

Ranibizumabe VS Ranibizumabe + fotocoagulação a laser no tratamento de edema macular secundário à oclusão de ramo da veia central da retina

Bruno Penna Faria¹ , Bruno César Madeira Malta¹ , Jordano Brandão Marigo¹ ,
Vitor Pereira Amorim¹ , Gustavo Carlos Heringer¹ .

¹ Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

Autor Correspondente:
Bruno Penna Faria E-mail:
brunopfaria01@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A oclusão de ramo da veia central da retina (ORVCR) é uma alteração que pode ocorrer devido à degeneração na parede do vaso, compressão da veia retiniana e alterações hematológicas diversas. Tal oclusão pode levar ao edema macular de retina e à perda visual severa, sendo o tratamento com injeções intravítreas e fotocoagulação a laser duas das principais alternativas terapêuticas disponíveis. Dentre as opções terapêuticas existentes, as injeções intravítreas de Ranibizumabe - um anticorpo monoclonal anti-VEGF que previne a ligação de VEGF nos seus receptores de tipos 1 e 2 - podem ser utilizadas em regime de monoterapia ou associadas à fotocoagulação a laser. **OBJETIVOS:** Comparar a monoterapia com injeções intravítreas de Ranibizumabe à terapia conjunta de fotocoagulação a laser e injeções de Ranibizumabe no tratamento do edema de mácula secundário à oclusão de ramo da veia central da retina. **METODOLOGIA DE BUSCA:** Foi realizada busca por artigos com data de publicação entre 2017 e 2022, de maneira independente por dois autores, nas bases de dados Pubmed e Scielo, utilizando os descritores “Laser Coagulation”, “Retinal Branch Vein Occlusion”, “Macular Edema” e “Ranibizumab” em português e inglês de acordo com a base de dados DeCS/MeSH. Foi realizada revisão bibliográfica com os critérios de inclusão: (1) ser um estudo original, (2) abordar o uso de Ranibizumab e fotocoagulação a laser no tratamento de edema macular secundário à ORVCR. **RESULTADOS:** Verificou-se melhora significativa na acuidade visual com correção nos grupos que utilizaram a monoterapia com injeções intravítreas de Ranibizumabe, sendo que nos 5 artigos originais analisados, esta melhora foi estatisticamente significante, com valores-p menores que 5%. Percebeu-se também uma melhora significativa na acuidade visual com correção dos grupos que utilizaram a terapia conjunta de injeções intravítreas e terapia de fotocoagulação a laser, entretanto, tais resultados não se mostraram significativamente superiores à monoterapia com Ranibizumabe em nenhum dos estudos analisados. Em relação à redução no número de injeções de Ranibizumabe necessárias, houve discrepância entre os resultados. Dois dos estudos analisados demonstraram uma redução significativa no número de injeções necessárias quando associadas à fotocoagulação a laser, enquanto outros dois estudos demonstraram que não houve diferença no número de injeções necessárias entre os grupos. **CONCLUSÃO:** As injeções intravítreas de Ranibizumabe se mostraram efetivas no tratamento de edema macular secundário à ORVCR, tanto em monoterapia quanto em associação à fotocoagulação a laser. Além disso, a associação ao laser não se mostrou superior à monoterapia na melhora da acuidade visual em longo prazo, aumentando, porém, os riscos de complicação. Destaca-se, também, que não houve consenso entre os estudos acerca da necessidade de um número maior de injeções no grupo submetido à monoterapia com Ranibizumabe quando comparado ao grupo submetido à terapia com Ranibizumabe e fotocoagulação. Por fim, são necessários mais ensaios clínicos randomizados - com maiores amostrais - acerca do tema, para elucidar a relação entre a necessidade de mais doses de Ranibizumabe na monoterapia quando comparada à associação com fotocoagulação, visto que o custo de injeções consecutivas pode ser proibitivo para muitos pacientes.

Palavras-chave: Ranibizumabe. Fotocoagulação. Oclusão de ramo da veia central da retina. Edema macular.

INTRODUÇÃO

A oclusão de veia retiniana é a segunda causa mais comum de doença vascular da retina, ficando atrás somente da retinopatia diabética.^{1,2} Dentre as possíveis apresentações de oclusão de veia retiniana, a oclusão de ramo da veia central da retina (ORVCR) é uma alteração que pode ocorrer devido à degeneração na parede do vaso, compressão da veia retiniana e alterações hematológicas diversas.⁵

Na ORVCR, a oclusão ocorre normalmente em uma interseção arteriovenosa, onde alterações ateroscleróticas em uma artéria retiniana levam à compressão da veia adjacente e, conseqüentemente, contribuem para a estase sanguínea, trombose e, em última instância, oclusão.² Após a oclusão do ramo, diversas complicações - como o edema de mácula, neovascularização retiniana, hemorragia vítrea e descolamento de retina - podem ocorrer.¹ Dentre as complicações citadas, o edema de mácula, área da retina onde se concentra um grande número de fotorreceptores, cursa com perda visual severa, sendo o tratamento com injeções intravítreas e fotocoagulação a laser duas das principais alternativas terapêuticas disponíveis.¹

A fotocoagulação a laser foi por muito tempo o tratamento padrão ouro no edema macular secundário à ORVCR. Ela consiste na utilização do laser com o objetivo de diminuir o edema através de diversos mecanismos. Um destes mecanismos é a formação de uma barreira mecânica constituída de tecido cicatricial que impede a progressão do edema para a fóvea.¹ Outro mecanismo pelo qual a utilização de laser diminui o edema macular é a destruição de parte do leito capilar retiniano, reduzindo o influxo de sangue arterial e permitindo a drenagem para leitos capilares adjacentes intactos.¹ Entretanto, com a introdução de novas modalidades de tratamento, se torna necessária a compreensão destes novos métodos e das possibilidades de associação terapêutica.

Em 2004, a utilização de agentes anti-VEGF na medicina começou a avançar após a aprovação do uso de Bevacizumabe para tratamento de câncer de cólon pelo FDA, nos Estados Unidos da América.^{3,4} A aprovação do uso destes medicamentos na oftalmologia também teve início neste ano, quando o FDA aprovou o uso de Pegaptanibe na Degeneração macular relacionada à idade (DMRI).^{3,4} Entretanto, a aprovação pelo FDA para o uso de Ranibizumabe em doenças oftalmológicas ocorreu apenas em 2006, quando o medicamento teve seu uso aprovado no tratamento da DMRI.^{3,4} Atualmente, agentes anti-VEGF são utilizados no tratamento de DMRI, oclusão de veia retiniana (OVR) e retinopatia diabética (RD).

O Ranibizumabe é um anticorpo monoclonal anti-VEGF que previne a ligação do VEGF nos seus receptores de tipo 1 e 2.⁵ Foi desenvolvido inicialmente com o objetivo de ter uma molécula menor quando comparada à molécula de Bevacizumabe, obtendo, teoricamente, uma melhor penetração na coroide e um menor risco de obstrução da malha trabecular.^{3,4} Entretanto, as hipóteses de que o Bevacizumabe não teria uma boa penetração na coroide e poderia obstruir a malha trabecular foram eventualmente provadas falsas.^{3,4} Atualmente o Ranibizumabe é utilizado no tratamento de diversas patologias oculares e pode ser utilizado em regime de monoterapia ou associado à fotocoagulação a laser.⁵

OBJETIVOS

Os objetivos do presente trabalho são: comparar a monoterapia com injeções intravítreas de Ranibizumabe à terapia conjunta de fotocoagulação a laser e injeções de Ranibizumabe no tratamento do edema de mácula secundário à oclusão de ramo da veia central da retina. A eficácia do tratamento será avaliada por meio da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) cujos resultados foram sintetizados em uma tabela.

METODOLOGIA DE BUSCA

Foi realizada busca por artigos com data de publicação entre 2017 e 2022, de maneira independente por dois autores, nas bases de dados Pubmed e Scielo, utilizando os descritores “Laser Coagulation”, “Retinal Branch Vein Occlusion”, “Macular Edema” e “Ranibizumab” em português e inglês de acordo com a base de dados DeCS/MeSH. Foi realizada revisão bibliográfica com os critérios de inclusão: (1) ser um estudo original, (2) abordar o uso de Ranibizumabe e fotocoagulação a laser no tratamento de edema macular secundário à ORVCR. ; e com os critérios de exclusão: (1) ser um estudo escrito em línguas que não inglês e português (2) abordar o uso de Ranibizumabe e fotocoagulação a laser em outras etiologias de edema macular. A busca foi realizada com os seguintes comandos: “Laser Coagulation AND Retinal Branch Vein Occlusion AND Macular Edema AND Ranibizumab” e “Oclusão de ramo venoso retiniano AND Fotocoagulação a Laser AND Ranibizumabe AND Edema Macular”. Ademais, outros artigos foram utilizados para referencial teórico.

RESULTADOS

Após aplicação da metodologia de busca, foram encontrados 5 artigos originais para compor a revisão bibliográfica.⁵⁻⁹ Apesar de utilizarem protocolos de tratamento com ligeiras diferenças, o tratamento de edema macular secundário à ORVCR com injeções intravítreas de Ranibizumabe se mostrou efetivo, tanto em monoterapia quanto em associação à fotocoagulação a laser em todos os estudos analisados.

No trabalho realizado por Cao, Cui e Biskup (2019), os pacientes do grupo da monoterapia com injeções intravítreas de Ranibizumabe (IVR) receberam apenas uma dose de Ranibizumabe no início do período de acompanhamento, enquanto o grupo da terapia associada de Ranibizumabe intravítreo e fotocoagulação a laser (IVR + L) recebeu uma dose de Ranibizumabe e uma sessão de laser 7 dias depois.⁵

No estudo de Goel *et al* (2019), tanto o grupo IVR quanto IVR + L receberam 3 doses de Ranibizumabe com intervalos de 1 mês entre as doses, sendo que após as 3 primeiras injeções, o retratamento com Ranibizumabe seguiu de maneira pro re nata, com os critérios sendo MAVC < 20/40 ou espessura subfoveal central > 300µm. Os pacientes do grupo IVR + L foram submetidos a uma única sessão de fotocoagulação a laser 7 dias após a primeira injeção de Ranibizumabe. Ademais, esses pacientes receberam consideravelmente menos injeções de Ranibizumabe (4,06 ± 0,99) quando comparados ao grupo IVR submetido à monoterapia (5,76 ± 1,3) (p < 0,001).⁶

Em Kumar *et al* (2019), o número de doses de Ranibizumabe para cada grupo foi pré-definido. O grupo IVR recebeu 3 doses de Ranibizumabe, com um intervalo de 4 semanas entre cada dose. Já o grupo IVR + L foi submetido a apenas uma dose de Ranibizumabe seguida por fotocoagulação a laser no 7º dia do estudo, estando elegível para retratamento com laser após 4 meses, com base nos mesmos critérios utilizados no artigo de Goel *et al*.⁷

O estudo dirigido por Song *et al* (2020) se baseou em um esquema pro re nata, duplo cego, em que a escolha por retratamento foi baseada em mudanças na MAVC e pela espessura central da retina (CRT). Pacientes com perdas acima de 5 letras na tabela do Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética (ETDRS) ou com aumento de CRT superior a 100µm foram tratados a cada 4 semanas. Ambos os grupos em estudo receberam, no mínimo, três injeções de Ranibizumabe, sendo que os pacientes do grupo IVR + L foram submetidos à fotocoagulação 7 dias após a terceira injeção de Ranibizumabe. Dentro dos 12 meses de estudo, apesar de não haver diferença estatisticamente significativa neste sentido (p = 0,0756), observou-se uma tendência de maior necessidade de injeções intravítreas para o grupo IVR + L (mediana 6 e IQR 3 - 7), quando comparado ao grupo IVR (mediana 4 IQR 3 - 6).⁸

No artigo de Tadayoni *et al* (2017), os pacientes de ambos os grupos receberam doses mensais de Ranibizumabe até a MAVC se

manter estável por 3 meses consecutivos. Após este período, os pacientes foram submetidos a um regime pro re nata individualizado onde o retratamento com Ranibizumabe era controlado por critérios de estabilidade. No grupo IVR + L, a fotocoagulação era administrada assim que os pesquisadores percebiam a presença de edema macular, com um intervalo mínimo de 4 meses entre as sessões.⁹ A dose de Ranibizumabe por injeção intravítrea permaneceu a mesma (0,5 mg) em todos os artigos.⁵⁻⁹

Em quatro dos estudos, a medida utilizada para quantificar a melhora da MAVC foi a média do ganho de letras na tabela ETDRS.⁶⁻⁹ Já no artigo redigido por Cao, Cui e Biskup (2019), a diferença de MAVC foi avaliada na escala logMAR.⁵

Verificou-se melhora significativa da acuidade visual com correção nos grupos que utilizaram a monoterapia com injeções intravítreas de Ranibizumabe, sendo que nos 5 artigos originais analisados, esta melhora foi estatisticamente significativa, com valores-p menores que 5%.⁵⁻⁹ Os valores obtidos por cada estudo estão disponíveis na tabela 1.

Autores	n	Melhora da AV Corrigida IVR	Melhora da AV Corrigida IVR + L	Diferença entre os tratamentos	Tempo de seguimento
KUMAR <i>et al</i>; 2019	60	18.00 ± 8.51 (p < 0.05)	10.00 ± 10.26 (p < 0.05)	p < 0.05	6 meses
		3M = 0.43 ± 0.25 (p = 0.01)	3M = 0.4 ± 0.36 (p < 0.01)	3M (p = 0.84)	
CAO; CUI BISKUP, 2019	40	6M = 0.50 ± 0.27 (p = 0.05)	6M = 0.45 ± 0.40 (p = 0.01)	6M (p = 0.71)	12 meses
		12M = 0.54 ± 0.30 (p = 0.11)	12M = 0.51 ± 0.39 (p = 0.01)	12M (p = 0.84)	
SONG <i>et al</i>; 2020	64	17,9 ± 9,0 (p < 0.001)	18,1 ± 9,9 (p < 0.001)	p = 0.5226	12 meses
GOEL <i>et al</i>; 2019	33	25.7 ± 8.2 (p < 0.001)	23.38 ± 7.6 (p < 0.001)	p = 0.93	9 meses
TADAYONI <i>et al</i>; 2017	363	15.0 ± 10.86 (p < 0.05)	15.4 ± 10.76 (p < 0.05)	p > 0.05	24 meses

Tabela 1: comparação da MAVC após tratamento dos grupos IVR e IVR + L nos estudos analisados.

Percebeu-se também uma melhora significativa na acuidade visual com correção dos grupos que utilizaram a terapia conjunta de injeções intravítreas e fotocoagulação a laser, entretanto, tais resultados não se mostraram significativamente superiores à monoterapia com Ranibizumabe em nenhum dos estudos analisados.⁵⁻⁹ Em Kumar *et al* (2019), os resultados obtidos pelo grupo IVR se mostraram superiores aos obtidos pelo grupo IVR + L (p<0.05), entretanto, neste artigo, os autores alocaram 3 doses de Ranibizumabe para os pacientes do grupo da monoterapia e apenas uma dose para os pacientes do grupo da associação terapêutica.⁷

Em Cao, Cui e Biskup (2019), estudo no qual os pacientes receberam apenas uma dose de Ranibizumabe intravítrea, na primeira semana do estudo, foi percebida que a melhora da MAVC não foi estatisticamente significativa no 6º e 12º mês de acompanhamento (p= 0.05 e p= 0.11, respectivamente) no grupo IVR.⁵ Entretanto, no mesmo período, a melhora da MAVC se mostrou estatisticamente significativa no grupo IVR + L, obtendo valores p= 0.01 em ambos os meses.⁵

Em relação à redução no número de injeções de Ranibizumabe necessárias, houve discrepância entre os resultados. Dois dos estudos analisados demonstraram uma redução significativa no número de injeções necessárias quando associadas à fotocoagulação a laser,^{6,7} sendo que em Kumar *et al* (2019), essa diferença pode ser atribuída à metodologia, visto que o grupo IVR recebeu 3 doses no início do período de acompanhamento, enquanto o grupo IVR + L recebeu apenas uma dose de Ranibizumabe e uma sessão de laser, inicialmente.⁷ Em

outros dois estudos foi demonstrado que não houve diferença estatisticamente relevante no número de injeções necessárias entre os grupos.^{8,9} Já em Cao, Cui e Biskup (2019), não houve diferença alguma no número de doses, visto que tanto o grupo IVR quanto o grupo IVR + L receberam apenas uma dose de Ranibizumabe intravítreo.⁵

CONCLUSÃO

As injeções intravítreas de Ranibizumabe se mostraram efetivas no tratamento de edema macular secundário à ORVCR, tanto em monoterapia quanto em associação à fotocoagulação a laser. Além disso, a associação ao laser não se mostrou superior à monoterapia na melhora da acuidade visual em longo prazo⁵⁻⁹, aumentando, porém, os riscos de complicação.⁵ Destaca-se, também, que não houve consenso entre os estudos acerca da necessidade de um número maior de injeções no grupo submetido à monoterapia com Ranibizumabe quando comparado ao grupo submetido à terapia com Ranibizumabe e fotocoagulação. Por fim, são necessários mais ensaios clínicos randomizados - com maiores amostrais - acerca do tema, para elucidar a relação entre a necessidade de mais doses de Ranibizumabe na monoterapia quando comparada à associação com fotocoagulação, visto que o custo de injeções consecutivas pode ser proibitivo para muitos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Chatziralli IP, Jaulim A, Peponis VG, Mitropoulos PG, Moschos MM. Branch retinal vein occlusion: treatment modalities: an update of the literature. *Semin Ophthalmol*. 2014 Mar;29(2):85-107.
2. Wong TY, Scott IU. Clinical practice. Retinal-vein occlusion. *N Engl J Med*. 2010 Nov 25;363(22):2135-44.
3. Kim LA, D'Amore PA. A brief history of anti-VEGF for the treatment of ocular angiogenesis. *Am J Pathol*. 2012 Aug 1;181(2):376-9.
4. Whitescarver TD, Hobbs SD, Wade CI, Winegar JW, Colyer MH, Reddy AK, *et al*. A history of anti-VEGF inhibitors in the ophthalmic literature: a bibliographic review. *J Vitreoretin Dis*. 2020;5(4):304-12.
5. Cao W, Cui H, Biskup E. Combination of grid laser photocoagulation and a single Intravitreal Ranibizumab as an efficient and cost-effective treatment option for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Rejuvenation Res*. 2019 Aug;22(4):335-41.
6. Goel S, Kumar A, Ravani RD, Chandra P, Chandra M, Kumar V. Comparison of ranibizumab alone versus ranibizumab with targeted retinal laser for branch retinal vein occlusion with macular edema. *Indian J Ophthalmol*. 2019 Jul;67(7):1105-1108.
7. Kumar P, Sharma YR, Chandra P, Azad R, Meshram GG. Comparison of the safety and efficacy of intravitreal ranibizumab with or without laser photocoagulation versus dexamethasone intravitreal implant with or without laser photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Folia Med (Plovdiv)*. 2019 Jun 1;61(2):240-8.
8. Song S, Yu X, Zhang P, Gu X, Dai H. Combination of ranibizumab with macular laser for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: one-year results from a randomized controlled double-blind trial. *BMC ophthalmology*. 2020;20(1):241.
9. Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F, Gerding H, Gekkieva M, Barnes E, *et al*. Sustained benefits of ranibizumab with or without laser in branch retinal vein occlusion: 24-month results of the BRIGHTER study. *Ophthalmology*. 2017 Dec;124(12):1778-87.