

Comparação da Eficácia entre Bevacizumab e Ranibizumab no Edema Macular Associado à Oclusão Venosa da Retina

Renata Rothwell¹, Sofia Fonseca², Lígia Ribeiro², Luís Silva², Margarida Queiroz², Arnaldo Brandão³, Luís Agrelos⁴

¹Interno complementar do Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho

²Assistente hospitalar do Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho

³Assistente graduado do Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho

⁴Diretor do Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho

RESUMO

Objetivo: Comparar a eficácia do tratamento com injeções intravítreas de ranibizumab e de bevacizumab em doentes com edema macular (EM) após oclusão venosa da retina (OV).

Métodos: Estudo comparativo, retrospectivo, não randomizado, de 22 olhos de 22 doentes com OV e EM submetidos a injeções intravítreas de 0,5 mg ranibizumab (n=12) e 1,25 mg bevacizumab (n=10) em regime *on demand*, durante um período de *follow up* de 6 meses.

Os dois principais resultados avaliados e comparados foram a melhoria da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) e a diminuição da espessura foveal central (EFC) ao 6º mês.

Resultados: Registou-se, em ambos os grupos, uma melhoria da MAVC nos 1º, 3º e 6º meses, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Ao 6º mês, verificou-se um ganho na MAVC de 0,20 no grupo do ranibizumab e de 0,19 no grupo do bevacizumab na escala decimal ($p>0,05$). 25% dos doentes no grupo do ranibizumab e 20% dos doentes do grupo do bevacizumab atingiram uma acuidade visual $\geq 0,5$ ao final dos 6 meses ($p>0,05$). Houve redução da EFC ao 6º mês de 320,67 μ m no grupo do ranibizumab e de 322,80 μ m no grupo do bevacizumab ($p>0,05$), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Não houve registo de rasgaduras, descolamentos, endoftalmites após os tratamentos. Não se registaram complicações sistémicas.

Conclusão: Em doentes com EM após OV, o tratamento com bevacizumab e com ranibizumab parece ser igualmente eficaz e seguro. São necessários estudos randomizados e multicêntricos que comprovem os resultados obtidos no nosso estudo.

Palavras-chave

Ranibizumab, Bevacizumab, Edema macular, Oclusão venosa da retina

ABSTRACT

Objective: To compare ranibizumab and bevacizumab in the treatment of macular edema (ME) subsequent to retinal vein occlusion (RVO).

Methods: A comparative, retrospective, non randomized study of 22 eyes of 22 patients with RVO and ME that were treated with on demand intravitreal injections of 0.5mg ranibizumab (n=12) and 1.25mg of bevacizumab (n=10) during a 6 month follow up period.

The two main outcomes were the best corrected visual acuity (BCVA) and the reduction of central foveal thickness (CFT) at month 6.

Results: In both groups there was an improvement in BCVA in months 1, 3 and 6 with no statistically significant difference between groups. In month 6 there was an improvement of 0.20 in the ranibizumab group and of 0.19 in the bevacizumab group in the Snellen decimal scale ($p>0.05$). The BCVA was $\geq 0,5$ in 25% of patients in the ranibizumab group and in 20% of the bevacizumab group ($p>0.05$). The reduction of the CFT was $320.67\mu\text{m}$ in the ranibizumab group and $322.80\mu\text{m}$ in the bevacizumab group ($p>0.05$), without a statistically significant difference between groups. Retinal tears, retinal detachments or endophthalmitis did not occur after treatments. There were no systemic complications.

Conclusion: In patients with ME secondary to RVO, treatment with bevacizumab and ranibizumab appears to be equally safe and effective. Multicentric randomized studies are necessary to corroborate our results.

Key-words

Ranibizumab, Bevacizumab, Macular Edema, Retinal vein occlusion.

INTRODUÇÃO

A oclusão venosa da retina (OV) é a segunda causa mais frequente de patologia vascular da retina em adultos, com uma prevalência estimada de 5,2 por 1000 habitantes¹. O edema macular (EM) é a principal causa de diminuição da acuidade visual quer na oclusão da veia central da retina (OVCR) quer na oclusão de ramo da veia central da retina (OVR)^{2,3,4,5}.

Na OV a hipóxia das células retinianas induz a expressão do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), que provoca alterações estruturais nas junções apertadas das células endoteliais e um aumento marcado da permeabilidade vascular^{5,6,7,8}. As concentrações intraoculares de VEGF estão significativamente correlacionadas com a gravidade do EM nas OV⁷.

Fármacos antiVEGF têm vindo a ser estudados para a redução do EM após OV.

O ranibizumab (Lucentis, Genentech, Inc., South San Francisco, CA) é um fragmento do anticorpo antiVEGF humanizado que neutraliza todas as isoformas VEGF-A e os seus produtos de degradação biologicamente ativos. Foi especificamente desenvolvido para uso intravítreo e aprovado para o tratamento do EM associado a OV³.

O bevacizumab (Avastin, Genentech, South San Francisco, CA) é um anticorpo não fragmentado recombinante humanizado que inibe também todas as formas de VEGF-A, com eficácia e segurança comprovadas na DMI exsudativa por administração intravítrea^{9,10}. Este fármaco tem sido utilizado *off label* no EM das OV devido à sua significativa vantagem económica relativamente ao ranibizumab.

Nos estudos prospetivos multicêntricos BRAVO e CRUISE, as injeções mensais de 0,5 mg de ranibizumab resultaram numa melhoria significativa da função visual

(18,3 e 14,9 letras ETDRS vs. 7,3 e 0,8 letras no grupo controlo, respetivamente) e dos parâmetros anatómicos (redução média da espessura foveal central (EFC) de $345\mu\text{m}$ e $452\mu\text{m}$ vs. $158\mu\text{m}$ e $168\mu\text{m}$ no grupo controlo) em doentes com OR e OVCR ao fim de 6 meses^{3,4}. O efeito do bevacizumab está menos documentado, mas num estudo recente Epstein et al. demonstraram uma melhoria da acuidade visual (14,1 letras vs. -2,0 letras no grupo controlo) em olhos com OVCR tratados com injeções intravítreas de bevacizumab a cada 6 semanas durante 6 meses⁵.

Não foram até à data realizados estudos comparativos da eficácia entre os fármacos antiVEGF no EM associado à OV. O objetivo deste estudo é comparar a eficácia do tratamento com injeções intravítreas de bevacizumab e de ranibizumab na melhoria da acuidade visual e na diminuição EFC em doentes com EM após OV.

MÉTODOS

Revisão retrospectiva de 64 processos clínicos de doentes com EM secundário a OVCR ou OVR e submetidos a tratamento intravítreo com antiVEGF no Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNGE). Até Maio de 2011 o ranibizumab foi o único fármaco antiVEGF utilizado para administração intravítrea no CHVNGE. Após a publicação do estudo CATT, o ranibizumab foi substituído pelo bevacizumab para esse fim.

Foram excluídos os casos em que houve administração de mais do que um fármaco antiVEGF, injeções intravítreas de triamcetonolona, tratamento cirúrgico, um tempo de *follow-up* inferior a 6 meses após a primeira injeção ou dados clínicos insuficientes.

Vinte e dois olhos de 22 doentes foram incluídos, 12 tratados com injeções intravítreas de 0,5mg de ranibizumab e 10 tratados com injeções intravítreas de 1.25mg de bevacizumab.

Os doentes foram avaliados mensalmente com os seguintes parâmetros:

- avaliação de sintomas e eventuais reações adversas ao tratamento;
- melhor acuidade visual corrigida (MAVC) na escala decimal de Snellen;
- pressão intraocular (PIO) por tonometria de aplanção de *Goldmann*;
- biomicroscopia do segmento anterior e fundoscopia sob dilatação pupilar;
- OCT macular.

Para o OCT macular foram utilizados o OCT Stratus (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) ou o OCT Spectralis (Heidelberg Engineering, Germany), com obtenção de mapas de espessura macular. Cada doente foi seguido sempre com o mesmo equipamento. O valor utilizado para EFC foi o valor da espessura macular central apresentada no mapa de espessura macular (Figura 1).

A necessidade de realização de tratamento laser foi avaliada caso a caso, pelo oftalmologista assistente. Os critérios para a realização de laser foram a persistência do EM e a presença de áreas de isquemia superiores a 10 diâmetros de disco (DD).

As injeções intravítreas de antiVEGF foram administradas em regime *on demand*, tendo como critério de retratamento a presença de líquido intrarretiniano ou subretiniano no OCT.

A análise estatística foi realizada usando o SPSS® versão 20 (Statistical Package for Social Sciences) para Windows®. Os valores médios dos diferentes parâmetros foram comparados usando o teste não paramétrico de *Mann Whitney* para amostras independentes contínuas e o teste qui-quadrado de

Pearson para variáveis nominais (valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos).

RESULTADOS

1. Características *baseline*

Todos os doentes incluídos neste estudo (n=22) eram de raça caucasiana, com uma média etária de 64,09 anos. Doze (54,4%) doentes eram do sexo masculino, 4 (18,2%) dos olhos eram pseudofáquicos e a média da PIO era 15,12mmHg. Aproximadamente um terço (31,8%) das oclusões eram OVR e as restantes eram OVCR. As características demográficas eram semelhantes nos dois grupos (tabela 1).

Tabela 1 | Características *baseline* dos doentes incluídos

	Ranibizumab (n=12)	Bevacizumab (n=10)	P
Idade (anos)	62,92 ± 14,04	65,50 ± 14,75	0,771
Sexo masculino n° (%)	6 (50%)	6 (60%)	0,639
Sexo feminino n° (%)	6 (50%)	4 (40%)	
Pseudofáquicos n° (%)	3 (25%)	1 (10%)	0,364
Fáquicos n° (%)	9 (75%)	9 (90%)	
OVCR n° (%)	8 (66%)	7 (70%)	0,867
OVR n° (%)	4 (33%)	3 (30%)	
PIO (mmHg)	15,44 ± 2,56	14,75 ± 2,96	0,481
MAVC (escala decimal)	0,12 ± 0,14	0,15	0,771
EFC (µm)	702,50 ± 268,75	673,70 ± 312,21	0,821
Tempo até 1ª injeção (dias)	99,50 ± 122,70	74,70 ± 82,21	0,993

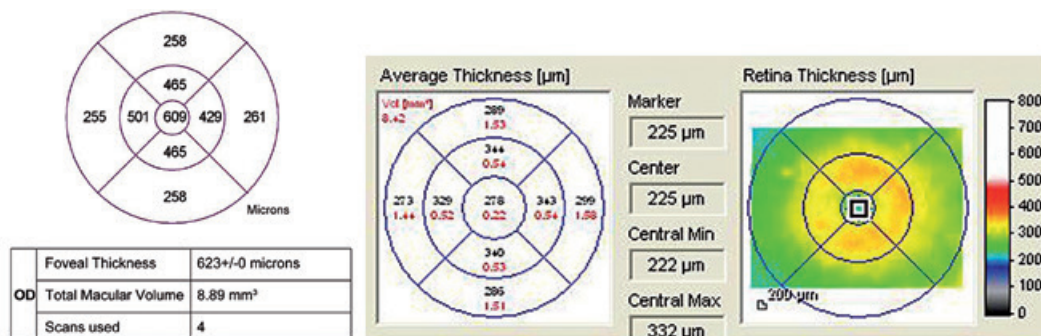


Fig. 1 | Mapa de espessura macular: OCT Stratus à esquerda e OCT Spectralis à direita. Valores de EFC utilizados sinalizados a azul.

Os grupos não apresentavam uma diferença estatisticamente significativa entre a MAVC *baseline* (ranibizumab 0,12 e bevacizumab 0,15; $p=0,771$) ou entre a EFC *baseline* (ranibizumab 702,50 μm e bevacizumab 673,70 μm ; $p=0,821$). O tempo desde o diagnóstico até à administração da 1ª injeção (ranibizumab 99,50 dias e bevacizumab 74,70 dias; $p=0,993$) foi semelhante entre os grupos.

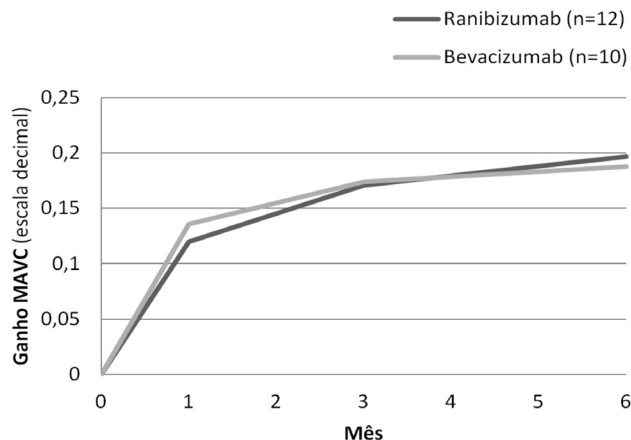
2. Número de injeções por grupo

O número de injeções de antiVEGF administradas *on demand* foi estatisticamente semelhante entre os grupos com uma média de 2,08 injeções no grupo do ranibizumab e de 2,70 no grupo do bevacizumab durante os 6 meses de *follow up* ($p=0,293$).

3. Alterações na MAVC

Houve uma melhoria progressiva da MAVC em ambos os grupos ao longo do tratamento. O ganho mais acentuado ocorreu no 1º mês após a primeira administração de antiVEGF, com um ganho de 0,12 no grupo de ranibizumab e 0,14 no grupo do bevacizumab na escala decimal ($p=0,674$). Ao 3º mês, o ganho relativo à *baseline* foi de 0,17 em ambos os grupos ($p=0,346$). O ganho final relativamente à *baseline* foi 0,20 no grupo do ranibizumab e de 0,19 no grupo do bevacizumab ($p=1,00$). Deste modo, em nenhuma das avaliações foi verificada uma diferença estatisticamente significativa no ganho de AV entre os grupos (Gráfico 1).

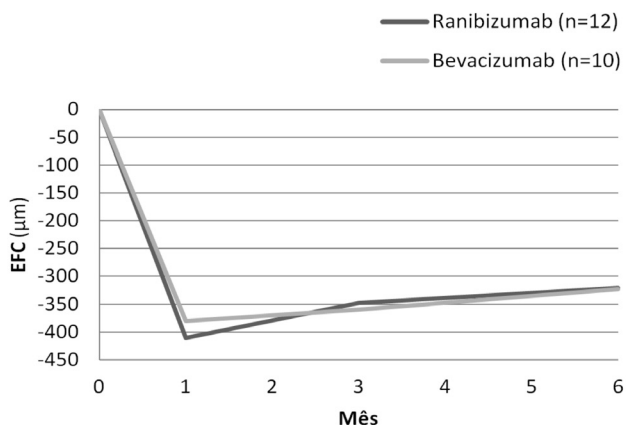
Ao 6º mês, 25% dos doentes no grupo do ranibizumab e 20% dos doentes do grupo do bevacizumab obtiveram uma MAVC $\geq 0,5$, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,781$).



Graf. 1 | Alterações da MAVC ao longo do tempo.

4. Diminuição da EFC

A redução da EFC acompanhou a melhoria funcional no 1º mês, com uma diminuição de 410,92 μm na EFC no grupo do ranibizumab e de 380,20 μm no grupo do bevacizumab ($p=0,771$). De forma análoga à AV, a redução da EFC no 1º mês constituiu a maior alteração em termos absolutos durante o tempo de *follow up*. Nas medições seguintes a EFC manteve uma redução acentuada relativamente à *baseline*, mas ao contrário do que se verificou com a MAVC, houve um agravamento ligeiro a partir do 1º mês. Ao 3º mês, a diminuição relativa à *baseline* foi de 347,58 μm no grupo do ranibizumab e de 359,50 μm no do bevacizumab ($p=0,346$). A redução final relativamente à *baseline* foi de 320,67 μm no grupo do ranibizumab e de 322,80 μm no grupo do bevacizumab ($p=1,00$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, em todas as avaliações (Gráfico 2).



Graf. 2 | Alterações da EFC ao longo do tempo.

5. Alterações funcionais e anatómicas nas OVCR e OVR

Dos 15 olhos com o diagnóstico de OVCR, 8 foram tratados com ranibizumab e 7 com bevacizumab. Dos 7 olhos com OVR, 4 receberam injeções de ranibizumab e 3 receberam injeções de bevacizumab.

Ao 6º mês, os olhos com OVCR obtiveram um ganho de MAVC de 0,16 com o ranibizumab e de 0,12 com o bevacizumab ($p=0,694$) e uma diminuição da EFC de 364,50 μm no grupo do ranibizumab e de 405,71 μm no do bevacizumab ($p=1,00$).

Nos olhos com OVR, ao 6º mês, o ganho de MAVC foi de 0,28 com o ranibizumab e de 0,35 com o bevacizumab

Tabela 2 | Alterações na MAVC e na EFC nas OVCR e OVR aos 6 meses de tratamento.

	OVCR		OVR	
	Ranibizumab (n=8)	Bevacizumab (n=7)	Ranibizumab (n=4)	Bevacizumab (n=3)
MAVC 6° mês (escala decimal)	0,16	0,12	0,28	0,35
P	0,694		0,400	
EFC 6°mês (µm)	364,50	405,71	375,00	318,00
P	1,00		1,00	

($p=0,400$) e a redução na EFC foi de $375,00\mu\text{m}$ com o ranibizumab e de $318,00\mu\text{m}$ com o bevacizumab ($p=1,00$). (Tabela 2)

6. Tratamento com laser

A terapia adicional com laser foi realizada em 7 doentes com OVCR, por apresentarem área de isquemia > que 10 DD e em 3 doentes com OVR por persistência do EM.

7. Segurança

Não se registaram efeitos adversos locais ou sistêmicos em nenhum dos grupos.

DISCUSSÃO

A eficácia do tratamento com ranibizumab e com bevacizumab foi estatisticamente semelhante nos parâmetros funcionais e anatómicos analisados neste estudo, com 6 meses de *follow up*. Foram atingidos bons resultados com relativamente poucas injeções nos dois grupos.

O esquema terapêutico escolhido foi on demand e teve como critério de reintervenção a presença de edema visível no OCT mensal. A dose e a frequência ideal desta terapêutica estão por determinar, mas o benefício parece ser maior com esquemas mensais, como os realizados nos estudos BRAVO e CRUISE^{3,4} e no estudo de Epstein et al. (injeção de bevacizumab cada 6 semanas durante 6 meses)⁵.

Contudo, no nosso estudo, foi registada uma melhoria funcional e estrutural significativa em ambos os grupos, com menor número de injeções e, portanto reduzindo o impacto económico e na qualidade de vida que os esquemas mensais implicam.

Em estudos previamente efetuados, uma AV de 0,5 ou superior é considerada suficiente para a normal realização das atividades da vida diária (como ler e conduzir) e é considerado um resultado excelente^{3,4}. No final do nosso

estudo, 25% dos doentes no grupo do ranibizumab e 20% dos doentes do grupo do bevacizumab atingiram uma acuidade visual $\geq 0,5$.

Foram incluídos olhos com OVCR e OVR, patologias com gravidade e prognóstico visual distintos. Contudo, foi mantida alguma homogeneidade entre os grupos dado haver uma proporção semelhante de OVCR e OVR nos dois grupos. Como seria de esperar, verificaram-se melhores resultados nas OVR. Na análise por subgrupos de OV não foi verificada uma diferença de eficácia dos fármacos, de forma análoga aos resultados globais.

As injeções de antiVEGF parecem ser igualmente seguras, não tendo havido registo de rasgaduras, descolamentos ou endoftalmites em nenhum dos grupos durante os 6 meses de tratamento. Não houve registo de eventos extraoculares graves ocorridos nesse período. Este resultado está em concordância com os estudos comparativos CATT e IVAN na degenerescência macular da idade exsudativa, que mostraram, para além de um benefício equivalente na melhoria da acuidade visual entre os dois fármacos, um perfil de segurança similar, não havendo evidência do aumento do risco de eventos aterotrombóticos com o bevacizumab^{10,11}.

O tratamento laser foi utilizado em ambos os grupos sempre que necessário, de acordo com as indicações clássicas para a realização do mesmo nas OV.^{12,13} Este estudo não permite comparar a eficácia adicional deste tratamento nem eventuais diferenças de resposta entre os dois grupos tratados.

O nosso estudo tem várias limitações, nomeadamente ser um estudo retrospectivo com uma amostra de tamanho reduzido. No entanto, os nossos resultados confirmam a eficácia dos fármacos antiVEGF no EM após OV e sugerem que a ação do bevacizumab e do ranibizumab é funcional e anatomicamente sobreponível. Estudos com maior número de doentes, randomizados e multicêntricos são necessários para comprovar os resultados obtidos neste estudo.

BIBLIOGRAFIA

1. Rogers S et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmol* 2010;117(2):313-9
2. McIntoch RL et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmol* 2010;117(6):1113-1123
3. BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary endpoint results of a phase III study. *Ophthalmol* 2010;117(6):1102-1112
4. CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary endpoint results of a phase III study. *Ophthalmol* 2010;117(6):1124-1133
5. Epstein DL, Algyere PV, von Wendt G, Seregard S, Kyanta A. Bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: a prospective, randomized, double-masked clinical study. *Ophthalmol* 2012 Jun;119(6):1184-9
6. Aiello LP et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Eng J Med* 1994 1;331(22):1480-7
7. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Harino S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. *Ophthalmol* 2009;116(1):87-938.
8. Furukawa M, Kumagai K, Ogino N, et al. Long-term visual outcomes of vitrectomy for cystoid macular edema due to nonischemic central retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2006;16:841-6
9. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avas-tin). *Ophthalmol* 2007;114(5):855-9
10. CATT Research group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011 19;364(20):1897-908
11. IVAN study investigators. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmol* 2012;119(7):1399-411
12. The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984;98(3):271-82
13. The Central Vein Occlusion Study Group. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. *Ophthalmol* 1995;102(10):1434-44

Trabalho apresentado no 55º Congresso Português de Oftalmologia
Atribuição de Menção Honrosa do Prémio Borges de Sousa

Os autores não têm interesse comercial nos produtos mencionados
Os autores declaram a cedência dos direitos de autor à revista SPO

CONTACTO

Renata Rothwell
Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho
Rua Conceição Fernandes
4434-502 Vila Nova de Gaia
E-mail: renata@tamegao.com