

# Ocriplasmina nas tracções vitreomaculares: a experiência do nosso serviço

Neves P.<sup>1</sup>, Matias I.<sup>1</sup>, Brito R.<sup>1</sup>, Santos M.<sup>2</sup>, Martins D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Médico interno de Oftalmologia, Centro Hospitalar de Setúbal – Serviço de Oftalmologia

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar Graduado de Oftalmologia, Centro Hospitalar de Setúbal – Serviço de Oftalmologia

<sup>3</sup>Director de Serviço de Oftalmologia, Centro Hospitalar de Setúbal – Serviço de Oftalmologia

## RESUMO

**Objectivos:** Após os estudos MIVI-TRUST, a ocriplasmina foi aprovada para a terapêutica de tracções vítreo-maculares focais, acompanhadas de alterações visuais e/ou de buraco macular <400µm. Os autores apresentam a sua experiência com a injeção de ocriplasmina e propõem um novo método de avaliação da área das TVMs.

**Métodos:** durante o ano de 2014 foram seleccionados 8 doentes (9 olhos) com TVM focal ou buraco macular. Após a administração intravítrea de 125µg de ocriplasmina, cada doente foi avaliado diariamente nos primeiros 7 dias e, depois, semanalmente. O *follow-up* mínimo foi de 6 meses.

**Resultados:** a idade média na amostra foi de 70,8 anos, com 5 olhos fâquicos e 4 pseudo-fâquicos. Um doente tinha um buraco macular de 263µm. O tamanho da TVM médio foi de 449.3 µm, sendo a área de aderência média de 0.19mm<sup>2</sup>. Constatou-se resolução total da tracção vítreo-macular em 44% (4 casos) e parcial em 11% (1 caso). A libertação constatou-se entre os 3 e os 56 dias. A área média de aderência do grupo que não libertou foi o dobro da média dos doentes com libertação da TVM (0.12 vs 0.25 mm<sup>2</sup>, respectivamente). A acuidade visual média no grupo com sucesso melhorou em -0.11 LogMAR no 1º mês e em -0.15 LogMar ao 6º mês. Não reportamos eventos adversos graves.

**Conclusão:** verificámos uma taxa de sucesso superior à descrita no estudo MIVI-TRUST. Provavelmente, tal deveu-se a melhores critérios de selecção. A medição da área de aderência revelou-se potencialmente útil na avaliação da TVM.

## Palavras-chave

Tracção vitreomacular, Ocriplasmina, Buraco macular, Vitreólise, Retina.

## ABSTRACT

**Objectives:** Following the MIVI-TRUST studies, ocriplasmin was approved as a therapeutic option for focal VMT, accompanied by visual symptoms and/or a macular hole <400µm. We present our experience with ocriplasmin and present a novel approach to evaluate the area of adhesion of VMTs.

**Methods:** during 2014, we selected 8 patients (9 eyes) with focal VMTs or macular hole. We administered 125µg of Ocriplasmin via pars plana. Each patient was daily re-examined over the following 7 days, and weekly thereafter. Minimum follow-up was 6 months. Results: our sample had an average age of 70.8 years. 4 eyes were pseudophakic and 5 phakic. One patient had a macular hole with a diameter of 263µm. The average VMT diameter was 449.3µm and the average area was 0.19 mm<sup>2</sup>. Our group achieved a complete VMT resolution in 4 patients (44%),

with one case achieving a partial release (11%). Time until release varied between 3 and 56 days. The area of adhesion was 2 times greater in the group with no resolution than in the group with successful release of traction (0.12 vs 0.25 mm<sup>2</sup>, respectively). In the group with VMT release, VA improved -0.11 LogMar on average after 1 month, and -0.15 LogMar after 6 months. We report no serious adverse events.

**Conclusions:** our study achieved a better success rate when compared with the original MIVI-TRUST study. A better selection of patients was crucial for a better outcome. Adhesion area is a potentially useful new way to evaluate VMT.

### Key-words

Vitreomacular traction, Ocriplasmin, Macular hole, Vitreolysis, Retina.

## INTRODUÇÃO

A tracção vítreo-macular (TVM) é uma patologia da interface vítreo-retiniana caracterizada pelo descolamento incompleto do vítreo, aderência macular persistente a menos de 3mm da fóvea e consequente tracção anteroposterior<sup>1,2</sup>. Desta, resultam as alterações morfológicas características da TVM: o edema da retina, os pseudoquistos e a evolução para buraco macular, resultando em baixa de acuidade visual, metamorfopsias e compromisso franco da qualidade da visão. Graças ao grande desenvolvimento tecnológico no campo da tomografia de coerência óptica (OCT), foram desenvolvidas classificações para a melhor compreensão desta patologia e do seu prognóstico. De acordo com a mais recente classificação proposta pelo International Vitreomacular Classification Study Group, a TVM pode ser dividida em tracções focais (<1500µm) ou amplas (>1500µm)<sup>2</sup>. Johnson *et al*<sup>3</sup> definiu ainda um subgrupo de TVM <500µm como tracção vítreo-foveolar, com uma maior tendência para evolução para buracos maculares ou lamelares.

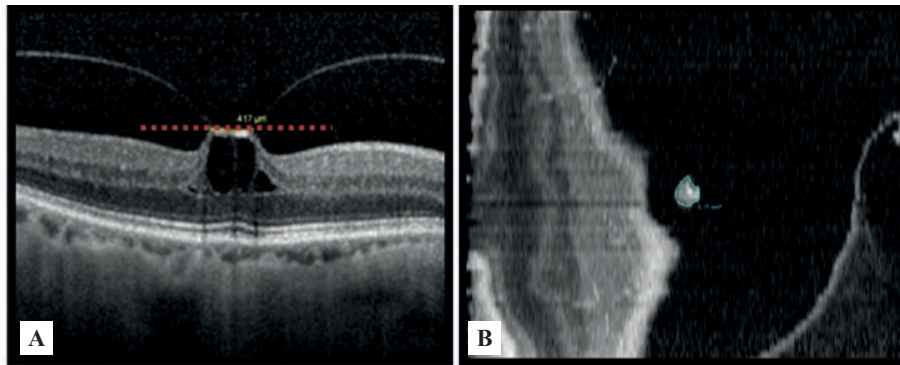
Até ao desenvolvimento da vitreólise enzimática, as opções de disrupção da TVM estavam limitadas à cirurgia, com os riscos e custos que esta acarreta. Por seu lado, a vitreólise farmacológica corresponde à proteólise enzimática da laminina e fibronectina, componentes da interface vítreo-retiniana, juntamente com a lise de macromoléculas do vítreo<sup>4</sup>. No seguimento do estudo MIVI-TRUST (Microplasmin for Intravitreal Injection – Traction Release without Surgical Treatment<sup>4</sup>, a ocriplasmina (Jetrea<sup>®</sup>) foi aprovada para a terapêutica das tracções vítreo-maculares (TVM) focais (< 1500µm), quando acompanhadas de alterações visuais e/ou de buraco macular < 400µm. Neste estudo, após a administração intra-vítrea de 125µg/0.1ml *versus* placebo, foi reportada uma taxa global de resolução da TVM focal em 26.5% vs 10.1% dos doentes e de

encerramento de buracos maculares em 40.6% vs 10.6%, aos 28 dias. O ganho de acuidade visual igual ou superior a 3 linhas ao 6º mês ocorreu em 12.3% vs 6.4%. No entanto, a análise de subgrupos e relatos subsequentes evidencia o impacto dos critérios de selecção, perante os quais a taxa de sucesso pode ser alterada significativamente<sup>6</sup>. A duração e características da TVM, a presença ou não de membrana epirretiniana, o estado do cristalino e a idade e antecedentes clínicos de cada doente são dados considerados importantes na taxa de sucesso deste fármaco<sup>5</sup>. Adicionalmente, múltiplos estudos atestam o facto de a tracção poder libertar-se após os 28 dias de pós-operatório inicialmente relatados e, mesmo em alguns casos de sucesso, poder ser necessária a vitrectomia por outra patologia<sup>4,6</sup>. Tal facto é relevante na posterior referenciação cirúrgica destes casos e avaliação do seu custo-benefício global. Foram também documentadas alterações no OCT após a injeção, nomeadamente a atenuação da linha elipsóide e agravamento transitório da acumulação de líquido subretiniano, com potencial correlação clínica<sup>6</sup>.

Os autores apresentam a casuística dos doentes tratados com Ocriplasmina em 2014, no Centro Hospitalar de Setúbal, para tracções vítreo-maculares focais. Para melhor tentar compreender os preditores de resposta terapêutica e consequências da terapêutica, foram analisadas as imagens obtidas por OCT globalmente e caso a caso, sugerindo os autores um novo método quantitativo de avaliação da área de tracção vítreo-macular para estudos subsequentes.

## MATERIAL E MÉTODOS

Os autores realizaram um estudo prospectivo de doentes com indicação para terapêutica com Ocriplasmina, durante o ano de 2014. Foram seleccionados 8 doentes (9 olhos)



**Fig. 1 |** Caso 6 – A – pré-injecção, TVM de 417 µm; B – Aquisição em face, com medição da área de tracção – 0.17mm<sup>2</sup>.

com TVM focal (<1500µm, com alterações estruturais maculares) de longa-duração ou buraco macular de espessura completa e baixa da acuidade visual e/ou metamorfopsias. Foram excluídos doentes com TVM > 1500µm, adesões vitreomaculares, membranas epirretinianas francas, alta miopia, retinopatia diabética ou outras patologias com o potencial de interferir com o resultado do tratamento ou necessitar de intervenção cirúrgica. Foi realizada a anamnese e exames pré-operatórios, com avaliação da acuidade visual (escala decimal), pressão intraocular, biomicroscopia do segmento anterior, grelha de Amsler e Tomografia de Coerência Óptica (OCT) modo B e C (Heidelberg Spectralis®) com medição do tamanho da aderência (fig.1) e espessura foveal média (área circular de 1mm de diâmetro). A aquisição de imagens em modo B foi realizada no modo de

Alta-Resolução, cortes horizontais sobre a área macular em grelha de 15°x15°, distância mínima entre linhas de 60µm. Para a avaliação em modo C, foi utilizado Software de segmentação da Heidelberg® para a reconstrução da imagem *en face*. Adicionalmente, foi estimada a área total da aderência vítreo-macular, obtendo uma secção transversal do plano de aderência e medindo manualmente a área com o software do módulo *Transverse* da Heidelberg®. A administração de ocriplasma (Jetrea®) foi realizada através de uma única injecção intravítrea, dose de 125µg em 100µl com a reconstituição recomendada pelo produtor, *via pars plana* a 3.5-4mm do limbo, em bloco operatório. Em seguida, cada doente foi monitorizado com avaliação durante os primeiros 7 dias e, em seguida, semanalmente, com avaliação da acuidade visual, pressão intra-ocular e OCT macular seriado. Considerou-se como sucesso anatómico a libertação completa da TVM e, quando presente, encerramento do buraco macular. Admitiu-se libertação parcial, quando se objectivou diminuição ao OCT do diâmetro da TVM, sem se verificar resolução completa da aderência.

**Tabela 1 |** Caracterização da amostra.

9 olhos em 8 doentes		
Idade média (anos)		70.8
Sexo		
Feminino		8
Masculino		0
Estado do cristalino		
Fáquicos		5
Pseudofáquicos		4
Patologia		
TVM		8
Buraco macular		1
Duração até tratamento		8.1 meses
Acuidade visual média	Libertação	Global
Pré-injecção	0.38	0.53
1ª semana	0.3	0.49
1º mês	0.2	0.42
6º mês	0.15	-
Resolução		
Total		5 (55%)
Parcial		4 (44%)
		1 (11%)

## RESULTADOS

### Amostra – tabela 1

9 olhos de 8 doentes foram tratados, dos quais 8 olhos tinham TVM focal e 1 um buraco macular de espessura completa com tracção. A idade média da amostra era de 70.8 anos (49 – 87 anos), com todos os doentes do sexo feminino. 5 olhos eram fáquicos e 4 pseudofáquicos. 5 doentes tinham patologia ocular concomitante, nomeadamente um caso de degenerescência macular seca, um caso de *retinitis pigmentosa*, 2 casos de hipertensão ocular tratada com medicação tópica e um síndrome de pseudoesfoliação do cristalino. A duração desde o diagnóstico até à terapêutica foi em média de 8.1 meses (4-12 meses). Até à data da submissão deste artigo, o período de seguimento mínimo foi de 6 meses (6-11 meses).

**Tabela 2 | Casos clínicos.**

	Idade	Cristalino	Classificação	Duração (meses)	Tamanho (µm)	Área (mm²)	AV inicial	Libertação TVM	AV 1 semana	AV 1 mês	AV 4 meses	Outros
1	81	Fáquico	TVM Focal	7	385	0,16	1,00	Não	1,00	1,00	1,00	-
2	84	Fáquico	TVM Focal	9	502	0,24	0,50	Não	0,40	0,50	0,50	-
3		Pseudo-Fáquico		12	543	0,16	0,20	Sim - 72 h	0,00	0,00	0,00	-
4	87	Pseudo-Fáquico	TVM Focal	11	770	0,56	1,00	Parcial - 33 dias	1,00	1,00	1,00	DMI seca
5	69	Fáquico	TVM Focal	6	190	0,05	0,40	Sim - 56 dias	0,50	0,00	0,00	Pseudo-esfoliação
6	66	Fáquico	TVM Focal	12	417	0,17	0,30	Não	0,30	0,20	0,00	-
7	65	Pseudo-Fáquico	TVM Focal	4	579	0,20	0,50	Sim - 72 h	0,20	0,10	0,10	Hipertensão ocular
8	49	Pseudo-Fáquico	TVM Focal	8	382	0,13	0,50	Não	0,50	0,50	0,50	Retinose pigmentar
9	65	Fáquico	Buraco macular	4	263*/276**	0,05	0,40	Sim - 9 dias	0,50	0,50	0,50	Hipertensão ocular

\* Tamanho do buraco macular

\*\* Tamanho da tracção vítreo-macular

**Resultado terapêutico – tabela 2**

Foi observada a resolução completa em 4 casos (44%) e parcial em 1 caso (11%). No grupo com libertação, a acuidade visual LogMAR melhor corrigida média era de 0.38 no pré-operatório, 0.3 na 1ª semana, 0.2 no 1º mês e 0.15 no 6º mês. A mediana de tempo até à libertação observada no OCT foi de 9 dias (entre 3 e 56 dias). No 9º dia após a injeção, a tracção do buraco macular do doente 9 foi libertada, não tendo isso, no entanto, resultado no seu encerramento. Por este motivo, foi realizada vitrectomia após 2 meses de follow-up. Adicionalmente, dois doentes com TVM sem resolução realizaram uma vitrectomia aos 2 meses de seguimento (casos 1 e 2), com resolução da tracção vítrea. Não foram reportados eventos adversos graves ou aumentos da pressão ocular. 4 doentes reportaram fotopsias/discromatopsias e metamorfopsias durante as primeiras 48 horas, com 2 casos referindo dor ocular moderada auto-limitada.

**Tomografia de coerência óptica – tabela 3**

Nos 9 olhos com TVM focal (<1500µm), o tamanho médio foi de 449µm (190-770µm) e a área média de adesão vítreo-retiniana estimada foi de 0.19mm² (0.05-0.56mm²). A espessura média foveal pré-injeção era de 342.1 µm, passando para 316.9 µm na 1ª semana (-25.5µm). No grupo que obteve resolução da TVM, a redução de espessura macular foi de 32.2 µm na 1ª semana e de 14.9 µm após o

**Tabela 3 | Caracterização ao OCT.**

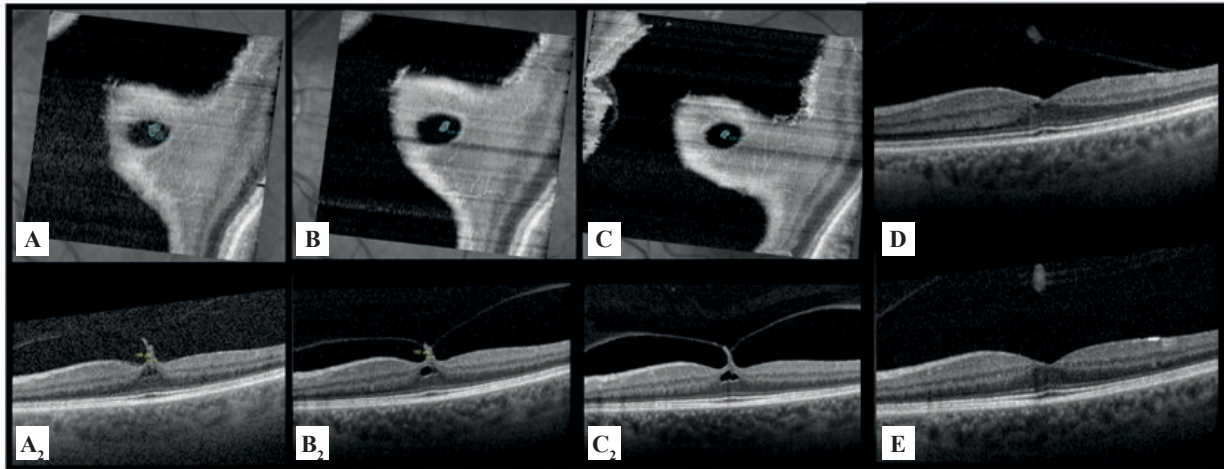
<b>Área média de aderência (mm²)</b>	0.19
Grupo com libertação	0.12
Grupo sem libertação	0.25
<b>Diâmetro médio de aderência (µm)</b>	449
Grupo com libertação	397
Grupo sem libertação	491.2
<b>Espessura macular pré-injeção (µm)</b>	342.1
No grupo com libertação total	373.4
<b>Espessura macular 1ª semana (µm)</b>	316.9
No grupo com libertação total	341.2
<b>Espessura média macular 1º mês (µm)</b>	318.7
No grupo com libertação total	358.5
<b>Fluido subretiniano adicional pós-injeção</b>	1

1º mês, com aumento do edema retiniano visível nos bordos do BM do caso 9. Após o tratamento, em apenas um doente se verificou aumento transitório da acumulação de fluido subretiniano e a linha elipsóide manteve-se sem alterações evidentes em todos os casos.

**DISCUSSÃO**

O nosso estudo reuniu 9 casos de tracção vítreo-macular focal, com indicação para vitreólise enzimática. A taxa de





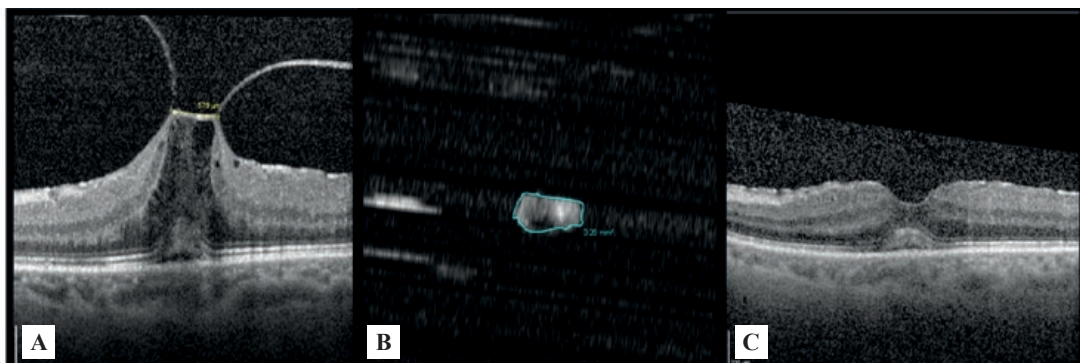
**Fig. 2 |** Caso 5 - A e A<sub>2</sub> – pré-injecção; B e B<sub>2</sub> – 1 semana após tratamento; C e C<sub>2</sub> – 1 mês após tratamento; D – libertação aos 40 dias; E – 2 meses, com descolamento posterior do vítreo.

sucesso foi superior à verificada no estudo MIVI-TRUST (44% vs 26.5%). Tal está de acordo com os resultados de outros autores, reportando uma taxa de sucesso entre 42-71.1%<sup>6,7,8,9</sup> ascendendo a 75.0-83.9%<sup>6,9</sup> em doentes com múltiplos preditores de sucesso do da análise *post-hoc* do MIVI-TRUST<sup>5</sup>.

Considerando os factores preditores de sucesso acima mencionados, da comparação entre os 464 doentes do MIVI-TRUST que foram tratados com ocriplamina e a nossa amostra de 9 olhos tratados, constatamos que: a nossa idade média foi semelhante (70.8 vs 70.7 anos); a percentagem de pseudofáquicos é superior (44% vs 37%); apenas temos um caso (fig.3 – caso 7) com membrana epirretiniana incipiente (*versus* 39.7%). De facto, atribuímos a esta última diferença e ao tamanho médio reduzido da TVM nos nossos doentes a maior taxa de libertação verificada. A nossa amostra foi constituída exclusivamente por doentes do sexo feminino (vs 67.7% no estudo MIVI-TRUST). Tal facto foi proposto como sendo resultado do efeito que

a menopausa poderá ter na liquefacção precoce do vítreo<sup>10</sup>. Da comparação com o estudo MIVI-TRUST, importa ainda referir que este teve como “endpoint” primário a libertação da TVM aos 28 dias, com a maioria dos casos ocorrendo na 1ª semana. Em contraste, na nossa amostra verificámos que o tempo até ao sucesso da vitreólise foi superior ao previamente citado em 2 casos nos quais foi observada libertação após os 28 dias (doentes 4 e 5 – tabela 2). Tal foi também constatado por Kim *et al*<sup>8</sup>, que reportaram na sua série 25% de casos libertados após os primeiros 28 dias de tratamento.

A análise dos OCTs revelou uma expectável diminuição da espessura foveal média da amostra ao final da 1ª semana, à custa dos casos de libertação da tracção vítreo-macular. Nos restantes casos, não foram observadas diferenças significativas. Não foram observadas alterações na elipsóide após o tratamento, contrastando com outros relatos, onde este sinal observável ao OCT ocorreu em 26-41%<sup>6,7</sup> dos casos. Observámos apenas um caso de agravamento de líquido subretiniano num olho que obteve



**Fig. 3 |** Caso 7 - A – pré-injecção, membrana epirretiniana incipiente e TVM (579 µm); B – Aquisição em face com medição da área aderente (0.20mm<sup>2</sup>); C – Libertação da tracção às 72h após tratamento.

libertação da TVM *versus* a taxa reportada por outros autores de 29.4-50%<sup>6,7,9</sup>. A análise *en face* das tracções vitreo-maculares já havia sido realizada por Forte *et al*<sup>11</sup>, todavia sem quantificação da área total de aderência e potencial correlação clínica propostas neste artigo. De facto, para além da diferença em tamanho da TVM dos 4 doentes que obtiveram libertação da tracção face aos que não obtiveram (397µm para 491µm), a diferença é duplicada ao ser considerada a área estimada pelos autores (0.12mm<sup>2</sup> *versus* 0.25mm<sup>2</sup>).

Alguns casos clínicos merecem uma análise detalhada pela sua particularidade. O caso 5 (Tabela 2 e figura 2), é o de uma doente fáquica de 69 anos, com uma TVM de tamanho reduzido e, no nosso entender, de bom prognóstico. No entanto, apesar dos OCTs seriados precocemente revelarem alterações, a libertação foi apenas conseguida ao fim de 56 dias, passando a visão de 0.4 para 0.00 LogMAR. No entanto, os autores não podem assegurar que a libertação seja consequência directa do efeito inicial da ocriplamina nestes casos prolongados ou resultantes da evolução natural descolamento do vítreo. O caso 7 (tabela 2 e figura 3) trata-se da única doente com membrana epirretiniana no nosso estudo. Apesar disso, foi obtida uma libertação às 72 horas, com melhoria da acuidade visual de 0.50 para 0.20 LogMAR em 1 semana. O caso 9 é do único buraco macular do nosso estudo (Tabela 2 e figura 4). Ainda que possa ser considerado um sucesso na libertação da tracção vitreo-macular, o buraco macular não encerrou após 2 meses de seguimento. De facto, ao final da 1ª semana constatou-se um alargamento das suas dimensões e um decréscimo da acuidade 0.4 para 0.5 LogMAR, com maior edema intraretiniano ao 1º mês. Tal afectou os valores médios obtidos de acuidade visual no grupo com libertação de TVM, não sendo considerável como um verdadeiro sucesso terapêutico. Optou-se neste caso, pela opção cirúrgica e encerramento com sucesso do BM.

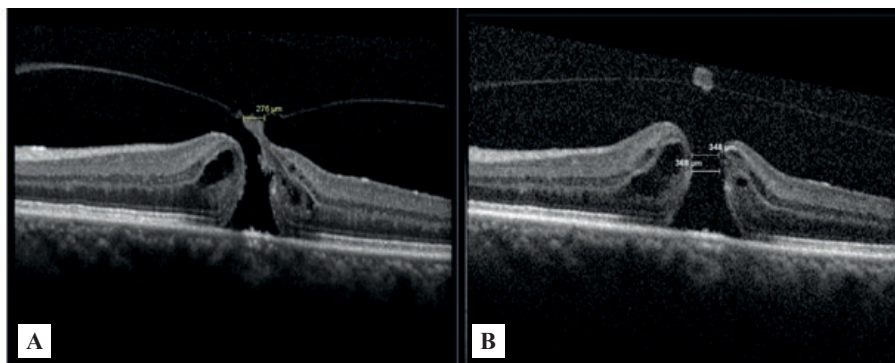
Encontramos algumas limitações no nosso estudo, as quais dificultam a nossa análise de dados. A escolha dos pacientes não foi randomizada, a administração de fármaco não foi duplamente cega e o baixo número de casos dificulta a análise estatística. Dado o reduzido número de doentes seleccionados, também não foi utilizado um grupo de controlo, restringindo este artigo a um relato de experiência de “prática clínica real”. Alguns doentes foram vitrectomizados após o insucesso a curto prazo, restringindo parcialmente a análise de eventuais efeitos da injeção a longo prazo.

## CONCLUSÃO

Da análise crítica realizada aos resultados obtidos, ainda que num reduzido número de doentes, conclui-se quanto à importância dos critérios ideais de selecção na prática clínica da “vida real”. De notar também que, ao contrário do que está descrito no estudo MIVI-TRUST, um dos casos de libertação da TVM apenas foi conseguido bastante depois dos primeiros 28 dias. Assim, é essencial reunir toda a experiência futura com esta nova terapêutica, não só para estabelecer os critérios ideais de selecção e gerir o seu custo-benefício, mas também para conseguir definir o melhor “timing” para a cirurgia vitreo-retiniana nos casos de não resolução. O recurso ao OCT para definir preditores de sucesso, incluindo a aplicação de novos métodos de medição como a área de aderência, demonstram potencial de aplicação nesta área da Oftalmologia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Reese A, Jones I, Cooper W. Vitreomacular traction syndrome confirmed histologically. *Am. J. Ophthalmol.* 1970;69(6):975-7;



**Fig. 4 |** Caso 9 - **A** – pré-injeção, buraco macular de 263 µm e 276µm de TVM; **B** – libertação da tracção na 1ª semana após tratamento, passando o buraco para 348 µm.

2. Duker S, Kaiser P, Binder S, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group Classification of Vitreomacular Adhesion, Traction, and Macular Hole. *Ophthalmology*. 2013;1–9;
3. Johnson M. Posterior vitreous detachment: evolution and complications of its early stages. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(3):371–82;
4. MIVI-TRUST group. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med*. 2012 Ago 16;367(7):606-15;
5. MIVI-TRUST group. Efficacy of Intravitreal Ocriplasmin for Treatment of Vitreomacular Adhesion: Subgroup Analyses from Two Randomized Trials. *Ophthalmology* 2014 Set 17;
6. Singh R, et al. Anatomical and visual outcomes following ocriplasmin treatment for symptomatic vitreomacular traction syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2014 Mar;98(3):356-60;
7. Sharma P, Juhn A, et al. Efficacy of Intravitreal Ocriplasmin on Vitreomacular Traction and Full-Thickness Macular Holes. *Am J Ophthalmol* 2015; 159(5): 861-867;
8. Kim B, Schwartz S, et al. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2013;44:334-343
9. Willekens K, Pinto L, et al. Improved efficacy of ocriplasmin for vitreomacular traction release and transient changes in optic disk morphology. *Retina* 2015; 0:1–9;
10. Bottós J, Elizalde J, Arevalo JF, Rodrigues EB, Maia M. Vitreomacular traction syndrome. *J. Ophthalmic Vis. Res.* 2012; 7(2):148–61;
11. Forte R, et al. Visualization of vitreomacular tractions with en face optical coherence tomography. *Eye* 2007; 21, 1391–1394.

---

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

Trabalho não publicado cedendo os direitos de autor à Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.

#### **CONTACTO**

Pedro Pereira Neves

e-mail: ppnves@gmail.com