






O papel dos antiangiogênicos no tratamento do edema macular diabético: uma revisão da literatura

Otávio Lima dos Reis¹ , Larissa Fouad Ibrahim² , Lucas Assis Costa³ ,
Bruno Cabaleiro Cortizo Freire⁴ , Erika Magalhães Diniz⁵ .

¹ Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais. Belo Horizonte - MG, Brasil.

² Instituto de Olhos Ciências Médicas. Belo Horizonte - MG, Brasil.

³ Instituto de Olhos Ciências Médicas. Belo Horizonte - MG, Brasil.

⁴ Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte - MG, Brasil.

⁵ Instituto de Olhos Ciências Médicas. Belo Horizonte - MG, Brasil.

Autor correspondente: Otávio Lima dos Reis. Email: olreis98@gmail.com

RESUMO

Introdução: O Diabetes Mellitus é uma doença de alta prevalência na população mundial, e uma das principais causas de cegueira adquirida no mundo. Edema macular pode estar presente em qualquer estágio da retinopatia diabética, e é a principal complicação associada à baixa acuidade visual. **Objetivo:** Abordar o histórico e função das drogas antiangiogênicas no tratamento do edema macular diabético. **Métodos:** Revisão narrativa, com busca realizada nas bases de dados PubMed. **Resultados:** Foram incluídos 46 artigos que abordaram o papel dos antiangiogênicos no tratamento do edema macular diabético. **Discussão:** O controle glicêmico é a principal medida de prevenção das complicações do diabetes, com grande impacto na necessidade de futuras intervenções oftalmológicas. Na presença de edema macular diabético, tratamento com injeções de antiangiogênicos é o padrão-ouro, com alta eficácia e segurança. Os principais representantes dessa classe são bevacizumab, ranibizumab e aflibercept. Em olhos com acuidade visual melhor ou igual a 20/40, todos apresentaram resultados semelhantes. brolucizumab e faricimab são novos agentes que têm apresentado resultados promissores. **Conclusão:** Os antiangiogênicos são a primeira linha para tratamento do edema macular diabético, sendo de extrema importância na reabilitação visual.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus. Edema macular diabético. Retinopatia diabética. Antiangiogênicos. Anti-VEGF.

INTRODUÇÃO

Devido à elevada prevalência e possibilidade de complicações multissistêmicas, o Diabetes Mellitus (DM) tem importante influência na morbimortalidade mundial. A retinopatia diabética, principal manifestação ocular associada, constitui uma das principais causas de cegueira adquirida irreversível. De acordo com dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) 2021, 9,1% da população brasileira acima de 18 anos informou ser diabética¹. Entre os pacientes diabéticos, aproximadamente 35% são afetados pela retinopatia², sendo o edema macular diabético (EMD) a principal causa de baixa acuidade visual, e que pode ser observado em qualquer estágio da doença.

Caracterizado pelo vazamento de fluido extracelular da mácula devido a quebra da barreira hematorretiniana, o EMD tem como teoria fisiopatológica proposta o tempo prolongado de hiperglicemia nos capilares retinianos. Este promove uma redução da perfusão da retina interna, e também na tensão de oxigênio, levando a resposta autorregulatória das arteríolas retinianas com dilatação e aumento da pressão hidrostática dos capilares. Este mecanismo resulta em lesão endotelial e resposta favorável à síntese de fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF) e outros fatores de permeabilidade capilar, levando a extravasamento vascular e acúmulo de fluido intrarretiniano na mácula³. Por definição, edema macular consiste em qualquer espessamento retiniano ou exsudato duro dentro da área correspondente a um diâmetro papilar (1500µm), a partir do centro da fóvea. A diminuição da visão central, especialmente para perto, é a principal alteração visual, especialmente quando há acometimento foveal. Além disso, pode apresentar-se com metamorfopsia e/ou micropsia⁴.

Os principais exames complementares para avaliar o EMD são a tomografia de coerência óptica (OCT) e a angiografia com fluoresceína. Quando o fluido se acumula na camada plexiforme externa da retina, geralmente em etapas iniciais, é possível visualizar, na angiografia com fluoresceína, a formação de espaços com aspecto petaloide (edema macular cistoide). Além disso, esse exame permite a visualização de áreas de hipofluorescência, sugerindo edema isquêmico de fibras nervosas, e áreas de hiperfluorescência tardia, resultantes da alteração da permeabilidade vascular, com consequente extravasamento lipídico na mácula⁴.

O OCT, por sua vez, é o exame mais sensível para o diagnóstico do EMD, permitindo identificar padrões de espessamento retiniano, tais como espessamento isolado das camadas externas da retina, a formação de espaços cistoides e presença de líquido sub-retiniano⁴. Além disso, esse exame também pode ser utilizado para avaliar a resposta terapêutica do edema macular.

Em 1985, muito antes do surgimento dos antiangiogênicos, o estudo ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) avaliou a efetividade da fotocoagulação a laser na progressão da retinopatia diabética, demonstrando redução de 50% do risco de perda visual moderada em pacientes com edema macular clinicamente significativo⁵. Nos 20 seguintes, o laser focal macular era o padrão ouro para o tratamento do edema macular diabético, até o surgimento da terapia farmacológica que revolucionaria o tratamento do edema macular diabético.

A primeira droga anti-VEGF usada no tratamento do EMD foi o pegaptanib, um inibidor seletivo da ação de VEGF165³. No primeiro ano após comercialização observaram-se resultados insatisfatórios e inconsistentes, com perda de acuidade visual e persistência do aumento do fluido macular ao longo do tempo, sendo portanto retirada de circulação e não mais utilizada nos dias atuais⁶.

Atualmente, as principais drogas utilizadas para o tratamento do edema diabético são bevacizumab, ranibizumab e aflibercept. A comprovação da eficácia intraocular do uso de bevacizumab e ranibizumab foi documentada em ensaios clínicos randomizados de 2010, enquanto o uso de aflibercept demonstrou benefício

em 2014^{7,8}. Atualmente, estes medicamentos anti-VEGF têm se mostrado altamente eficazes e seguros, motivo pelo qual têm sido a primeira linha de tratamento para o EMD³. Mais recentemente, estudos multicêntricos e randomizados de fase 3 mostraram a eficácia do brolucizumab e do faricimab no tratamento do edema diabético.^{9,10}

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada revisão narrativa, com busca de artigos indexados nas bases de dados PubMed, em dezembro de 2022, a partir dos descritores “diabetic macular edema” AND (“anti-VEGF” OR “Ranibizumab” OR “Bevacizumab” OR “Aflibercept”). Após a seleção inicial, foi realizada uma nova busca nas referências bibliográficas dos artigos selecionados. Os critérios de inclusão foram estudos realizados em humanos, disponíveis na íntegra, publicados nos últimos 5 anos, em inglês ou em espanhol. Os critérios de exclusão, por sua vez, consistiram em artigos que abordaram outras formas de tratamento ou nos quais o tratamento do EMD com drogas anti-VEGF não era o foco, e estudos de fase pré-clínica avaliando resposta em modelos animais.

RESULTADOS

Foram encontrados 934 artigos com os termos de busca utilizados. Foram excluídos pelo título os artigos que não abordaram diretamente o tratamento para EMD. Dos artigos restantes, foram excluídos pela leitura do resumo os artigos que não trouxeram informações relevantes sobre o papel terapêutico dos anti-VEGF no EMD. Após a seleção inicial, e consulta das referências bibliográficas dos artigos selecionados, foram encontrados um total de 46 artigos, os quais foram incluídos no presente estudo.

DISCUSSÃO

A fotocoagulação a laser, anteriormente o padrão-ouro para o tratamento da maculopatia diabética, deu lugar à terapia antiangiogênica, com ampla utilização e eficácia. Considerando-se a fisiopatologia multifatorial da retinopatia diabética e curso prolongado, é importante ressaltar que o controle metabólico é também peça chave no seguimento. Em pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 foi observado redução na incidência de edema macular e queda na necessidade de fotocoagulação a laser mediante controle rígido da glicemia^{11,12}. Foi também estimado que o controle glicêmico em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 reduz o risco de evolução para necessidade de fotocoagulação a laser em 10 anos de 78% para 29%¹³. Além disso, hipercolesterolemia é associada a aumento na severidade e risco de exsudatos duros^{14,15}, de modo que pacientes com trigliceridemia e HDL elevados possuem piores resultados na acuidade visual posteriormente a fotocoagulação a laser quando comparado a pacientes não dislipidêmicos mediante estudo prospectivo¹⁶. A estabilização dos índices de hemoglobina glicada, colesterolemia, trigliceridemia e controle pressórico podem gerar resultados mensuráveis na espessura macular dentro de apenas 6 semanas, sendo de vital importância aliar o controle das patologias de base, em especial o diabetes, ao tratamento para o EMD¹⁷.

- FATOR DE CRESCIMENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF)

As características morfológicas associadas à Retinopatia Diabética (RD) incluem apoptose das células endoteliais vasculares e pericitos, espessamento das membranas basais, oclusão capilar e quebra da barreira hemato-retiniana¹⁸. O comprometimento da integridade desta estrutura promove a perda de proteínas junccionais, indução de canais transendoteliais, aumento do transporte vesicular, marginação de glóbulos brancos e alteração induzida pela vasodilatação do equilíbrio de Starling. Todas as

alterações supracitadas estão associadas a concentrações elevadas de VEGF^{19,20}.

A síntese de VEGF é produzida em maior escala devido a hipóxia tecidual^{21,22}, mediadores pró-inflamatórios²³ e fatores de crescimento²⁴. As concentrações aquosas de VEGF em indivíduos diabéticos são 5 vezes maiores que as do grupo controle da mesma idade²⁵, e são 3 vezes maiores quando encontrada no plasma²⁶, estando correlacionadas diretamente com a gravidade da retinopatia. Assim, drogas anti-VEGF têm sido estudadas e utilizadas como padrão-ouro no tratamento de EMD, por sua efetividade, eficácia e segurança²⁷.

- DROGAS ANTI-VEGF

Atualmente consideradas a primeira escolha no tratamento de EMD, as drogas anti-VEGF são amplamente utilizadas por meio de injeção intravítrea. Os principais representantes dessa classe são os anticorpos anti-VEGF (Bevacizumab), fragmentos de anticorpos anti-VEGF (Ranibizumab) e as proteínas de fusão (Aflibercept)²⁸. Vale ressaltar que todas essas drogas atuam na isoforma VEGF-A, porém as proteínas de fusão também se ligam na isoforma VEGF-B e no fator de crescimento placentário^{3,29}. O bevacizumab permanece sem aprovação explícita pela ANVISA para retinopatia diabética³⁰, o que faz do seu uso off-label para tal finalidade. Há diversos estudos que comprovam a eficácia do uso para EMD, que demonstrou superioridade na redução da espessura da retina quando comparado à terapia com laser³¹.

A necessidade de múltiplas aplicações, devido ao curso crônico da doença, e dificuldades na adesão ao tratamento são responsáveis pela diminuição da efetividade prática dos antiangiogênicos. Há estudos indicando que a refratariedade com persistência do edema ocorre em até 25% dos casos, mesmo com terapia crônica³². Apesar disso, a melhora da acuidade visual de pacientes com EMD crônico mostrou-se similar a aqueles com completa resolução do edema³³.

A aplicação das medicações anti-VEGF pode levar a aumento temporário na pressão intraocular (PIO), no entanto, inferior ao uso de corticoterapia intravítrea^{34,35}. Nos achados de estudo comparando o uso de Bevacizumab e corticosteroide (triancinolona), o grupo que recebeu Bevacizumab teve uma PIO significativamente inferior e incidência muito menor de hipertensão intraocular quando comparado ao que recebeu triancinolona apenas ou a terapia combinada com os dois fármacos³⁴.

Nos principais ensaios clínicos, não houve diferença significativa dos resultados terapêuticos entre bevacizumab, ranibizumab e aflibercept para o edema macular diabético com acuidade visual melhor ou igual a 20/40 durante um a dois anos de acompanhamento³⁵. Devido ao melhor custo-benefício, muitas vezes se opta pelo uso off-label inicial de bevacizumab no tratamento. Os custos, em dólares, aproximados em 2019 para as drogas anti-VEGF eram de \$1230 por dose de ranibizumab (0,3mg), \$1850 por dose de aflibercept e menos de \$50 por dose de bevacizumab quando compostos para uso intravítreo³⁶.

O aflibercept, por sua vez, surgiu posteriormente como droga promissora devido ao seu amplo mecanismo de ação, e afinidade por VEGF-A, VEGF-B e fator de crescimento placentário³⁷. Essa propriedade potencializa o tratamento por necessitar uma menor frequência de injeções para obter um resultado satisfatório. Em ensaio clínico randomizado comparando tratamento mensal com aflibercept 2.0mg, bevacizumab 1.25mg e ranibizumab 0.3mg, para olhos com acuidade visual igual ou inferior a 20/50 houve resultado significativamente superior na melhora da acuidade visual no grupo que recebeu aflibercept, comparado aos grupos bevacizumab e ranibizumab, no primeiro ano de acompanhamento³⁵. Essa diferença se modifica durante dois anos de acompanhamento, no qual não foi observada superioridade do aflibercept em relação ao ranibizumab³⁵.

O brolocizumab, que vem sendo recentemente incorporado como opção terapêutica no tratamento anti-VEGF para EMD, é

um fragmento de anticorpo variável de cadeia única humanizado (scFv), a menor subunidade funcional de um anticorpo aprovado para uso intravítreo³⁸. Os resultados visuais parecem não ser inferiores aos atuais anti-VEGF, e permitem intervalos prolongados de tratamento. Entretanto, os estudos pivotais demonstraram maior risco de eventos inflamatórios intraoculares, vasculite retiniana e oclusão vascular da retina³⁹.

Mais recentemente, em 2022, foi aprovado pelo FDA para uso no edema macular diabético e DMRI exsudativa o faricimab. Trata-se de um inibidor do VEGF-A e angiopoietina-2 (Ang-2), com os fragmentos moleculares Fab modificados para ligação independente a ambos receptores. Em adição ao bloqueio do VEGF-A, o efeito anti Ang-2 contribui para o aumento da estabilidade vascular e dessensibilização dos vasos à ação do VEGF-A⁴⁰.

ESTUDOS CLÍNICOS RELEVANTES

Em 2009, o estudo READ⁴¹ estabeleceu a comparação entre ranibizumab, laser focal (grid) ou combinação de ambos para o tratamento do edema macular diabético. Entre os três grupos, o primeiro recebeu 0.5mg de ranibizumab na linha de base (*baseline*) e nos meses 1,3 e 5. No segundo, foi realizada fotocoagulação (grid) no *baseline* e no terceiro mês, se necessário. O terceiro grupo, por sua vez, foi submetido a uma combinação de ranibizumab 0.5mg e laser focal na linha de base e no terceiro mês. O desfecho analisado era mudança da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) ao final de seis meses em comparação ao *baseline*.

No sexto mês, o ganho médio de acuidade visual em relação ao *baseline* teve variação significativa no primeiro grupo, que recebeu apenas ranibizumab (+7,24 letras, contra -0.43 letras no segundo grupo e +3.80 no terceiro grupo). Dentre os pacientes que completaram os seis meses de seguimento, melhora de 3 ou mais linhas de acuidade visual ocorreu em 22% dos participantes no grupo ranibizumab, contra 0% no grupo laser focal e 8% dentre os que realizaram ranibizumab associado a grid macular, demonstrando melhor desfecho em termos de acuidade visual no protocolo com ranibizumab em relação ao tratamento com laser focal.

O Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCRnet)⁴², através do protocolo I, publicado em 2010, permitiu a comparação entre quatro grupos randomizados para o tratamento do EMD: o grupo que recebeu injeção simulada (placebo) e laser imediato; injeção de 0.5mg de ranibizumab e laser imediato; injeção de 0.5mg de ranibizumab e laser tardio (após 24 semanas); ou triancinolona 4mg e laser imediato. Foi avaliada após 12 meses de tratamento a variação de melhor acuidade visual corrigida em cada grupo em relação ao *baseline*. O ganho de letras ao final deste período foi de +3, +9, +9 e +4, respectivamente. Porém, em pacientes previamente pseudofácicos no grupo 4, o ganho de letras foi de +8, aproximando-se dos grupos ranibizumab. Em 2012, foi publicada a análise desta amostra após 3 anos de seguimento, avaliando-se apenas os pacientes que receberam ranibizumab, observando-se ganho de +7 e +10 letras nos grupos 2 e 3, respectivamente⁴². Os dados relativos aos 5 anos de seguimento destes pacientes, divulgados em 2015, demonstraram que 62% dos pacientes do grupo 2 e 52% dos pacientes do grupo 3 receberam zero injeções no último ano, evidenciando a possibilidade de manutenção sustentada da acuidade visual após anos de tratamento⁴³.

O estudo RESTORE, responsável pela aprovação do uso do ranibizumab em 2011 para tratamento do edema diabético, estabeleceu a comparação entre três grupos, avaliando como desfecho a melhor acuidade visual corrigida após 12 meses e a segurança das injeções⁴⁴. Os grupos foram randomizados em: ranibizumab 0.5 mg monoterapia, ranibizumab 0.5 associada a fotocoagulação ou somente fotocoagulação. O ganho de acuidade visual em letras, após o 12º mês, foi respectivamente de 6.8, 6.4 e 0.9 para cada grupo e a proporção de pacientes que ganharam 3 ou mais linhas de acuidade visual neste mesmo período foi de 53%,

44,9% e 23,6%. Também foi avaliada neste estudo a redução da espessura macular ao fim dos 12 meses de tratamento, a qual foi de 118,7µm, 123,3µm e 61,3µm, do primeiro ao terceiro grupo. Na extensão de três anos do estudo⁴⁵, os participantes puderam receber tratamento individualizado com ranibizumab conforme evolução da melhor acuidade visual corrigida e progressão do edema. Fotocoagulação a laser durante o seguimento era permitida conforme as guidelines do estudo ETDRS. O ganho de acuidade visual em letras até o mês 36, desde o baseline foi de 8,0, 6,7 e 6,0 nos grupos 1, 2 e 3, demonstrando que os pacientes que haviam recebido apenas laser inicialmente obtiveram melhora significativa da visão após tratamento com ranibizumab, e a proporção de pacientes que atingiram visão maior ou igual a 20/40 ao fim do terceiro ano foi de 42,2%, 28,9% e 17,6%, respectivamente em cada grupo.

Nos estudos pivotais RISE e RIDE³², estudos de fase 3 idênticos publicados em 2012, houve randomização em: 0,3mg de ranibizumab, 0,5mg de ranibizumab e placebo (injeção simulada). Foram incluídos no estudo pacientes com acuidade visual entre 20/40 e 20/320, com espessura macular central maior ou igual a 275 micra. Pacientes diabéticos não controlados (hemoglobina glicada >12%), hipertensos descontrolados, com histórico de acidente vascular cerebral ou infarto agudo do miocárdio há menos de 3 meses, com histórico de panfotocoagulação antes de 3 meses da seleção, ou injeções intravítreas e cirurgia vitreoretinianas prévias foram excluídos. Comparando-se os grupos, após 24 meses, foi observado que em 44,8% dos pacientes que receberam doses mensais de ranibizumab 0,5% e 39,2% dos pacientes que receberam ranibizumab 0,3mg apresentaram ganho igual ou superior a 15 letras em comparação ao grupo placebo, no estudo RISE, comparativamente a 33,6%, 45,7% e 12,3% no estudo RIDE. A proporção de pacientes que obtiveram melhor visão corrigida igual ou superior a 20/40 foi de 60%, 63,2% e 37,8% nos grupos ranibizumab 0,3mg, 0,5mg e injeções simuladas, respectivamente, no estudo RISE. No estudo RIDE esta proporção foi de 54,4%, 62,2% e 34,6% entre os grupos. Após os resultados destes estudos, o uso de ranibizumab na dose de 0,3mg foi aprovada para uso nos EUA em 2012.

De modo semelhante, foram realizados os estudos VIVID e VISTA⁸ em 2014, que avaliaram o uso de aflibercept para o tratamento do EMD. A diferença para os estudos RISE e RIDE foi que o grupo controle nestes estudos foi a fotocoagulação a laser. Dividiu-se a amostra em grupos de injeção de aflibercept 2mg a cada 4 semanas (2q4) e injeção de aflibercept 2mg a cada 8 semanas (2q8), após 5 injeções mensais consecutivas. No estudo VISTA, o ganho de acuidade visual em letras na semana 52 foi de +12,5, +10,7 e +0,2 para os grupos 2q4, 2q8 e laser respectivamente, e de +10,5, +10,7 e +1,2 no estudo VIVID. A proporção de pacientes com ganho de 15 ou mais letras de acuidade visual foi, no estudo VISTA, de 41,6%, 31,1% e 7,8% nos respectivos grupos e de 32,4%, 33,3% e 9,1%.

O protocolo V⁴⁶, publicado em 2019, teve como objetivo avaliar em pacientes com EMD e boa acuidade visual (melhor ou igual a 20/25) a proporção de pacientes com perda de pelo menos uma linha de visão após 24 meses de seguimento. A amostra foi randomizada em 3 grupos: intervenção ativa de aflibercept 2mg, grupo laser e grupo observação. Caso houvesse diminuição da melhor acuidade visual corrigida de 5 a 9 letras em duas visitas consecutivas, poderia ser utilizado o aflibercept nos outros dois grupos. Como resultado, ao final de 24 meses, a perda de 1 linha ou mais ocorreu em 16%, 17% e 19% entre os grupos aflibercept, laser e observação. A mudança média em letras entre os 3 grupos foi de +0,9 letras, +0,1 letras e -0,4 letras nos respectivos grupos, e foi necessário iniciar terapia antiangiogênica em 25% e 34% dos pacientes nos grupos laser e observação, respectivamente.

A eficácia do brolocizumab, em comparação ao aflibercept, foi avaliada nos estudos pivotais KESTREL e KITE⁸, publicados em 2022. Os participantes do estudo foram randomizados em

1:1:1 brolocizumab 3mg, brolocizumab 6mg e aflibercept 2mg no estudo KESTREL e 1:1 brolocizumab 6mg e aflibercept 2mg no estudo KITE. Os grupos submetidos ao tratamento com brolocizumab receberam 5 doses de carregamento a cada 6 semanas, seguido por uma dose a cada 12 semanas, com ajuste opcional a intervalos de 8 semanas caso houvesse atividade do edema. O grupo de tratamento com aflibercept recebeu 5 doses a cada 4 semanas, seguido por intervalos de 8 semanas. Foi avaliado a melhor acuidade visual em relação ao baseline na semana 52, proporção de pacientes que mantiveram a dose a cada 12 semanas, mudança na severidade da retinopatia, melhora anatômica e segurança. Em 52 semanas, o brolocizumab 6mg teve não inferioridade ao aflibercept em termos de ganho de acuidade visual (KESTREL: +9,2 letras contra +10,5 no grupo aflibercept e KITE: +10,6 letras contra +9,4 no grupo aflibercept). Quanto à espessura foveal central medida no OCT, não foram observadas diferenças significativas no KESTREL, porém no KITE, a redução média de espessura em relação ao baseline na semana 52 foi de -164µm no grupo aflibercept, em contraste a -197µm no grupo brolocizumab 6mg. A persistência de fluido sub ou intra-retiniano também foi significativamente menor nos grupos de tratamento com brolocizumab. Ao final de 52 semanas, no estudo KESTREL, 59,5%, 60,3% e 73,3% dos pacientes mantiveram fluido sugerindo atividade do edema nos grupos brolocizumab 3mg, brolocizumab 6mg e aflibercept 2mg, enquanto no estudo KITE esta proporção foi de 54,2% e 72,9% nos respectivos grupos brolocizumab 6mg e aflibercept 2mg.

Os estudos idênticos YOSEMITE e RHINE¹⁰, estudos de fase III com publicação em 2022, avaliaram pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e 2 com EMD em 3 grupos de tratamento: faricimab 6,0mg a cada 8 semanas com dose fixa após tratamento com 6 doses intravítreas em intervalos de 4 semanas, faricimab 6,0 mg em regime de tratamento individualizado até intervalos de 16 semanas após 4 doses com intervalos de 4 semanas, ou aflibercept 2,0mg a cada 8 semanas após 5 doses iniciais em intervalos de 4 semanas. Respectivamente, foram avaliados 940 e 951 pacientes em cada estudo multicêntrico que demonstrou não inferioridade em termos de ganho de letras de acuidade visual na tabela ETDRS, após um ano, com o faricimab a cada 8 semanas (YOSEMITE média de 10,7 letras contra 10,9 no grupo aflibercept e RHINE média de 11,8 contra 10,3 no grupo aflibercept) e faricimab com tratamento individualizado estendido até 16 semanas (YOSEMITE média de 11,6 letras contra 10,9 no grupo aflibercept e RHINE média de 10,8 contra 10,3 no grupo aflibercept). Dessa forma, demonstrou-se que ganhos robustos e resultados anatômicos favoráveis com o faricimab foram possíveis no estudo com dose ajustável até a cada 16 semanas, havendo potencial de extensão da durabilidade do tratamento para pacientes com EMD.

CONCLUSÃO

Com base nos estudos apresentados, observa-se a relevância dos antiangiogênicos como uma revolução no tratamento do edema macular diabético. Destaca-se o bevacizumab por seu baixo custo em relação aos demais, com resultados terapêuticos relevantes. Seu uso ainda é off-label para essa finalidade, mas diversos estudos têm comprovado a eficácia e segurança. O aflibercept e o ranibizumab são, até o presente momento, as drogas com aprovação das agências reguladoras mundiais, mais utilizadas para o tratamento do edema macular diabético, mostrando-se eficazes na maior parte dos casos. Drogas mais recentes como faricimab e brolocizumab também apresentam-se como possibilidades no tratamento, com resultados satisfatórios nos estudos clínicos pivotais, destacando-se a possibilidade de maior intervalo entre as aplicações com o faricimab, fato este que ainda necessita de estudos *post hoc* para ser estabelecido.

Apesar da segurança e eficácia destas drogas, há possibilidade de refratariedade e estagnação da acuidade visual mesmo após longos ciclos de tratamento. A necessidade de acompanhamento crônico

com múltiplas visitas e aplicações comumente compromete a adesão do paciente e, por conseguinte, a efetividade do tratamento. Assim, permanece como um grande desafio a adesão ao tratamento a longo prazo e, para este fim, drogas que possibilitem maior intervalo entre as aplicações, poderão ser de grande valia no arsenal terapêutico. Finalmente, mas não de menor importância, faz-se fundamental ressaltar que no nosso meio, especialmente no Sistema Único de Saúde (SUS), a droga utilizada é predominantemente o bevacizumab, por seu menor custo em um sistema de recursos financeiros escassos. Assim, seriam de grande valia estudos que comparassem a eficácia e a segurança destas diferentes drogas na nossa população, até mesmo para auxiliar políticas de saúde pública mais racionais.

REFERÊNCIAS

1. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico, VIGITEL 2021. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022.
2. Koç İ, Kadayıfçılar S, Eldem B. Real-World Results of Intravitreal Ranibizumab, Bevacizumab, or Triamcinolone for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica*. 2018;239(2-3):85-93.
3. Browning DJ, Stewart MW, Lee C. Diabetic macular edema: Evidence-based management. *Indian J Ophthalmol*. 2018 Dec;66(12):1736-1750.
4. Motta MM dos S, Coblentz J, Melo LGN de. Aspectos atuais no diagnóstico do edema macular diabético. *Rev brasoftalmol*. 2009Jan;68(1):59-63.
5. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985 Dec;103(12):1796-806.
6. Kiire CA, Morjaria R, Rudenko A, Fantato A, Smith L, Smith A, *et al*. Intravitreal pegaptanib for the treatment of ischemic diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2015 Dec 11;9:2305-11.
7. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton RD, Esposti SD, *et al*. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol*. 2012 Aug;130(8):972-9.
8. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E, *et al*. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2015 Oct;122(10):2044-52.
9. Brown DM, Emanuelli A, Bandello F, Barranco JJE, Figueira J, Souied E, *et al*. KESTREL and KITE: 52-Week Results From Two Phase III Pivotal Trials of Brolucizumab for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2022 Jun;238:157-172.
10. Wykoff CC, Abreu F, Adamis AP, Basu K, Eichenbaum DA, Haskova Z, *et al*. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *Lancet*. 2022 Feb 19;399(10326):741-755.
11. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology*. 1995; 102(4): 647-661.
12. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*. 1998; 116(7): 874-886.
13. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998, 317(7160): 703-713.
14. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology*. 1991 Aug;98(8):1261-5.
15. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, *et al*. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol*. 1996 Sep;114(9):1079-84.
16. Kremser BG, Falk M, Kieselbach GF. Influence of serum lipid fractions on the course of diabetic macular edema after photocoagulation. *Ophthalmologica*. 1995;209(2):60-3.
17. Singh R, Abhiramamurthy V, Gupta V, Gupta A, Bhansali A. Effect of multifactorial intervention on diabetic macular edema. *Diabetes Care*. 2006 Feb;29(2):463-4.
18. Stewart MW. Anti-VEGF therapy for diabetic macular edema. *Curr Diab Rep*. 2014 Aug;14(8):510.
19. Nagy JA, Benjamin L, Zeng H, Dvorak AM, Dvorak HF. Vascular permeability, vascular hyperpermeability and angiogenesis. *Angiogenesis*. 2008;11(2):109-19.
20. Ku DD, Zaleski JK, Liu S, Brock TA. Vascular endothelial growth factor induces EDRF-dependent relaxation in coronary arteries. *Am J Physiol*. 1993 Aug;265(2 Pt 2):H586-92.
21. Dor Y, Porat R, Keshet E. Vascular endothelial growth factor and vascular adjustments to perturbations in oxygen homeostasis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001 Jun;280(6):C1367-74.
22. Pierce EA, Avery RL, Foley ED, Aiello LP, Smith LE. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Jan 31;92(3):905-9.
23. Ben-Av P, Crofford LJ, Wilder RL, Hla T. Induction of vascular endothelial growth factor expression in synovial fibroblasts by prostaglandin E and interleukin-1: a potential mechanism for inflammatory angiogenesis. *FEBS Lett*. 1995 Sep 18;372(1):83-7.
24. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J*. 1999 Jan;13(1):9-22.
25. Funk M, Schmidinger G, Maar N, Bolz M, Benesch T, Zlabinger GJ, *et al*. Angiogenic and inflammatory markers in the intraocular fluid of eyes with diabetic macular edema and influence of therapy with bevacizumab. *Retina*. 2010 Oct;30(9):1412-9.
26. Noma H, Minamoto A, Funatsu H, Tsukamoto H, Nakano K, Yamashita H, *et al*. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Mar;244(3):309-15.

27. Ndisang JF, Rastogi S, Vannacci A. Immune and inflammatory processes in obesity, insulin resistance, diabetes, and related cardiometabolic complications. *J Immunol Res*. 2014;2014:579560.
28. Andrade GC, Dias JRO, Maia A, Farah ME, Meyer CH, Rodrigues EB. INTRAVITREAL INJECTIONS OF ZIV-AFLIBERCEPT FOR DIABETIC MACULAR EDEMA: A Pilot Study. *Retina*. 2016 Sep;36(9):1640-5.
29. Dias JRO, Badaró E, Novais EA, Colicchio D, Chiarantin GMD, Matioli MM, *et al*. Preclinical investigations of intravitreal ziv-aflibercept. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2014 Nov-Dec;45(6):577-84.
30. Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. BEVACIZUMABE. PROGRAMA DE APOIO AO DESENVOLVIMENTO INSTITUCIONAL DO SUS. Conselho nacional de Justiça. 2019.
31. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, *et al*. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1078-1086.e2.
32. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, *et al*. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012 Apr;119(4):789-801.
33. Bressler NM, Beaulieu WT, Glassman AR, Blinder KJ, Bressler SB, Jampol LM, *et al*. Persistent Macular Thickening Following Intravitreal Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Central-Involved Diabetic Macular Edema With Vision Impairment: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018 Mar 1;136(3):257-269.
34. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, *et al*. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1064-1077.e35.
35. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, *et al*. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016 Jun;123(6):1351-9.
36. Ehlers JP, Yeh S, Maguire MG, Smith JR, Mruthyunjaya P, Jain N, *et al*. Intravitreal Pharmacotherapies for Diabetic Macular Edema: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2022 Jan;129(1):88-99.
37. Santhakumaran S, Salimi A, Brunetti VC, Galic J. Efficacy and Safety of Aflibercept Therapy for Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Curr Ophthalmol*. 2022 Jul 26;34(2):133-147.
38. Kuo BL, Singh RP. Brolucizumab for the treatment of diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol*. 2022 May 1;33(3):167-173.
39. Awh CC, Davis EC, Thomas MK, Thomas AS. SHORT-TERM OUTCOMES AFTER INTERIM TREATMENT WITH BROLUCIZUMAB: A Retrospective Case Series of a Single Center Experience. *Retina*. 2022 May 1;42(5):899-905.
40. Sharma A, Kumar N, Kuppermann BD, Bandello F, Loewenstein A. Faricimab: expanding horizon beyond VEGF. *Eye (Lond)*. 2020;34(5):802-804.
41. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, *et al*. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2009 Nov;116(11):2175-81.e1.
42. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Elman MJ, Qin H, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, *et al*. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2012 Nov;119(11):2312-8.
43. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, Browning D, Flaxel CJ, Glassman AR, *et al*. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2015 Feb;122(2):375-81.
44. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, *et al*. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):615-25.
45. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, Schlingemann RO, Lanzetta P, Massin P, *et al*. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014 May;121(5):1045-53.
46. Baker CW, Glassman AR, Beaulieu WT, Antoszyk NA, Browning DJ, Chalam KV, *et al*. Effect of Initial Management With Aflibercept vs Laser Photocoagulation vs Observation on Vision Loss Among Patients With Diabetic Macular Edema Involving the Center of the Macula and Good Visual Acuity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(19):1880-1894.