 2015, Grunwald *et al* decidiram estudar, em análise *post-hoc*, este grupo de doentes. Publicaram resultados sobre fatores de risco envolvidos na incidência⁸ e crescimento⁹ das lesões de AG aos 2 anos neste contexto. Mais tarde, em 2017, fizeram-no para a marca dos 5 anos.¹⁰ O esquema PRN parecia estar associado a maior incidência de AG aos 2 anos, mas a sua influência no crescimento das lesões não se revelava estatisticamente significativa. Aos 5 anos, não havia diferença entre os dois esquemas de tratamento, tanto na incidência como no crescimento da área de AG. Curiosamente, o risco de incidência e crescimento das lesões, aos 2 anos, aparentava ser maior com o ranibizumab face ao bevacizumab, mas tal não se verificou aos 5 anos.

Entretanto, em 2013, surge o estudo SEVEN-UP.¹¹ Este estudo, de caráter observacional, reuniu doentes incluídos nos braços terapêuticos de três ensaios clínicos previamente

realizados – ANCHOR, MARINA e HORIZON – e propôs-se estudar os efeitos da administração de ranibizumab que havia sido feita 7 a 8 anos antes, de acordo com o protocolo de cada um dos ensaios clínicos. Dois anos mais tarde, em 2015, uma análise *post-hoc* propôs-se estudar em maior detalhe as alterações anatómicas que poderiam estar na base dos resultados em termos de AV observados nestes doentes.⁴ A única variável encontrada com uma associação positiva foi a do tamanho da lesão de atrofia macular, que era definida com base no exame de autofluorescência do fundo ocular (AFF). Tal contribuiu para a preocupação acrescida com os fármacos anti-VEGF, dado que praticamente todos os olhos evidenciavam algum grau de atrofia macular à apresentação (98%).¹¹

Os resultados do grupo CATT estabelecem um paralelismo importante a ser mencionado com dois outros estudos. Em 2013, publicaram-se os achados aos 2 anos dos doentes inicialmente envolvidos no ensaio clínico IVAN.⁶ Os doentes visados, à semelhança do ensaio clínico CATT, haviam recebido tratamento com ranibizumab ou bevacizumab durante dois anos, sendo distribuídos por grupos de tratamento mensal ou PRN. Dos seus resultados, destacava-se, novamente na linha dos achados do grupo CATT, um maior risco de incidência de AG com o esquema contínuo em relação ao PRN. Contrariamente, no entanto, não se verificava, para isto, diferença estatisticamente significativa entre o ranibizumab e o bevacizumab.

Da mesma forma, em 2018, são publicados os resultados de uma análise aos doentes envolvidos no ensaio clínico HARBOR 2 anos antes.¹² O ensaio clínico visava estabelecer a segurança e eficácia do ranibizumab em doses diferentes e em diferentes esquemas de administração: à semelhança dos estudos anteriores, dois anos de tratamento mensal ou PRN. Da análise feita posteriormente, os resultados não apresentavam diferença estatisticamente significativa entre a dose de fármaco administrado e a incidência de atrofia macular, bem como entre diferentes esquemas de tratamento.

AVANÇOS RECENTES

Os estudos CATT, IVAN e HARBOR, não tendo incluído na sua análise esquemas terapêuticos *treat-and-extend* (T&E) – uma das práticas mais habituais em contexto real – podem, talvez, não refletir da melhor forma a aplicação mais habitual destes fármacos na prática clínica.

Neste sentido, em 2017, são publicados os resultados do ensaio clínico TREX-AMD.¹³ Este estudo tinha como principal objetivo comparar a taxa de alargamento de áreas de atrofia macular em olhos de doentes tratados com ranibizumab em esquema T&E *versus* olhos adelfos não submetidos a tratamento ou olhos de doentes submetidos a tratamento mensal com o mesmo fármaco. Em termos de resultados, não foi verificada diferença estatisticamente significativa na taxa de progressão de atrofia macular entre os dois esquemas de tratamento e entre olhos tratados em relação a olhos não tratados.

Um ano depois, o mesmo grupo de trabalho fez uma análise *post-hoc* aos dados do estudo TREX-AMD de forma a estudar a eventual correspondência entre a zona da mácula

afetada por lesões neovasculares e a localização da área de atrofia posteriormente desenvolvida.¹⁴ Os autores detetaram que a maior parte da atrofia surgiu, ao longo do tempo, em zonas previamente afetadas por neovascularização coroideia (84,6% aos 18 meses), particularmente quando se tratava de lesões de neovascularização coroideia tipo 1.

Em 2019, são publicados os resultados de uma análise *post-hoc* realizada a 52 doentes previamente inseridos no ensaio clínico RESPONSE.¹⁵ O objetivo deste estudo era perceber que conjunto de fatores poderiam ter impacto no surgimento de atrofia macular ao longo de um período de 5 anos. Os autores não detetaram associação entre o desenvolvimento de atrofia macular e o número de injeções a que os doentes tinham sido submetidos, à semelhança de outros estudos anteriores, como o HARBOR. De facto, o único fator que se associava ao desenvolvimento de atrofia macular ao longo dos 5 anos era a espessura média da retina central ($p=0,005$), que os autores interpretaram como correspondendo a doença exsudativa mais severa previamente ao início do tratamento.

No mesmo ano, uma revisão feita aos dados do ensaio clínico IVAN lançou nova luz sobre os achados previamente divulgados no âmbito deste estudo.¹⁶ Desta feita, uma análise imagiológica multimodal foi aplicada, com a adição do OCT (tomografia de coerência óptica). O seu objetivo primário era o de avaliar o desenvolvimento de atrofia macular na área previamente ocupada por lesão neovascular (apelidada pelos autores de atrofia macular intralesional), ao longo dos dois anos de seguimento. Dos doentes sem lesões de atrofia à entrada, apenas 1,54% desenvolveram atrofia extralesional à saída. Desenvolveram atrofia macular intralesional 24,4%, mas em frequência superior àquilo que seria expectável com a progressão natural da doença. No entanto, não se detetou diferença estatisticamente significativa em termos de impacto visual entre os doentes que desenvolveram e os que não desenvolveram atrofia macular.

Dada a relativamente grande quantidade de investigação dedicada ao ranibizumab e bevacizumab, quando comparada à do aflibercept, mais recentemente foi publicado o estudo RIVAL, que pretendeu averiguar as diferenças no desenvolvimento de atrofia macular ao longo de 24 meses entre o ranibizumab e o aflibercept, ambos administrados em esquema T&E.¹⁷ Os autores não detetaram diferença estatisticamente entre os dois fármacos no desenvolvimento de atrofia macular, bem como no ganho de visão que ambos proporcionaram. Assim, os seus resultados alinham-se com os de outros trabalhos mais recentes.

Para uma visão global e mais compreensiva dos vários estudos abordados, recomenda-se a consulta da tabela que se segue (Tabela 1).

Tabela 1 Resumo das características dos principais estudos prospectivos utilizados na exploração da temática do presente trabalho, ordenados cronologicamente.

Nome do estudo	Ano	Nº de doentes	Tipo de estudo	Principais achados
CATT	2012	N = 1107	Ensaio clínico multicêntrico randomizado	Melhores efeitos na AV aos dois anos com esquema contínuo <i>versus</i> PRN, mas maior incidência de AG.
IVAN	2013	N = 610	Ensaio clínico multicêntrico randomizado	Maior risco de incidência de AG com esquema contínuo <i>versus</i> PRN.
SEVEN-UP	2013	N = 65	Coorte multicêntrico	Grande incidência de atrofia macular nos olhos tratados. Área de atrofia como principal fator associado a baixa AV.
CATT	2014	N = 1024	Coorte de ensaio clínico randomizado	Múltiplos fatores de risco associados à incidência de AG aos 2 anos. Risco maior com esquema contínuo <i>versus</i> PRN.
SEVEN-UP	2015	N = 65	Análise <i>post-hoc</i> a estudo de coorte	Aumento da área de atrofia macular como única alteração anatômica capaz de impactar significativamente a AV.
CATT	2015	N = 242	Coorte de ensaio clínico randomizado	Múltiplos fatores de risco associados ao crescimento da área de AG. Sem diferença entre regime contínuo <i>versus</i> PRN.
CATT	2017	N = 517	Coorte de ensaio clínico randomizado	Múltiplos fatores de risco associados à incidência e crescimento da área de AG aos 5 anos. Sem diferença entre regime contínuo <i>versus</i> PRN.
TREX-AMD	2017	N = 60	Ensaio clínico multicêntrico randomizado	Sem diferença no crescimento da área de atrofia macular com esquema T&E <i>versus</i> contínuo, bem como entre olhos tratados e não tratados.
HARBOR	2018	N = 1095	Análise <i>post-hoc</i> a ensaio clínico randomizado	Sem diferença de risco na incidência de AG com esquema contínuo <i>versus</i> PRN.
TREX-AMD	2018	N = 60	Análise <i>post-hoc</i> a ensaio clínico randomizado	Maior parte das lesões de atrofia surgindo em áreas previamente ocupadas por lesões de NVM.
RESPONSE	2019	N = 52	Análise <i>post-hoc</i> a ensaio clínico	Ausência de associação entre o número de injeções administradas e o desenvolvimento de atrofia macular.
IVAN	2019	N = 594	Análise <i>post-hoc</i> a ensaio clínico randomizado	Ausência de associação entre a presença de atrofia macular e a frequência do tratamento. AV não associada às lesões de atrofia.
RIVAL	2020	N = 278	Ensaio clínico multicêntrico randomizado	Sem diferença no desenvolvimento de atrofia macular aos 2 anos entre os dois fármacos estudados.

DISCUSSÃO

Apesar das dúvidas lançadas pelos achados iniciais dos estudos CATT,^{8,9} considera-se, hoje, que os diferentes fármacos anti-VEGF disponíveis parecem apresentar perfis semelhantes em termos de eficácia e segurança.¹⁸

A preocupação com a sua utilização, e o seu eventual papel no desenvolvimento de atrofia macular nos doentes tratados, parece ter sido, inicialmente, fortemente impulsionada pelos achados dos estudos SEVEN-UP⁴ e CATT.^{8,9} Por um lado, o estudo SEVEN-UP reportava uma elevada incidência de atrofia macular nos doentes submetidos a tratamento (98%), ao mesmo tempo que a elegia como única alteração anatômica capaz de impactar significativamente a AV dos mesmos. Por outro lado, os estudos CATT concluíam que um esquema de tratamento mais frequente, com maior número médio de injeções administradas, estaria associado

a maior incidência de atrofia macular, comparativamente a um esquema de administração PRN. Assim, somente da associação destes dois raciocínios é possível perceber-se a legítima preocupação que pode ser levantada relativamente ao papel destes fármacos, a longo prazo, na limitação funcional dos olhos tratados.

Três principais hipóteses se levantam para a associação verificada entre o tratamento anti-VEGF e o desenvolvimento de atrofia macular ao longo da literatura: (1) a atrofia verificada é fruto da história natural da DMI, (2) o tratamento causa atrofia, (3) o tratamento piora/acelera a atrofia.⁷

É sabido que alguns doentes com DMI exsudativa têm, concomitantemente, lesões de AG no mesmo olho. Para além disso, lesões de atrofia macular podem surgir associadamente a neovascularização macular (NVM), na ausência de AG prévia.¹⁹ Assim, a atrofia macular, neste contexto, poderia ser explicada pela história natural da doença, pelo menos em

parte. Na verdade, ao longo da literatura, são vários os fatores que vão sendo associados ao desenvolvimento de atrofia macular: idade avançada, AV baixa no olho em estudo e no olho adelfo, presença de atrofia no olho adelfo, presença de líquido intra-retiniano, ausência de líquido sub-retiniano, entre outros.^{10,16}

Esta multitude de fatores potencialmente associados ao desenvolvimento de atrofia macular dificulta o estabelecimento de uma relação de causalidade entre a administração do tratamento e o desenvolvimento de atrofia: se mesmo em condições de ausência de tratamento já é, por vezes, difícil identificar a origem das lesões de atrofia, a adição desta terceira variável só dificulta o processo de destrinça.

Depois, seja qual for a origem da atrofia, é difícil, também, perceber se o tratamento contribui ou não para acelerar este processo. Na verdade, este ponto também se complica com o primeiro, já que, apesar de a atrofia macular poder ocorrer associadamente às duas formas da doença, estas evoluem de maneira diferente: enquanto que na forma exsudativa é comum haver um atingimento precoce da fóvea, na AG há um atingimento mais tardio da mesma, poupando-se a fóvea inicialmente.¹⁴ Para além disso, existem inúmeros fatores relacionados com o crescimento das áreas de atrofia, pelo menos no contexto da AG.²⁰ Assim, também a este nível é difícil avançar com uma resposta inequívoca, já que seria necessário o controlo de todos estes fatores.

Independentemente disto, ainda que se estabeleça uma relação robusta entre o tratamento anti-VEGF e o desenvolvimento de atrofia macular, tem sido difícil pesar o risco/benefício do mesmo. Por um lado, o tratamento anti-VEGF poderá atuar diminuindo a progressão natural da doença exsudativa, mas a sua ação a nível da produção endógena de VEGF pelas células do epitélio pigmentar da retina (EPR), essencial para assegurar a normal fisiologia da retina externa, poderá facilitar a atrofia da mesma.¹³ De facto, o VEGF exerce uma ação angiogénica e neuroprotetora importante a nível dos coriocalpares e retina externa.¹⁵ Assim, qual dos dois terá mais impacto na AV dos doentes? Este é, para todos os efeitos, o aspeto mais importante a equacionar neste domínio.

Para responder a esta questão, é importante olhar para os vários estudos publicados sobre a temática e tentar perceber o que é passível de ser concluído do seu cruzamento. A comparação direta dos mesmos, no entanto, é dificultada por vários motivos.

Em primeiro lugar, muitos dos estudos iniciais sobre o tema não foram desenhados tendo em vista a avaliação do impacto do tratamento em termos de atrofia macular. Dos quatro primeiros estudos mais relevantes, apenas o SEVEN-UP¹¹ incluía como um dos seus *outcomes* avaliar a atrofia macular nos olhos tratados. Ao invés, os estudos CATT, IVAN e HARBOR tinham como principal objetivo comparar diferentes fármacos e avaliar o seu impacto na AV dos doentes, o que pode contribuir para retirar alguma validade aos seus achados no que concerne à atrofia. Outros trabalhos mais recentes, como o TREX-AMD¹³ e o RIVAL,¹⁷ já adotam uma abordagem mais estruturada neste sentido, pensando os seus estudos tendo em vista a avaliação da atrofia macular logo de início.

Outro problema que se levanta é o da imagiologia utilizada nos vários estudos para avaliar a área de atrofia ma-

cular. No caso do SEVEN-UP, a definição de atrofia era dada unicamente pela AFF. Nos estudos CATT, IVAN e HARBOR, esta era avaliada somente com recurso à fotografia do fundo ocular (FFO) e angiografia fluoresceínica (AF).

Este ponto sublinha, talvez, a importância dos consensos e abordagens padronizadas para facilitar a comparação de diferentes trabalhos. Até ao advento do consenso para a definição de atrofia pelo grupo CAM (*Classification of Atrophy Meetings*),²¹ não havia uma forma standardizada para avaliar a atrofia macular. Assim, estes primeiros estudos não possuíam, à altura, as linhas de orientação necessárias para poderem incluir na sua avaliação as técnicas imagiológicas mais profícuas para o efeito. Por exemplo, deixavam de parte o OCT, que é, atualmente, considerado o melhor exame para isso.¹⁴

Depender unicamente dos exames de AF e FFO para detetar atrofia macular pode fazer escapar áreas de atrofia que não são detetadas.¹³ Ao mesmo tempo, a utilização isolada de AFF pode sobrestimar a prevalência de atrofia. Na verdade, áreas da retina com diminuição de sinal à observação com AFF podem, efetivamente, representar lesões de atrofia, mas, também, corresponder a áreas de fibrose em contexto NVM, já que há, igualmente, perda de fotorreceptores e EPR nestas circunstâncias.¹⁴ Assim, se pensarmos que todos os doentes submetidos a tratamento apresentam DMI neovascular, é plausível assumirmos que muitas das lesões tidas como atroficas com a AFF possam, de facto, traduzir complicações fibróticas da própria doença exsudativa. Por causa disso, mais uma vez, sobressai a importância do OCT para confirmar a natureza destas lesões.

Atentar na diferença de exames utilizados pelos vários estudos ajuda a compreender um pouco a disparidade de alguns dos seus resultados.²² O facto de a incidência de atrofia ter sido muito menor nos estudos CATT comparativamente ao SEVEN-UP (incidência cumulativa de 38% durante 5 anos vs 98%), pode, pelo menos em parte, ser explicado pela diferença de exames utilizados, pelos motivos já apresentados. Ao mesmo tempo, no estudo RESPONSE, a incidência durante o mesmo período verificou-se rondar os 57,7%, sendo que a utilização do OCT poderá ter sido um dos fatores contribuintes para a maior sensibilidade na deteção de atrofia,¹⁵ ao mesmo tempo que excluía potenciais falsos positivos.

Na revisão do estudo IVAN, que empreendeu uma abordagem imagiológica multimodal (apesar da ausência de AFF), está bem patente a importância da imagiologia utilizada na avaliação das lesões de atrofia macular. Por causa desta mudança face à análise inicial, a diferença inicialmente observada de maior atrofia com o esquema mensal em relação ao PRN deixou de existir, o que elucida a importância de se interpretar os vários achados dos diferentes estudos com alguma cautela.¹⁶

Apesar da importância de uma correta abordagem imagiológica, é importante lembrar que nenhum exame é 100% fiável. Este facto, remontando novamente à problemática de se estabelecer uma relação cabal entre a administração do tratamento e o subsequente desenvolvimento de atrofia macular, irá sempre contribuir para um certo grau de incerteza na nossa análise. Na verdade, muitas vezes, é difícil avaliar de forma exata os limites das lesões de NVM, e até mesmo atestar a sua presença (particularmente no que concerne a

NVM tipo 1).²³ Ao mesmo tempo, a presença de NVM ativa, com exsudato e/ou hemorragia, pode mascarar a presença de atrofia à entrada dos doentes nos estudos.^{12,15} Assim, é talvez desafiante encontrar uma forma de avaliar corretamente as lesões iniciais dos doentes. Perceber até que ponto há ou não NVM e lesões de atrofia, identificar a sua localização, compreender corretamente a relação que estabelecem no espaço: tudo isto seria de importância capital, já que nos auxiliaria a perceber se os doentes, efetivamente, teriam lesões *baseline* de atrofia e se esta seria decorrente das lesões de NVM ou da própria progressão da doença atrófica. Só assim poderíamos ter maior certeza de que os achados que encontrássemos depois se poderiam associar ao tratamento. No entanto, as lesões subsequentes poderiam sempre representar a normal evolução da doença. Assim, a única forma de obviar este problema seria com um estudo comparando doentes semelhantes, desenhado especificamente para avaliar o desenvolvimento de atrofia macular ao longo de um longo período de tempo, que dividisse os participantes por grupos tratamento e grupos placebo. Tal estudo, no entanto, não seria eticamente aceitável, dado que, apesar de tudo, a ausência de tratamento nos doentes representa, muito provavelmente, um risco consideravelmente maior ao da sua ausência.¹³

Outros problemas que dificultam a comparação direta entre estudos inclui a ausência de consenso na terminologia utilizada nos mesmos. Os estudos CATT, por exemplo, utilizam o termo «atrofia geográfica», e fazem-no mesmo para casos de atrofia associada a NVM.⁷ Também o estudo HARBOR opta pela terminologia de AG. O estudo SEVEN-UP,⁴ bem como os estudos mais recentes,^{13,14,17} optam pela terminologia mais própria de «atrofia macular». No caso do IVAN, inicialmente foi aplicada a nomenclatura de «atrofia geográfica», abandonada posteriormente na revisão de 2019.

Para além disto, a diferença na amostragem entre os diversos estudos é uma outra limitação que pode dificultar a ponderação e o confronto entre dados. Alguns trabalhos mais recentes,^{13,15} apesar de melhor desenhados no sentido de utilizarem uma abordagem imagiológica mais adequada ao estudo da atrofia nos doentes visados, pecam por uma baixa amostragem. Isto pode constituir um problema se pensarmos que os seus resultados aparentemente tranquilizadores podem, na verdade, traduzir apenas a baixa potência de um estudo que, se aplicado a uma população mais vasta, seria, eventualmente, capaz de detetar diferenças estatisticamente significativas que não são encontradas numa amostra mais ligeira.^{10,13} Contudo, outros estudos recentes,^{16,17} com uma abordagem imagiológica igualmente satisfatória mas com números de amostragem significativamente mais robustos, não parecem diferir muito nas suas conclusões, daí que, talvez, este problema não seja assim tão limitante.

Posto isto, apesar das limitações explanadas, o que se pode retirar da influência do tratamento na AV?

Começando pelos trabalhos iniciais, no estudo SEVEN-UP havia uma forte relação entre atrofia macular e o seu impacto na AV dos doentes. No entanto, isto não se verificava para outros estudos, como o CATT. Tal diferença poderá ser explicada pela disparidade existente no que concerne à localização da lesão de atrofia. Nos estudos CATT, esta era predominantemente de localização extrafoveal, ao contrário

do que acontecia no estudo SEVEN-UP, daí que a associação forte verificada entre atrofia macular e AV diminuída detetada no segundo não se verificasse nos trabalhos do primeiro.²⁴ A localização da atrofia, portanto, será responsável por um maior impacto funcional nos doentes, mais do que a própria incidência da mesma.

Nos estudos mais recentes, parece haver uma maior preocupação em enaltecer o papel benéfico do tratamento anti-VEGF nos doentes com DMI neovascular, ao invés de terminar a discussão numa nota de suspeita e de cautela futura. De facto, muitos dos aspetos que, inicialmente, pareciam apontar no sentido de um potencial efeito nefasto do tratamento nestes doentes, como o aumento de atrofia com os esquemas mensais em comparação com os esquemas PRN,^{6,8,9} não se verificaram nos trabalhos mais recentes.^{15,16} Ao mesmo tempo, apesar do desenvolvimento de atrofia macular nos três ensaios clínicos iniciais (CATT, IVAN e HARBOR), é importante sublinhar que, pelo menos aos dois anos, estes doentes experimentaram ganho funcional visual, e não prejuízo. Assim, de acordo com a evidência mais atual, no contexto da DMI neovascular, uma estratégia de sub-tratamento parece representar um maior risco para os doentes que uma abordagem terapêutica mais frequente.¹³

Outros achados mais específicos também ajudam a aligeirar um pouco as suspeitas que possam recair sobre os fármacos anti-VEGF neste aspeto. Na verdade, a atrofia retiniana que se verifica com o tratamento ocorre exclusivamente na retina central, poupando as regiões fora das arcadas, que também estão expostas ao fármaco. Assim, a mera exposição ao tratamento não parece ser suficiente para causar as lesões. Ao mesmo tempo, a maioria das lesões de atrofia, neste contexto, parecem desenvolver-se em áreas de NVM prévia, o que aponta, talvez, para a eventualidade de uma toxicidade direta do anti-VEGF ser pouco provável.¹⁴ Para além disso, o papel eventualmente deletério dos fármacos anti-VEGF na retina é apoiado, essencialmente, por estudos laboratoriais baseados em modelos de *knockout* genético. Nestas condições, o impacto da supressão do VEGF a nível da fisiologia da retina será, provavelmente, significativamente maior que o obtido pelo tratamento anti-VEGF. Ademais, na prática clínica corrente, o tratamento é administrado de forma intermitente, daí que o EPR, em condições reais, possa ter tempo para recuperar do insulto entre as várias injeções.¹³

No estudo TREX-AMD,¹⁴ os autores conjecturaram que as lesões de atrofia surgidas em áreas previamente ocupadas por lesões neovasculares seriam decorrentes da doença exsudativa, enquanto que as áreas de atrofia fora desta zona seriam conseqüentes da progressão natural da doença atrófica. Isto é semelhante ao já apontado em estudos prévios,²⁵ bem como consentâneo com o predomínio de atrofia intralésional verificado na revisão do estudo IVAN.¹⁶ De facto, se os doentes, para serem submetidos a tratamento, têm todos de apresentar DMI neovascular, mas não necessariamente lesões de DMI atrófica, e se supusermos que a atrofia posteriormente desenvolvida é conseqüente à normal progressão da doença, seria de esperar que a maior parte das lesões surgisse em resultado da doença exsudativa, e portanto apresentasse, mais frequentemente, a localização intralésional, tal como se verifica. Isto pode sugerir que a maioria da atrofia verificada em contexto de tratamento seja, efetivamente, secundária à própria doença, mais concretamente à sua faceta exsudativa.

Se nos lembrarmos da importância que a localização da lesão de atrofia tem em termos de impacto visual nos doentes, fica clara a problemática que esta hipótese levanta: como a progressão natural da doença exsudativa cursa com um envolvimento mais precoce da fóvea, comparativamente com a doença atrófica, deixar que a doença progrida livremente pode representar um grande risco para estes doentes. Assim, o tratamento anti-VEGF, impedindo este curso natural da doença, eleva-se como abordagem terapêutica extremamente benéfica.

CONCLUSÃO

Olhando para o cômputo dos trabalhos revistos, percebe-se que os doentes, neste contexto, são seguidos por um período de tempo que vai, em média, até aos dois anos. O seguimento a um prazo mais alargado é dificultado por vários motivos: os doentes, por um motivo ou por outro, vão sendo perdidos, de modo que a amostragem vai ficando cada vez mais reduzida, e torna-se cada vez mais exigente garantir que os que ficam cumprem de forma rigorosa o esquema de tratamento com que entraram no estudo.¹⁰ Este aspeto pode constituir uma limitação significativa à capacidade de se investigar os efeitos a longo prazo do tratamento anti-VEGF, explicando-se a carência em estudos desta monta. No entanto, tais estudos parecem representar um componente importante, atualmente, para que se possa desonerar este grupo de fármacos da sua culpa de forma inequívoca ou, contrariamente, imputá-la de forma legítima, caso a narrativa a longo prazo seja algo diferente da que se verifica mais no imediato. Salienta-se, assim, a necessidade deste tipo de trabalhos. Até lá, sublinha-se a importância do tratamento anti-VEGF na preservação da AV de um grupo de doentes que, de outra forma, experimentaria uma deterioração grave da sua função visual.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

ETHICAL DISCLOSURES

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERÊNCIAS

1. Shen L, Liu F, Grossetta Nardini H, Del Priore LV. Natural History of Geographic Atrophy in Untreated Eyes with Nonexudative Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmol Retina*. 2018;2:914-21. doi:10.1016/j.oret.2018.01.019
2. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurenghi G, et al. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology*. 2020;127:616-36. doi:10.1016/j.ophtha.2019.11.004
3. Gemenetzi M, Lotery AJ, Patel PJ. Risk of geographic atrophy in age-related macular degeneration patients treated with intravitreal anti-VEGF agents. *Eye*. 2017;31:1-9. doi:10.1038/eye.2016.208
4. Bhisitkul RB, Mendes TS, Rofagha S, Enanoria W, Boyer DS, Sadda SR, et al. Macular atrophy progression and 7-year vision outcomes in subjects from the ANCHOR, MARINA, and HORIZON studies: The SEVEN-UP study. *Am J Ophthalmol*. 2015;159:915-924.e2. doi:10.1016/j.ajo.2015.01.032
5. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: Two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119:1388-98. doi:10.1016/j.ophtha.2012.03.053
6. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1258-67. doi:10.1016/S0140-6736(13)61501-9
7. Sadda SVR, Guymer R, Monés JM, Tufail A, Jaffe GJ. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Use and Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Systematic Literature Review and Expert Opinion. *Ophthalmology*. 2020;127:648-59. doi:10.1016/j.ophtha.2019.11.010
8. Grunwald JE, Daniel E, Huang J, Ying GS, Maguire MG, Toth CA, et al. Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*. 2014;121:150-61. doi:10.1016/j.ophtha.2013.08.015
9. Grunwald JE, Pistilli M, Ying GS, Maguire MG, Daniel E, Martin DF. Growth of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*. 2015;122:809-16. doi:10.1016/j.ophtha.2014.11.007
10. Grunwald JE, Pistilli M, Daniel E, Ying GS, Pan W, Jaffe GJ, et al. Incidence and Growth of Geographic Atrophy during 5 Years of Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2017;124:97-104. doi:10.1016/j.ophtha.2016.09.012
11. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: A mul-

- ticenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*. 2013;120:2292-9. doi:10.1016/j.ophtha.2013.03.046
12. Sadda SVR, Tuomi LL, Ding B, Fung AE, Hopkins JJ. Macular Atrophy in the HARBOR Study for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2018;125:878-86. doi:10.1016/j.ophtha.2017.12.026
 13. Abdelfattah NS, Al-Sheikh M, Pitetta S, Mousa A, Sadda SR, Wykoff CC; Treat-and-Extend Age-Related Macular Degeneration Study Group. Macular Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration with Monthly versus Treat-and-Extend Ranibizumab: Findings from the TREX-AMD Trial. *Ophthalmology*. 2017;124:215-23. doi:10.1016/j.ophtha.2016.10.002
 14. Abdelfattah NS, Hariri AH, Al-Sheikh M, Pitetta S, Ebraheem A, Wykoff CC, et al. Topographic Correspondence of Macular Atrophy With Choroidal Neovascularization in Ranibizumab-treated Eyes of the TREX-AMD Trial. *Am J Ophthalmol*. 2018;192:84-90. doi:10.1016/j.ajo.2018.05.008
 15. Sitniska V, Altay L, Enders P, Hermann M, Muether PS, Fauser S. Onset of Retinal Pigment Epithelium Atrophy Subsequent to Anti-VEGF Therapy in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica*. 2019;241:154-160. doi:10.1159/000492924
 16. Bailey C, Scott LJ, Rogers CA, Reeves BC, Hamill B, Peto T, et al. Intralesional Macular Atrophy in Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Age-Related Macular Degeneration in the IVAN Trial. *Ophthalmology*. 2019;126:75-86. doi:10.1016/j.ophtha.2018.07.013
 17. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Pecher FL, et al. Macular Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial Comparing Ranibizumab and Aflibercept (RIVAL Study). *Ophthalmology*. 2020;127:198-210. doi:10.1016/j.ophtha.2019.08.023
 18. Eng VA, Rayess N, Nguyen HV, Leng T. Complete RPE and outer retinal atrophy in patients receiving anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration. *PLoS One*. 2020;15:e0232353. doi:10.1371/journal.pone.0232353
 19. Kumar-Singh R. The role of complement membrane attack complex in dry and wet AMD - From hypothesis to clinical trials. *Exp Eye Res*. 2019;184:266-77. doi:10.1016/j.exer.2019.05.006
 20. Fleckenstein M, Mitchell P, Freund KB, Sadda S, Holz FG, Brittain C, et al. The Progression of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2018;125:369-90. doi:10.1016/j.ophtha.2017.08.038
 21. Sadda SR, Guymer R, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Curcio CA, Bird AC, et al. Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3. *Ophthalmology*. 2018;125:537-48. doi:10.1016/j.ophtha.2017.09.028
 22. Oliveira MA, Farinha C, Rodrigues TM, Martins A, Cachulo MD, Marques JP, et al. Macular atrophy development in neovascular age-related macular degeneration during first year of treatment: Incidence and risk factors. *Eur J Ophthalmol*. 2020 (in press). doi:10.1177/1120672120908718
 23. Channa R, Sophie R, Bagheri S, Shah SM, Wang J, Adeyemo O, et al. Regression of choroidal neovascularization results in macular atrophy in anti-vascular endothelial growth factor-treated eyes. *Am J Ophthalmol*. 2015;159:9-19.e2. doi:10.1016/j.ajo.2014.09.012
 24. Munk MR, Ceklic L, Ebnetter A, Huf W, Wolf S, Zinkernagel MS. Macular atrophy in patients with long-term anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2016;94:e757-e764. doi:10.1111/aos.13157
 25. Tanaka E, Chaikitmongkol V, Bressler SB, Bressler NM. Vision-threatening lesions developing with longer-term follow-up after treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2015;122:153-61. doi:10.1016/j.ophtha.2014.07.046



**Corresponding Author/
Autor Correspondente:**

Samuel de Oliveira Tavares

Rua do Mosteiro, 3642
7320-350, Vila de Cucujães
samueltav97@gmail.com



ORCID: 0000-0003-2866-0046