MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E
INSUMOS ESTRATÉGICOS

PORTARIA CONJUNTA Nº 04, de 04 de MARÇO de 2022.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Degeneração Macular Relacionada à Idade (forma neovascular).

A SECRETÁRIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e a SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre a Degeneração Macular Relacionada à Idade (forma neovascular) no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação Nº 689/2021 e o Relatório de Recomendação nº 693 – Dezembro de 2021 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Degeneração Macular Relacionada à Idade (forma neovascular).

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da degeneração macular relacionada à idade (forma neovascular), critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais (eventos adversos) relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da forma neovascular da degeneração macular relacionada à idade.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme suas competências e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 18, de 02 de julho de 2018, publicada no Diário Oficial da União nº 221, de 19 de novembro de 2018, seção 1, página 173.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MAÍRA BATISTA BOTELHO

SANDRA DE CASTRO BARROS

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE (FORMA NEOVASCULAR)

1. INTRODUÇÃO

A Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) é uma doença degenerativa e progressiva que acomete a área central da retina (mácula), levando frequentemente a comprometimento da visão central. Pode ser classificada como seca, responsável pela maior parte dos casos (85%-90%), ou exsudativa, também denominada neovascular ou úmida (10%-15%)[1,2]. Na DMRI seca, ocorre a formação de drusas e alterações no epitélio pigmentar da retina (EPR), podendo evoluir para um estágio final denominado atrofia geográfica. Na DMRI exsudativa, ocorre a formação de membrana neovascular (MNV), sendo responsável por 90% dos casos de cegueira (acuidade visual - AV igual ou inferior a 20/200)[1,2]. O aumento da permeabilidade do complexo neovascular causa extravasamento do conteúdo do plasma para diferentes camadas da retina, gerando dano às células neurais e formação de cicatriz sub-retiniana[1,2].

A DMRI é a principal causa de cegueira irreversível em indivíduos com mais de 50 anos nos países desenvolvidos[3]. Estudos internacionais apontam para incidência e prevalência crescentes após essa faixa etária, com cerca de 30% da população com mais de 75 anos apresentando algum estágio dessa doença[3]. No Brasil, um estudo encontrou prevalência de 23%-30% em pacientes com mais de 55 anos em um hospital de referência de Pernambuco[4]. Outro estudo[5] verificou prevalência de 31,5% em pacientes com mais de 80 anos em Veranópolis, no Rio Grande do Sul, e outro[6], ao estudar imigrantes e descendentes de japoneses em Londrina, no Paraná, registrou uma frequência total de 13% em pacientes com mais de 60 anos, sendo 1,3% com doença neovascular. Em meta-análise[7], com base em dados de outros países, sugere-se uma prevalência de DMRI no Brasil de 2,2% na faixa etária de 70-79 anos e de até 10,3% em indivíduos com 80 ou mais anos.

O principal fator de risco para a DMRI é o aumento da idade. Etnia caucasiana, aterosclerose e tabagismo, assim como certos polimorfismos genéticos, também estão associados[2]. Entretanto, entre todos esses fatores, apenas o tabagismo é um fator modificável, e sua interrupção reduz o risco de doença[1,2]. A fisiopatologia da DMRI ainda não está completamente esclarecida, mas acredita-se que estresse oxidativo, alterações na circulação da coroide, degeneração da membrana de Bruch e inflamação crônica predisponham o indivíduo para a perda da homeostase local. O desbalanço entre fatores pró-inflamatórios e fatores angiogênicos leva à formação de drusas, a alterações do EPR e ao desenvolvimento de membrana neovascular[1,2]. O principal mediador envolvido na fisiopatogenia dessa doença é o fator de crescimento do endotélio vascular A (*vascular endothelial growth factor A* – VEGF-A)[1,2].

O diagnóstico pode ser feito pela biomicroscopia do segmento posterior, mas exames complementares como a retinografia fluorescente (RF) e a tomografia de coerência óptica (TCO) são importantes para confirmar, classificar e monitorar a doença. Atualmente, somente a DMRI exsudativa apresenta tratamento com potencial melhora da visão[1,2]. O tratamento está baseado na aplicação de fármacos na cavidade vítrea que bloqueiam a atividade do VEGF-A, inibindo a permeabilidade vascular e a angiogênese[1,2]. A ação dos fármacos dura em torno de 4-6 semanas, estabilizando a AV e, em cerca de 1/3 dos casos, melhorando-a[8]. Os resultados já podem ser observados nos primeiros 30 dias, mas na maioria dos casos são necessárias aplicações contínuas por longo tempo para que haja controle da doença[1].

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da forma neovascular da degeneração macular relacionada à idade. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 2**.

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- H35.3 Degeneração da mácula e do polo posterior

3. DIAGNÓSTICO

3.1. Diagnóstico Clínico

O diagnóstico clínico é feito por meio de exame oftalmológico completo e, principalmente, por biomicroscopia do segmento posterior. Os achados de alterações maculares incluem drusas, alterações pigmentares do EPR, hemorragia e exsudatos duros intra- ou sub-retinianos, descolamento seroso da retina, descolamento do EPR, lesões fibróticas e atrofia geográfica. Os principais sintomas são a piora da visão central e a metamorfopsia[1,2].

Diversas são as classificações encontradas na literatura, mas aqui será apresentada a do estudo AREDS (*Age-Related Eye Disease Study*)[9] e simplificada pelo consenso da Academia Americana de Oftalmologia[2]:

a) Sem DMRI (AREDS categoria 1): caracterizada por nenhuma ou poucas drusas pequenas (tamanho inferior a 63 micra de diâmetro);

b) DMRI leve (AREDS categoria 2): caracterizada por combinação de múltiplas drusas pequenas, poucas intermediárias (63-124 micra de diâmetro) ou anormalidades do EPR;

c) DMRI intermediária (AREDS categoria 3): caracterizada por drusas intermediárias extensas, pelo menos 1 drusa grande (igual ou superior a 125 micra de diâmetro) ou atrofia geográfica não envolvendo o centro da fóvea;

d) DMRI avançada (AREDS categoria 4): caracterizada por pelo menos uma das condições abaixo (sem outras causas):

- Atrofia geográfica do EPR e coriocapilar envolvendo o centro da fóvea;
- DMRI exsudativa (maculopatia neovascular), definida como neovascularização de coroide, descolamento seroso ou hemorrágico da retina neurossensorial ou do EPR, exsudatos lipídicos (fenômeno secundário de extravasamento vascular de qualquer fonte), proliferação fibrovascular sub-retiniana ou sub-EPR e cicatriz disciforme.

Em suma, pode-se classificar a DMRI como seca (drusas e alterações do EPR) ou exsudativa (maculopatia neovascular) e estagiar progressivamente o dano gerado desde leve até avançado.

3.2. Complementação Diagnóstica

A retinografia fluorescente (RF) ou angiografia fluoresceínica e TCO são os exames complementares preconizados para avaliação do paciente com DMRI exsudativa. Além de serem importantes na confirmação do diagnóstico, podem localizar anatomicamente a lesão neovascular, servindo de base para uma melhor escolha e monitorização do tratamento[1,2].

Angiografia fluoresceínica

A angiografia fluoresceínica consiste na aplicação de corante (fluoresceína) por via intravenosa, seguida de documentação fotográfica do fundo ocular e da sua vascularização com filtros especiais após estimulação luminosa. Na DMRI exsudativa, o

extravasamento do corante pode ser observado na região macular em formações neovasculares localizadas, contribuindo, assim, para avaliar e classificar os diferentes subtipos de membranas neovasculares, a seguir descritos[1,2]:

a) Quanto à localização

- Extrafoveais: o complexo vascular encontra-se a mais de 200 micrômetros do centro da zona avascular foveal (ZAF).
- Justafoveais: o complexo vascular está localizado entre 1-200 micrômetros do centro da ZAF.
- Subfoveais: complexo vascular envolve o centro da ZAF.

b) Quanto à forma

- Clássica: o complexo vascular é visível nas fases iniciais do angiograma com crescente hiperfluorescência local por extravasamento do corante.
- Oculta: o complexo vascular não é visível nas fases iniciais com hiperfluorescência focal, apresentando características de extravasamento (*leakage*) ou represamento (*pooling*) de fonte indeterminada, sendo caracterizado como descolamento fibrovascular do epitélio pigmentar ou extravasamento tardio de fonte indeterminada.

c) Quanto à composição

- Predominantemente clássica: mais de 50% da lesão é composta de membrana neovascular clássica.
- Minimamente clássica: a área total é composta de 1%-50% de membrana neovascular clássica.
- Oculta: a lesão é composta apenas de membrana neovascular oculta.

Tomografia de Coerência Óptica – TCO

A TCO é um exame não invasivo que utiliza as propriedades da interferometria para análise de diferentes estruturas do globo ocular. Por meio da reflexão da luz por parte da parede ocular, uma câmera capta as imagens, e um *software* as analisa, gerando cortes ópticos de alta resolução[1,2,10]. Esse exame, além de avaliar a anatomia da região macular e identificar a presença de líquido intra- e sub-retiniano, permite quantificar o aumento da espessura retiniana (edema macular) e monitorar o tratamento. Na DMRI exsudativa, pode haver diferentes padrões, a seguir descritos[1,2]:

a) Membrana neovascular oculta (MNV tipo 1): A membrana neovascular (MNV) localiza-se abaixo do EPR. Na TCO, há evidência de descolamento do EPR, irregularidade do complexo fotorreceptor-membrana limitante externa geralmente associada a variável acúmulo de fluido sub ou intrarretiniano.

b) Membrana neovascular clássica (MNV tipo 2): A MNV clássica localiza-se abaixo da retina. Na TCO, observa-se a lesão fusiforme com alta reflexão abaixo da retina, acompanhada de exsudação secundária, representada por áreas de fluido intra e sub-retiniano (sem reflectividade).

c) Descolamento do epitélio pigmentar da retina (DEP): Normalmente é acompanhado de membranas ocultas e é representado por elevações contínuas e côncavas do EPR (banda externa hiper-refletida). Pode estar preenchido por material seroso (sem reflectividade – DEP seroso), por fibrose, hemorragias e exsudatos (áreas e pontos irregulares de média e alta reflectividade – DEP fibrovascular), ou por material amorfo uniforme (alta reflectividade – DEP drusenoide).

d) Ruptura do EPR: Observa-se elevação da linha representativa do EPR-Bruch que se encontra mais espessada e irregular, muitas vezes incontínua e associada a um DEP significativo.

e) RAP (*retinal angiomatous proliferation* – MNV tipo 3): É uma variação da neovascularização caracterizada por neovascularização intra-retiniana que pode progredir para anastomoses coroido-retinianas, associada à hemorragia intrarretiniana com ou sem DEP seroso. Na TCO, observam-se complexo intrarretiniano hiper-reflectivo, aumento cístico da espessura retiniana e, nas fases iniciais, pouco fluido sub-retiniano. Pode-se observar também pequena erosão ou elevação do EPR no local.

f) Neovascularização polipoidal: É um subtipo da membrana neovascular tipo 1 com características clínicas e história natural distintas, geralmente associado ao espectro de paquicoroide.

g) Cicatriz disciforme: Há complexo hiper-reflectivo na retina externa ou sub-retiniano. Caso haja ainda atividade da membrana neovascular, pode-se observar acúmulo de líquido intra ou sub-retiniano.

A maioria dos estudos utiliza dados da TCO para a indicação de tratamento, sendo o principal deles o aumento da espessura (superior a 250 micrômetros) associado à presença de líquido intra ou sub-retiniano[1,2,10].

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo para tratamento com injeções intravítreas os pacientes com DMRI exsudativa que tenham mais de 60 anos, com melhor AV corrigida igual ou superior a 20/400 e igual ou inferior a 20/30, que apresentam lesão neovascular sub ou justafoveal confirmada por angiografia fluoresceínica ou TCO, com os seguintes achados:

a) à angiografia fluoresceínica: formação neovascular clássica ou oculta;

b) à TCO: lesão hiper-reflectiva sub-retiniana associada a líquido sub ou intrarretiniano, ou descolamento do EPR (DEP) associado a líquido sub ou intrarretiniano sem outra causa aparente além de membrana neovascular oculta, ou lesão tipo RAP associada a líquido sub ou intrarretiniano ou DEP.

Pacientes com membranas extrafoveais devem ser tratados conforme o protocolo de tratamento por fotocoagulação (ver o sub-item 6.1 e o **Apêndice 1**).

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo de tratamento com antiangiogênicos pacientes com DMRI que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação absoluta ao uso dos respectivos medicamentos ou procedimentos preconizados neste Protocolo, e os pacientes que apresentarem membrana neovascular com cicatriz disciforme envolvendo a área foveal que impossibilite melhora significativa da acuidade visual, ou AV inferior a 20/400 ou superior a 20/30.

Tais critérios foram estabelecidos por não haver estudos que tenham avaliado alguns desses achados ou por haver evidência de resposta insuficiente ao tratamento.

6. TRATAMENTO

A conduta para DMRI exsudativa baseava-se em terapêuticas destrutivas (fotocoagulação a laser e terapia fotodinâmica), gerando sequelas de maior ou menor grau ao tecido neurossensorial, raramente com melhora da visão. No início da década passada, surgiram os primeiros estudos com fármacos que modificaram a terapêutica dessa doença[1,2].

6.1. Tratamento não medicamentoso

Fotocoagulação a laser

A fotocoagulação a laser é um procedimento em que se irradia a retina com luz de comprimento de onda específico (laser de espectro da luz verde – 532 nm, habitualmente), luz essa que é absorvida pelo EPR, gerando calor e consequente coagulação dos tecidos adjacentes[1,2,11]. Com isso, há destruição do complexo neovascular e formação de cicatriz reacional. Indicada para pacientes com membranas extrafoveais bem delimitadas, foi praticamente abandonada para o tratamento de membranas justa e subfoveais por gerar cicatriz com dano permanente na camada de fotorreceptores. Entretanto, na era pré-antiangiogênicos e pré-terapia fotodinâmica, utilizava-se esse tratamento, pois o estudo *Macular Photocoagulation Study* (MPS) mostrou benefício para o grupo que foi submetido à fotocoagulação das membranas subfoveais quando comparado com o grupo de pacientes sem

tratamento[11]. Contudo, 80% dos casos submetidos à fotocoagulação evoluíram com AV inferior a 20/200[11]. Pacientes com membranas extrafoveais bem delimitadas que foram tratados com fotocoagulação obtiveram benefício persistente ao longo de 5 anos quando comparados com os sem tratamento (46% e 64% progrediram para perda visual grave, respectivamente)[11,12].

O tratamento por fotocoagulação de membranas extrafoveais secundárias à DMRI encontra-se especificado no **Apêndice 1.**

Terapia fotodinâmica

A terapia fotodinâmica (*photodynamic therapy* - PDT) consiste na injeção intravenosa de fármaco fotossensível (verteporfirina) combinada com irradiação de laser (689 nm) de baixa intensidade. O objetivo é danificar o tecido neovascular por uma reação fotoquímica entre o fármaco e a luz, resultando em dano ao endotélio vascular e trombose venosa. Assim, diferentemente do laser térmico, procura-se fazer um tratamento seletivo da membrana neovascular, poupando o tecido neurossensorial[1,2]. Dois grandes estudos, denominados TAP[13] e VIP[14], demonstraram redução de perda visual no grupo tratado de lesões subfoveais quando comparado ao grupo placebo. Os benefícios foram mais evidentes em membranas predominantemente clássicas e em membranas ocultas com até 4 diâmetros de disco óptico. Entretanto, poucos pacientes apresentaram melhora ou manutenção da visão, evoluindo na maioria das vezes para cicatriz ou atrofia foveal. Antes do surgimento dos fármacos antiangiogênicos, a terapia fotodinâmica era o tratamento de escolha para lesões subfoveais[2,9], mas não está preconizada neste Protocolo.

6.2. Tratamento medicamentoso

Pegaptanibe sódico

O pegaptanibe sódico, um aptâmero seletivo que inibe a atividade da isoforma 165 do VEGF-A, foi o primeiro fármaco intravítreo aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento de todos os subtipos de membranas neovasculares[15]. No estudo VISION[16], pacientes do grupo tratamento (70%) perderam menos de 15 letras na AV quando comparados com os do grupo controle (55%). Apesar dos achados promissores, esse fármaco caiu em desuso em razão dos melhores resultados alcançados com outros anti-VEGF-A não seletivos para a isoforma 165: ranibizumabe e bevacizumabe[1,2]. Por esse motivo, o pegaptanibe não está indicado neste Protocolo.

Ranibizumabe

O ranibizumabe, fármaco de uso intravítreo, consiste de fração de anticorpo que inibe a ação de todas as isoformas do VEGF-A[1,2,15]. Foi o primeiro tratamento a demonstrar não só estabilização da visão como melhora da AV em cerca de 30% dos casos[17]. Dois grandes estudos, MARINA[17] e ANCHOR[18], apresentaram resultados consistentes com aplicações mensais por 24 meses de seguimento. Em virtude de seu alto custo, foram estudados diferentes protocolos de aplicação (protocolo *Pro Re Nata*, também chamado de *as needed*, e protocolo Tratar e Estender) com resultados um pouco inferiores na maioria dos trabalhos.

O ensaio clínico CATT[19] comparou, de maneira unicega, os fármacos antiangiogênicos então mais utilizados – bevacizumabe e ranibizumabe – no tratamento da membrana neovascular secundária à DMRI. Foram randomizados 1.208 pacientes em 44 centros dos Estados Unidos, entre fevereiro de 2008 e dezembro de 2009, em quatro braços: 0,5 mg de ranibizumabe mensal, 0,5 mg de ranibizumabe em esquema *Pro Re Nata*, 1,25 mg de bevacizumabe mensal e 1,25 mg de bevacizumabe em esquema *Pro Re Nata*. Os pacientes deveriam ter 50 anos ou mais, DMRI neovascular ativa virgem de tratamento e AV entre 20/25 e 20/320. A definição de neovascularização ativa foi avaliada pela presença de extravasamento do contraste à angiografia ou pela presença de fluido intra, sub-retiniano ou abaixo do EPR à TCO. Os pacientes eram encaminhados para retratamento caso houvesse fluido à TCO ou hemorragia nova/persistente na mácula. O desfecho primário avaliado foi a alteração na média da AV após 12 meses de seguimento. Os resultados demonstraram semelhança entre os grupos, com leve tendência de melhora no esquema de tratamento mensal quando comparado ao *Pro Re Nata* para ambos os fármacos. Houve

ganho médio de 8,5 letras no grupo ranibizumabe mensal, de 6,8 no grupo *Pro Re Nata* de ranibizumabe, de 8,0 no grupo bevacizumabe mensal e de 5,9 no grupo *Pro Re Nata* de bevacizumabe. Também não houve diferença significativa entre os grupos, respectivamente, quanto à manutenção (94%, 95,4%, 94%, 91,5%), ganho de AV (34,2%, 24,9%, 31,3%, 28%) e redução da espessura foveal (-196, -186, -164, -152 micra). A média de aplicações nos esquemas *Pro Re Nata* foi de 6,9 injeções no grupo ranibizumabe *versus* 7,7 injeções no grupo bevacizumabe. No segundo ano de acompanhamento dos pacientes do estudo CATT[20], houve manutenção dos achados de AV e TCO entre os grupos. Os autores concluíram haver eficácia e segurança similares entre os dois fármacos. Os pacientes submetidos a tratamentos mensais demonstraram redução significativa do extravasamento e da área da lesão à angiografia quando comparados com os tratados em esquema *Pro Re Nata*. Apesar das pequenas diferenças nos exames complementares, não houve ganho significativo na AV, ficando os esquemas terapêuticos com médias semelhantes de ganho, de proporção de ganho de letras e de perda de AV. O número total de injeções no período foi de, no máximo, 26, com uma média de 12,6 injeções para ranibizumabe e de 14,1 para bevacizumabe.

Outros estudos avaliaram o ranibizumabe no esquema *Pro Re Nata*, como o estudo PRONTO e o estudo HARBOR. O estudo PRONTO é um estudo clínico, aberto, prospectivo, não controlado que avaliou a eficácia e segurança de ranibizumabe 0,5 mg em pacientes com DMRI neovascular por meio do esquema *Pro Re Nata* guiado pelos resultados da TCO[21,22] . Inicialmente os pacientes receberam três injeções intravítreas mensais consecutivas de ranibizumabe. Após o primeiro ano, o retratamento com ranibizumabe foi realizado em cada visita mensal se algum critério de retratamento fosse preenchido. Os critérios de retratamento compreenderam: perda de acuidade visual de pelo menos 5 letras com presença de fluido na mácula avaliado por exame de TCO, aumento na espessura central da retina de pelo menos 100 µm avaliado por exame de TCO, nova hemorragia macular, nova área de neovascularização coroidal clássica, ou fluído persistente por TCO por pelo menos um mês após a última injeção. No segundo ano, os critérios de retratamento foram alterados para incluir qualquer alteração qualitativa na aparência das imagens de TCO que sugerissem fluido recorrente na mácula. O estudo incluiu uma pequena amostra de participantes e após 2 anos de seguimento os resultados apresentados indicaram melhora significativa na acuidade visual média (ganho de 11,1 letras; p<0,001) e redução significativa na espessura central da retina (212 µm; p< .001). Os participantes receberam uma média de 9,9 injeções intravítreas em 24 meses. Não houve eventos adversos oculares ou sistêmicos atribuíveis à injeção de ranibizumabe[22].

O estudo HARBOR é um ensaio clínico randomizado de fase 3, duplo-cego e com tratamento controlado. Pacientes com DMRI neovascular foram randomizados para receber injeções intravítreas de ranibizumabe 0,5 mg ou 2,0 mg mensalmente ou em esquema *Pro Re Nata* após três doses mensais de carregamento. Em 12 meses de seguimento, os pacientes apresentaram aumento na melhor acuidade visual corrigida com média de 10,1 letras (0,5 mg mensal), 8,2 letras (0,5 mg PRN), 9,2 letras (2,0 mg mensal) e 8,6 letras (2,0 mg PRN). Após 24 meses de seguimento, os pacientes apresentaram aumento na melhor acuidade visual corrigida com média de 9,1 letras (0,5 mg mensal), 7,9 letras (0,5 mg PRN), 8,0 letras (2,0 mg mensal) e 7,6 (2,0 mg PRN). O número médio de injeções de ranibizumabe até o mês 24 foi de 21,4 (0,5 mg mensal), 13,3 (0,5 mg PRN), 21,6 (2,0 mg mensal) e 11,2 (2,0 mg PRN). Pacientes que receberam 0,5 mg no esquema PRN tiveram intervalo médio de tratamento de 9,9 semanas após 3 doses de carga mensais e 93% desses pacientes não precisaram de tratamento mensal. Os perfis de segurança ocular e sistêmica ao longo de 2 anos de seguimento foram semelhantes entre todos os quatro grupos de tratamento[23].

Os resultados de uso do ranibizumabe no esquema Tratar e Estender foram avaliados pelos estudos TREX-AMD e RIVAL. O estudo TREX-AMD é um ensaio clínico randomizado que comparou o uso de ranibizumabe 0,5 mg no esquema fixo (n=20) e no esquema Tratar e Estender (n=40), precedido por 3 doses de carregamento mensais. Uma amostra de 50 pacientes completou o estudo e após 24 meses de seguimento, pacientes tratados com ranibizumabe mensalmente e no esquema Tratar e Estender tiveram uma melhora significativa na melhor acuidade visual corrigida com o ganho de 10,5 e 8,7 letras, respectivamente (p=0,64). Em 24 meses de seguimento, o número médio de injeções administradas foi de 25,5 e 18,6 para o esquema fixo e esquema Tratar e Estender, respectivamente (p<0,001). Entre os pacientes do grupo Tratar e Estender (n=23),

em 24 meses de seguimento, 14 pacientes (47%) estavam em um intervalo de extensão de 8 semanas ou mais, 11 pacientes (37%) estavam em um intervalo de extensão de 11 ou 12 semanas, e o intervalo de extensão médio tolerado foi de 8,5 semanas. De acordo com os autores, a maioria dos pacientes do grupo Tratar e Estender parecem ter um intervalo de extensão máximo consistente[24] .

O estudo RIVAL foi um estudo de fase IV, randomizado, que investigou a diferença no desenvolvimento de atrofia macular ao longo de 24 meses entre pacientes com DMRI neovascular que receberam injeções intravítreas de ranibizumabe 0,5 mg (n=141) e de aflibercepte 2,0 mg (n=137) no esquema Tratar e Estender, após a administração inicial de três injeções mensais. Os pacientes foram avaliados após 24 meses de uso dos fármacos e não houve alteração estatisticamente significativa na área média da atrofia macular entre pacientes que receberam ranibizumabe (+0,36mm; IC95% 0,27 até 0,45mm) e aflibercepte (+0,28; IC95% 0,19 até 0,37), sendo apresentada uma diferença de +0,08 mm entre os tratamentos (IC95% 0,05 até 0,21 mm; p=0,24). O número médio de injeções recebidas por ano foi semelhante entre os dois grupos, sendo 9,6 para ranibizumabe e 9,5 para aflibercepte. A alteração média na melhor acuidade visual corrigida em 24 meses de tratamento também não foi significativa, sendo apresentado +6,6 letras (IC95% 4,7 até 8,5 letras) para o grupo de ranibizumabe e +4,6 letras (IC95% 2,7 até 6,6 letras) para o grupo de aflibercepte com uma diferença entre os tratamentos de 2,0 letras (IC95% 0,7 até 4,6, p=0,15). As taxas de eventos adversos foram semelhantes entre os dois grupos[25].

O ranibizumabe foi incorporado, no âmbito do SUS, para o tratamento de DMRI neovascular em pacientes acima de 60 anos de idade, após avaliação pela Comissão Nacional de Incoporação de Tecnologias no SUS (Conitec), conforme detalhado no seu Relatório de Recomendação nº 608, de abril de 2021[26]. As evidências científicas que fundamentaram a recomendação da Conitec compararam o ranibizumabe com o aflibercepte. Os estudos avaliados indicaram que esses dois medicamentos apresentam eficácia e segurança similares no tratamento da DMRI neovascular. Neste sentido, tanto o ranibizumabe como o aflibercepte estão indicados neste Protocolo para o tratamento de pacientes acima de 60 anos e serão ofertados por meio da assistência oftalmológica no SUS[27].

Bevacizumabe

O bevacizumabe é um anticorpo completo, humanizado, que inibe a ação do VEGF-A, sendo utilizado de forma *off label*, nacional e internacionalmente, por oftalmologistas desde junho de 2005, quando Rosenfeld mostrou seus resultados promissores[1,2,7,15]. Na literatura especializada, encontra-se um grande número de estudos publicados sobre o uso de bevacizumabe intravítreo na DMRI[8,28].

A seguir, são sumarizados os achados dos principais ensaios clínicos randomizados, meta-análises e revisões sistemáticas publicados até o momento. Os primeiros trabalhos que compararam bevacizumabe e PDT, padrão ouro à época, apesar do pequeno número da amostra e do curto período de seguimento, mostraram benefício do bevacizumabe. Os pacientes obtiveram redução média de 100 micrômetros na espessura macular central e ganharam, em média, 10 letras de visão, enquanto com a PDT tiveram redução de 50 micrômetros na espessura e perda de visão[29–31]. Na meta-análise de Andriolo et al.[28], publicada em 2009, o bevacizumabe apresentou número necessário para tratar (NNT) variando de 3-4 quando comparado à PDT em relação à manutenção e melhora da AV.

Subramanian et al.[32], com amostra reduzida e seguimento de 6 meses, demonstraram equivalência entre bevacizumabe e ranibizumabe para o tratamento de membranas subfoveais secundárias à DMRI. Tais achados foram corroborados posteriormente pelo estudo CATT[20], com seguimento de até 2 anos. Resumidamente, os achados nesse estudo de AV (ganho de letras, porcentagem de ganho, estabilização e perda de visão) foram semelhantes entre os grupos que receberam ranibizumabe nos esquemas de aplicação mensal e *Pro Re Nata*. Houve uma tendência, estatisticamente não significativa, de maior redução da espessura foveal à TCO nos pacientes que receberam ranibizumabe. Os resultados mantiveram-se semelhantes no seguimento de 2 anos, confirmando o menor custo direto de tratamento por paciente/ano com o uso de bevacizumabe.

O estudo IVAN[33] também comparou o uso de ranibizumabe e bevacizumabe para tratamento da DMRI exsudativa em pacientes com mais de 50 anos. Foram randomizados 610 participantes em quatro grupos: 1,25 mg de bevacizumabe mensal, 1,25 mg de bevacizumabe em esquema *Pro Re Nata*, 0,5 mg de ranibizumabe mensal e 0,5 mg de ranibizumabe em esquema *Pro Re Nata*. Os pacientes alocados para o esquema de tratamento *Pro Re Nata* receberam uma injeção mensal nos 3 primeiros meses de seguimento. Após, foram reavaliados mensalmente e, se apresentassem critérios de atividade, recebiam novo ciclo de três injeções mensais. Com um ano de seguimento, a diferença entre bevacizumabe e ranibizumabe foi de -1,99 letra em relação à AV (IC95% -4,04 a 0,06). O tratamento mensal contínuo foi equivalente ao tratamento em esquema *Pro Re Nata*. A espessura foveal não diferiu significativamente entre os fármacos, mas foi 9% menor no grupo com tratamento mensal. Após 2 anos de seguimento do estudo IVAN[34], a diferença entre bevacizumabe e ranibizumabe foi de -1,37 letra (IC95% -3,75 a 1,01; p=0,26). Também não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratamento mensal e *Pro Re Nata* em relação à AV. Os autores concluíram que os fármacos possuem eficácia similar, apesar de os resultados serem inconclusivos se avaliados a partir da margem de não inferioridade pré-estabelecida de 3,5 letras.

O estudo GEFAL[34,35] comparou, por meio de um ensaio clínico randomizado e duplo-cego, o uso de ranibizumabe com o de bevacizumabe para o tratamento da DMRI exsudativa em 501 pacientes com AV entre 20/32 e 20/320. Os pacientes foram acompanhados durante um ano, tendo sido realizadas três injeções mensais nos 3 primeiros meses de acompanhamento, seguidas por um esquema conforme a necessidade até o final do acompanhamento. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os fármacos, que apresentaram resultados similares em relação a AV, número de injeções, redução da espessura macular central e eventos adversos.

No estudo MANTA[36], foram randomizados 321 pacientes para receber 0,5 mg de ranibizumabe ou 1,25 mg de bevacizumabe. Após um ano de seguimento, os autores não encontraram diferença entre os fármacos em relação a AV, redução da espessura da TCO e número de eventos adversos. Houve um aumento de 4,9 letras no grupo bevacizumabe e de 4,1 letras no grupo ranibizumabe (p=0,78) às custas de uma média de 6,1 + 2,8 injeções e 5,8 + 2,7 injeções, respectivamente. Os autores concluíram que o uso de bevacizumabe apresenta resultados equivalentes aos de ranibizumabe em relação a AV, espessura retiniana e eventos adversos.

O bevacizumabe é de uso *off label* para o tratamento da DMRI e recebeu, por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 111, de 6 de setembro de 2016, autorização de uso excepcional, de caráter temporário, para o tratamento da DMRI no âmbito do SUS[37], por solicitação da Conitec, com base no Relatório Técnico-Científico do Estudo de custo-efetividade de tratamentos farmacológicos disponíveis para a Degeneração Macular Relacionada à Idade[38] e no Relatório de Recomendação da Conitec nº 119 – Abril de 2015[39]. A autorização de uso excepcional foi válida por três anos, pois, à 2ª Reunião Ordinária Pública da Diretoria Colegiada da Anvisa, realizada em 18 de fevereiro de 2020, foi aprovada a não prorrogação do prazo expresso no artigo 5º da RDC nº 111/2016, sob a alegação de ausência de informações sobre segurança e eficácia da dose fracionada do medicamento[40]. Por isso, o bevacizumabe não está preconizado neste Protocolo.

Aflibercepte

O aflibercepte é uma proteína composta de duas porções do receptor de VEGF (VEGF-R1 e VEGFR-2), fusionadas a uma região constante de IgG1 humana[15]. Tem a capacidade de se ligar a todas as isoformas do VEGF-A, ao VEGF-B e ao PGF (*placenta growth factor*), exercendo, assim, a atividade antiangiogênica e reduzindo a permeabilidade vascular. Obteve aprovação da Anvisa em outubro de 2012 para uso no tratamento da DMRI exsudativa com base nos resultados dos estudos VIEW-1 e VIEW-2[35]. Nesses estudos, analisados em conjunto por Heier et al.[41], cerca de 2.400 pacientes com neovascularizações subfoveal ou justafoveal secundárias à DMRI foram randomizados em quatro grupos: 0,5 mg de ranibizumabe mensal, 0,5 mg de aflibercepte mensal, 2 mg de aflibercepte mensal e 2 mg de aflibercepte mensal por 3 meses e, após, a cada 2 meses. O desfecho primário avaliado foi a não inferioridade dos esquemas de tratamento comparados com ranibizumabe mensal em relação à proporção de manutenção da AV em 52 semanas. Houve pouca perda de seguimento (menos de 12%), e os grupos estavam

bem balanceados pela randomização em relação aos dados de entrada. Cerca de 95% dos pacientes de todos os grupos atingiram o desfecho primário, sem diferenças também em relação a mudança na AV, proporção de ganho de mais de 15 letras, área da lesão neovascular e questionário de qualidade de vida. Achados tomográficos também foram compatíveis entre os grupos, com redução média da espessura foveal de 115-155 micrômetros e ausência de fluido intra ou sub-retiniano em 60%-70% dos casos. No estudo VIEW-2, houve tendência de melhores achados tomográficos nos pacientes que receberam 2 mg de aflibercepte tanto no esquema de aplicação mensal quanto no esquema de aplicação a cada 8 semanas. O número de eventos adversos sistêmicos graves variou de 8,9%-18,8% no grupo ranibizumabe versus 11,7%-16,8% nos grupos que receberam aflibercepte (respectivamente VIEW-2 e VIEW-1). Entre os grupos aflibercepte, não houve evidência de dose resposta para eventos adversos. A incidência de eventos adversos oculares graves ficou abaixo de 2%, com apenas dois casos de endoftalmite no VIEW-1 (um no grupo ranibizumabe e um no grupo 2 mg de aflibercepte mensal). A conclusão do estudo foi que, com esses achados, o aflibercepte apresentou eficácia não inferior ao ranibizumabe mensal e que o esquema de aplicação a cada 8 semanas, após indução mensal por três vezes, poderia ser uma alternativa para a redução de número de injeções, riscos potenciais e custos. Conforme planejado inicialmente, durante o segundo ano de seguimento desses pacientes, os autores modificaram o esquema de tratamento de todos os grupos para o esquema *Pro Re Nata*, mantendo o mínimo de uma injeção por trimestre. Discreta diminuição nos ganhos anatômicos e de AV foi evidenciada com essa troca, mas não houve diferença estatisticamente significativa de AV entre os grupos em uso de aflibercepte e de ranibizumabe. Em análise *post hoc*, os grupos randomizados inicialmente para receber 2 mg de aflibercepte a cada 4 semanas e 2 mg a cada 8 semanas apresentaram, durante o segundo ano de seguimento, redução discreta no número de injeções aplicadas, respectivamente -0,64 e -0,55, em comparação com o grupo do ranibizumabe. Durante os dois anos de seguimento, tanto o ranibizumabe quanto o aflibercepte apresentaram um perfil de segurança favorável, sem diferença na incidência de eventos sistêmicos entre os grupos[35].

O aflibercepte foi incorporado, no âmbito do SUS, para o tratamento de DMRI neovascular em pacientes acima de 60 anos de idade, conforme deliberação da Conitec, consubstanciada no Relatório de Recomendação nº 608, de abril de 2021[26]. As evidências científicas apresentadas neste Relatório indicam que os ranibizumabe e aflibercepte apresentam eficácia e segurança similares no tratamento da DMRI neovascular. Neste sentido, tanto o ranibizumabe como o aflibercepte estão indicados neste Protocolo para o tratamento de pacientes acima de 60 anos, ofertados por meio da assistência oftalmológica no SUS[27].

6.3. Terapias combinadas

Terapia fotodinâmica (*photodynamic therapy* – PDT) associada a antiangiogênicos

Três ensaios clínicos randomizados que compararam o uso de ranibizumabe intravítreo em monoterapia com PDT associado a ranibizumabe em esquema *Pro Re Nata* foram levantados[42–44]. O seu objetivo primário foi comprovar a não inferioridade da terapia combinada (em relação ao ganho de letras) e a redução do número de injeções de ranibizumabe em 1 ano de seguimento. No estudo MONT BLANC[42], o grupo PDT não teve resultado inferior ao grupo ranibizumabe em monoterapia em relação ao ganho de letras, mas também não houve redução significativa no número de injeções. Já no estudo DENALI[43], observou-se redução significativa no número de injeções (5 *versus* 10), mas os resultados de AV foram melhores nos pacientes que receberam apenas o ranibizumabe. Essa diferença pode ser reflexo dos critérios de retratamento mais rigorosos do estudo DENALI, hipótese corroborada pela alta média de injeções em 12 meses (10 *versus* 6,9 do estudo CATT[20], por exemplo). Hatz et al.[44] avaliaram apenas 34 pacientes até o final do estudo, encontrando redução de média de 1,5 injeção de ranibizumabe em 1 ano, sem diferenças de desfecho visual entre os grupos. Entretanto, utilizaram a dose de 0,3 mg de ranibizumabe. Portanto, o uso associado de PDT não trouxe benefício consistente quando comparado com o de ranibizumabe em monoterapia, e não está indicado neste Protocolo.

Corticosteroides intravítreos associados a antiangiogênicos

Apesar de alguns relatos de casos de terapia combinada e resposta positiva após taquifilaxia do anti-VEGF, não há evidência científica, baseada em ensaios clínicos randomizados, de que a combinação de triancinolona e bevacizumabe melhore a eficácia do tratamento da DMRI[45–47]. Em ensaio clínico de Ahmadieh *et al*.[48,49], com pequena amostra de 55 pacientes, apesar de haver resposta mais rápida e menor número de injeções nos pacientes com terapia combinada (1,25 mg de bevacizumabe/2 mg de triancinolona), os achados de AV foram semelhantes aos dos pacientes que receberam apenas bevacizumabe no seguimento de 54 semanas.

Em ensaio clínico randomizado, Kuppermann et al.[50] compararam o efeito adjuvante do implante de dexametasona associado ao ranibizumabe aplicado em esquema *Pro Re Nata* em 243 pacientes. Não houve diferença significativa em relação a AV e espessura macular central na TCO após 6 meses de seguimento. Além disso, mais pacientes do grupo da dexametasona desenvolveram hipertensão ocular. Em relação ao tempo livre de injeções, não houve diferença maior que 3 semanas entre os grupos (NNT: 18; NNH: 10). Portanto, até que evidências científicas consistentes apoiem o benefício do uso de corticosteroide intravítreo (acetato de triancinolona e implante de dexametasona) em separado ou em uso combinado com outras terapias, eles não serão incluídos neste Protocolo.

Radioterapia associada a antiangiogênicos

O ensaio clínico randomizado CABERNET[51], que acompanhou 494 pacientes, comparou ranibizumabe associado a braquiterapia epimacular com ranibizumabe em monoterapia. Os pacientes randomizados para o grupo braquiterapia epimacular foram submetidos a vitrectomia posterior para emissão de radiação sobre o complexo neovascular. Além desse procedimento, os pacientes receberam duas doses mensais de ranibizumabe nos dois primeiros meses de seguimento, seguido de esquema de aplicação *Pro Re Nata*. O grupo randomizado para monoterapia com ranibizumabe recebeu três doses mensais nos três primeiros meses de seguimento, seguido do esquema *Pro Re Nata*, com a aplicação de, pelo menos, uma injeção por trimestre. Após dois anos de seguimento, o grupo do ranibizumabe em monoterapia apresentou resultados superiores em relação à AV em comparação com o grupo da braquiterapia. Por esse motivo, os autores não recomendam o uso rotineiro de braquiterapia epimacular para tratamento da DMRI exsudativa.

Já o ensaio clínico randomizado INTREPID[49] avaliou o tratamento com radioterapia estereotáxica para DMRI exsudativa em 230 pacientes já tratados previamente com terapia antiangiogênica. Os pacientes foram randomizados em três grupos: grupo radioterapia estereotáxica 16 Gy associada ao ranibizumabe em esquema *Pro Re Nata*, grupo radioterapia estereotáxica 24 Gy associada a ranibizumabe em esquema *Pro Re Nata*, e grupo radioterapia simulada que recebeu apenas o ranibizumabe em esquema *Pro Re Nata*. Todos os participantes foram submetidos a tratamento com 0,5 mg de ranibizumabe intravítreo no primeiro dia de seguimento e, entre os dias 1 e 14, receberam radioterapia (16 Gy, 24 Gy ou simulação). Durante todo o ano de seguimento, os pacientes foram avaliados mensalmente, com administração de ranibizumabe quando os critérios de retratamento eram atingidos. Ao final do seguimento, os pacientes dos grupos radioterapia 16 Gy e 24 Gy haviam recebido menos injeções intravítreas em comparação com os do grupo do ranibizumabe isolado (2,64, 2,43 e 3,74, respectivamente). Apesar da significância estatística, tais dados devem ser analisados com cautela visto que os critérios estabelecidos para retratamento no INTREPID são menos rigorosos do que os utilizados em outros *trials*, como o CATT[20]. No segundo ano do estudo, os resultados foram semelhantes, mas surgiram casos de anormalidades vasculares em cerca de 1% dos pacientes que receberam radioterapia, podendo ser um efeito adverso crescente em longo prazo[52]. Portanto, pela ausência de dados consistentes que suportem seu uso, tratamentos combinados de antiangiogênicos com diferentes modalidades de radioterapia não são preconizados neste Protocolo.

7. FÁRMACOS

- Aflibercepte: solução injetável de 40 mg/mL, frasco ampola. Cada frasco-ampola contém um volume nominal de enchimento de 0,278 mL, acompanhado de uma agulha com filtro 18G.

- Ranibizumabe: solução injetável de 10 mg/mL, frasco ampola. Embalagem com 1 frasco-ampola contendo 2,3 mg de ranibizumabe em 0,23 mL de solução e uma agulha com filtro para retirada do conteúdo do frasco. Cada injeção fornece o volume de 0,05 mL (ou 0,5 mg de ranibizumabe).

7.1. Esquema de administração

Os ensaios clínicos randomizados (ECR) incluídos neste Protocolo descreveram três esquemas de administração de antiangiogênicos distintos:

a) Esquema fixo: esquema de injeções fixas mensais[17,18,35];

b) Esquema *Pro Re Nata* (PRN): esquema de injeções conforme a necessidade ou *as needed*[20,33,34,36]; e

c) Esquema Tratar e Estender (TES): esquema de injeções com intervalos de tempo flexíveis conforme resposta ao tratamento (TREX: *Treat and Extend*)[53–55].

Em meta-análise de Schmucker et al., os autores concluíram que, apesar da vantajosa redução do número de aplicações no esquema *Pro Re Nata*, há perda média de 1,9 letras (IC95% 0,5-3,3) na AV em relação ao tratamento com injeções mensais[56]. Por outro lado, três ensaios clínicos não demonstraram diferença significativa em relação ao desfecho funcional e anatômico entre o esquema tratar e estender e o uso de injeções mensais fixas no primeiro ano de tratamento[53–55].

Há muita controvérsia na literatura em relação a qual esquema seguir no longo prazo. Cabe ressaltar que, até o momento, não há ECR com mais de 24 meses de acompanhamento. Além disso, estudos de extensão de ECR (abertos) apontam para uma piora progressiva dos resultados funcionais e anatômicos ao longo dos anos (SEVEN-UP/CATT, 5 anos). Não sabemos se a piora em longo prazo é resultado de um esquema de administração mais flexível ou de uma limitação desta classe de medicamentos, pois boa parte dos pacientes desenvolveram ou pioraram a atrofia geográfica com o passar dos anos.

Na prática médica, as particularidades de cada paciente, a evolução clínica e o perfil de cada serviço de saúde irão nortear a frequência de aplicação de anti-VEGF. Ademais, considerando a frequência de comparecimento ao serviço, alguns desses esquemas, os quais consideram visitas com intervalo de tempo menor, podem não ser factíveis, devido à capacidade de atendimento dos centros especializados em que a aplicação é feita. Sendo assim, os esquemas de administração descritos neste Protocolo estão adequados às diversas necessidades possíveis, conforme o perfil do paciente e a autonomia do médico.

A dose intravítrea a ser aplicada, por olho, é de 2 mg de aflibercepte e 0,5 mg de ranibizumabe.

7.1.1. Esquema fixo

Os pacientes recebem injeções fixas mensais de antiangiogênico independentemente dos achados clínicos e da TCO[17,18,35]. É um esquema de tratamento com tendência a maiores índices de melhora da AV e de redução de espessura na TCO, mas que exige visitas frequentes (mensais ou bimensais), gerando alto impacto socioeconômico. Além disso, não há estudos randomizados neste esquema com duração além de 24 meses.

Aflibercepte

O esquema de tratamento fixo inclui uma injeção mensal de 2 mg de aflibercepte por três meses consecutivos, seguido por uma injeção a cada 2 meses.

Ranibizumabe

O esquema de tratamento fixo mensal inclui injeções mensais de 0,5 mg de ranibizumabe.

7.1.2. Esquema "*Pro Re Nata" (PRN) ou "as needed"*

Os pacientes são acompanhados mensalmente e somente são tratados se apresentarem critérios clínicos ou tomográficos[19,20,23,33–36,57–59], resumidos no **Quadro 1**, conforme o estudo.

Quadro 1 - Critérios de tratamento relacionados ao esquema *Pro Re Nata*.

Estudo	Dose de carregamento	Critérios de Tratamento
CATT[19,20]	Não	1) Presença de fluido na TCO; 2) Hemorragia nova ou persistente; 3) Redução da AV comparada com última avaliação; **ou** 4) Extravasamento ou aumento do tamanho da lesão na RF.
IVAN[33,59]	Sim, uma dose por três meses consecutivos.	1) Presença de fluido sub-retiniano; 2) Aumento do fluido intrarretiniano; 3) Nova hemorragia; 4) Critérios acima duvidosos com piora de ≥ 10 letras; **ou** 5) Expansão do extravasamento da lesão ou expansão em > 25% da MNV na RF.
GEFAL[34]	Sim, uma dose por três meses consecutivos.	1) Perda de AV ≥ 5 letras em relação à visita prévia com presença de fluido na TCO, sem atrofia óbvia ou fibrose subretiniana; 2) Exudação ativa na TCO caracterizada pela presença de edema macular com fluido intrarretiniano ou fluído subretiniano (a menos que este esteja estável em relação às 03 últimas injeções); 3) Aumento da área de MNV ou persistência do extravasamento na RF em relação à visita prévia; **ou** 4) Hemorragia macular nova intraretiniana ou sub-retiniana.
MANTA[36]	Sim, uma dose por três meses consecutivos.	1) Perda de AV ≥ 5 letras associada à evidência de fluido na TCO ou RF; 2) Aumento da espessura macular central ≥ 100 μm na TCO; 3) Nova hemorragia macular; 4) Nova área de MNV clássica; **ou** 5) Evidência ou persistência de fluido na TCO pelo menos 01 mês após a injeção prévia.
VIEW[35]	Sim, uma dose por três meses consecutivos	1) Presença de fluido na TCO; 2) Aumento da espessura da retina central ≥ 100 μm; 3) Perda de AV ≥ 5 letras no critério ETDRS associada à evidência de fluido recorrente na TCO; 4) Neovascularização clássica de início recente; 5) Extravasamento novo ou persistente na angiografia fluoresceínica; 6) Nova hemorragia macular; **ou** 7) Lapso de tempo de 12 semanas desde a injeção anterior.

AV: acuidade visual; ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*; MNV: membrana neovascular; RF: retinografia fluorescente; TCO: tomografia de coerência óptica.

Apesar de o esquema *Pro Re Nata* apresentar uma tendência a resultados funcionais e anatômicos pouco inferiores em relação às doses fixas mensais, há a vantagem de se reduzir o número de aplicações e o impacto socioeconômico em uma população com uma faixa etária elevada.

Aflibercepte e ranibizumabe – O esquema PRN inclui aplicações mensais até que não haja sinais de atividade da membrana neovascular. A partir desta condição, são marcados retornos regulares para avaliação da presença de sinais consistentes com possível reativação da lesão quando novas aplicações do medicamento antiangiogênico são indicadas até a inativação da lesão neovascular.

7.1.3. Esquema Tratar e Estender (TES)

Os pacientes recebem aplicações mensais até não apresentarem mais critérios de tratamento. Os intervalos entre tratamentos/avaliações podem ser aumentados gradativamente em duas semanas, variando de um mínimo de 04 até um máximo de 12 semanas para ranibizumabe e de 16 semanas para aflibercepte[54,55,60,61]. Caso houver recidiva da doença (critérios de tratamento), o intervalo deve ser reduzido para o menor intervalo sem atividade. Por exemplo: recidiva da doença após 10 semanas entre as últimas avaliações: injetar e reduzir o intervalo de tratamento e avaliação para 08 semanas. Mantendo-se o paciente sem critérios de tratamento, inicia-se outra tentativa de estender os tratamentos e avaliações, conforme o **Quadro 2**.

Quadro 2 - Critérios de tratamento relacionados ao esquema Tratar e Estender

Estudo	**Critérios para interromper o tratamento**	**Critérios para reiniciar o tratamento**	**Protocolo após recidiva da doença**
LUCAS[54]	Tratamento a cada 04 semanas até atingir inatividade da doença pela TCO e biomicroscopia do segmento posterior.	1) Presença de fluido subretiniano; 2)Hemorragia persistente ou nova; 3) Extravasamento do contraste na RF; 4) Aumento do tamanho da lesão na RF; 5) Critérios acima duvidosos com piora de ≥ 10 letras; **ou** 6) Expansão do extravasamento da lesão ou expansão > 25% da MNV na RF.	1) Redução do intervalo de tratamento em 02 semanas até inatividade da doença; 2) A estensão dos intervalos de tratamento/avaliações era reiniciado; 3) O máximo intervalo de tratamento/avaliações era de 02 semanas a menos entre os períodos da última recidiva.
TREX-AMD[55]	Após 03 doses de carregamento, os pacientes devem ser tratados a cada 04 semanas até obter a mácula seca, definida como: 1) resolução do fluido sub- ou intrarretiniano ou 2) resolução de hemorragia sub ou intrarretiniana relacionada com DMRI.	Não especificado, mas considera a presença de qualquer um dos itens descritos como mácula exudativa e indica reiniciar o tratamento.	1) Intervalo entre as visitas reduzido em 02 semanas até atingir a mácula seca; 2) Tentativa de aumentar os intervalos em 01 semana, progressivamente; 3) Caso o paciente apresente recidiva em 03 visitas consecutivas, o tratamento era reduzido para o menor intervalo sem atividade.
ALTAIR[60]	Após 03 doses de carregamento, os pacientes devem ser tratados a cada 02 ou 04 semanas. O intervalo de tratamento deve ser	Considera os seguintes critérios para encurtar o intervalo de tratamento: 1) Presença de fluido na TCO;	Não especificado.

Estudo	Critérios para interromper o tratamento	Critérios para reiniciar o tratamento	Protocolo após recidiva da doença
	mantido até a redução do fluido residual. O critério para interromper o tratamento não foi especificado.	2) Perda de ≥ 5 letras no critério ETDRS associada a evidência de fluido recorrente em TCO; 3) Aumento de ≥ 100 μm da espessura macular central; 4) Nova neovascularização; **ou** 5) Nova hemorragia macular.	
ARIES[61]	Após a administração de doses nas semanas 0, 4, 8 e 16, os pacientes devem ser tratados a cada 02 ou 04 semanas. O intervalo de tratamento deve ser mantido até a ausência de fluido intra-retiniano, ausência de nova neovascularização ou hemorragia e fluido sub-retiniano não superior a 50 μm de espessura, conforme avaliado na TCO. O critério para interromper o tratamento não foi especificado.	Não especificado	Não especificado.

DMRI: Degeneração Macular Relacionada à Idade; ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*; MNV: membrana neovascular; RF: retinografia fluorescente; TCO: tomografia de coerência óptica.

Atualmente, há uma tendência de seguir o esquema Tratar e Estender, pois ele reduz o número de tratamentos/avaliações, mantendo-se resultados anatômicos e funcionais semelhantes ao esquema fixo com menor impacto socioeconômico.

Aflibercepte e ranibizumabe – O esquema TES inclui visitas com aplicações mensais até que não haja sinais de atividade da membrana neovascular. A partir desta situação, o intervalo entre cada visita com aplicação é estendido em 02 ou 04 semanas para aflibercepte e 02 semanas para ranibizumabe progressivamente enquanto não houver novos sinais de reativação da membrana neovascular, até um máximo de 16 semanas para aflibercepte e 12 semanas para ranibizumabe. No caso de presença de sinais de reativação, faz-se a aplicação do medicamento antiangiogênico e o intervalo entre cada visita com aplicação é reduzido em 2-4 semanas.

7.2. Tempo de tratamento − Critérios de interrupção

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), nas avaliações tecnológicas de antiangiogênicos para DMRI, sugere que critérios de suspensão de tratamento devem incluir deterioração persistente da acuidade visual apesar do tratamento e identificação de alterações anatômicas na retina que indicassem resposta inadequada à terapia. Nesta linha, o *Royal College of Ophthalmologists*[62] sugere que a suspensão permanente do tratamento com medicamento antiangiogênico seja considerada em caso de reação de hipersensibilidade e mais três situações:

1. Redução na melhor acuidade visual corrigida no olho tratado para menos de 15 letras (correspondente a 20/400 na Tabela Snellen) em 2 visitas consecutivas, devida a DMRI;
2. redução na melhor acuidade visual corrigida no olho tratado de 30 letras (correspondente a 6 linhas de visão na tabela Snellen) comparado ao início do tratamento ou à melhora da acuidade atingida desde o início do tratamento; e
3. evidência de deterioração da lesão neovascular a despeito de tratamento otimizado (exemplos de evidências incluem aumento do tamanho da lesão à angiofluoresceinografia e piora dos indicadores de tomografia de coerência óptica da atividade da lesão).

Os pacientes sem resposta a três aplicações de antioangiogêncio deverão ter o diagnóstico revisado e, caso confirmado, avaliações e tratamentos mensais poderão ser mantidos até que se completem 24 semanas (cerca de 6 meses ou 180 dias) do início do tratamento. Inexistindo resposta nesse período, deverá ser considerada a suspensão do tratamento com injeções de aflibercepte e ranibizumabe.

7.3. Benefícios esperados

O objetivo do tratamento é estabilizar a evolução da doença, definida como a não piora da acuidade visual de 15 letras (correspondente a 20/400 na Tabela Snellen) relativamente ao início do tratamento, de preferência com a cicatrização ou interrupção da atividade da membrana neovascular. Em cerca de um terço dos casos, ocorre melhora da AV inicial[12].

8. MONITORIZAÇÃO

A monitorização do tratamento deverá ser feita por meio de exames clínicos (AV corrigida e biomicroscopia do segmento posterior sob midríase) e TCO conforme o esquema de tratamento escolhido, podendo variar de 04 até 16 semanas. Retinografia fluorescente (angiografia fluoresceínica) pode ser solicitada na suspeita de aparecimento de novas membranas neovasculares ou em casos em que seja necessário revisar o diagnóstico.

Eventos adversos locais

Após a injeção intravítrea de aflibercepte e ranibizumabe, hiperemia local e reação de câmara transitória são relativamente comuns. Complicações significativas, como hemorragia vítrea, descolamento de retina, ruptura do EPR e catarata, têm incidência menor de 10% na maioria dos estudos[20,34–36,59,63]. As taxas de endoftalmite também não atingiram 0,5% por injeção[20,34–36,56,59].

Eventos adversos sistêmicos

Em relação ao perfil de segurança sistêmica, uma revisão sistemática com meta-análise comparou os aflibercepte e ranibizumabe e identificou que não há diferença significativa na taxa de eventos adversos sistêmicos entre esses dois medicamentos. Porém, o perfil de segurança sistêmica e local dos agentes anti-VEGF devem ser avaliados em estudos de dados de mundo real em larga escala[64].

Em um grande estudo de coorte retrospectivo, Curtis et al.[65] avaliaram mais de 140.000 solicitações de tratamento para DMRI no *Medicare*, nos EUA, e não encontraram diferenças entre os três fármacos anti-VEGF utilizados (pegaptanibe, ranibizumabe e bevacizumabe). Ao procederem à análise secundária, incluindo apenas o período em que os ranibizumabe e bevacizumabe foram solicitados (julho a dezembro de 2006), este último esteve associado com maior mortalidade (4,1% *versus* 4,7%) e maior risco de acidente vascular cerebral (AVC) (1,6% *versus* 2,2%). Entretanto, os próprios autores alertaram para os potenciais vieses de seleção dessa análise secundária e, efetuando outra análise modificada, verificaram não haver diferença estatística entre os fármacos em relação aos desfechos propostos: mortalidade (4,7% *versus* 4,3%), infarto agudo do miocárdio (IAM) (1,1% *versus* 1,3%), hemorragia (5,3% *versus* 5,2%) e AVC (2,1% *versus* 2,4%). A conclusão dos autores foi que não há evidência de que os ranibizumabe e bevacizumabe aumentem o risco desses eventos.

No estudo CATT[19], mortalidade, proporções de eventos arteriotrombóticos, eventos venotrombóticos e hipertensão arterial foram semelhantes entre os grupos que receberam bevacizumabe e ranibizumabe. Um ou mais eventos adversos sérios ocorreram em 24,1% e 19%, respectivamente (p=0,04). Após ajuste para dados demográficos e comorbidades, o risco de bevacizumabe, comparado ao de ranibizumabe, foi de 1,29 (IC95% 1,01-1,66). Também houve maiores taxas de hospitalização por infecções (0,7%-1,0% *versus* 2,1%-3,0%; p=0,02) e desordens gastrointestinais (5,4%-6,0% *versus* 9,1%-9,3%; p=0,03) no grupo bevacizumabe. Após dois anos de seguimento do estudo CATT[20], as diferenças entre os dois fármacos se mantiveram. Houve maior proporção de eventos adversos sistêmicos sérios no grupo bevacizumabe (39,9% *versus* 31,7%; p=0,004, NNH calculado de 12), de desordens gastrointestinais (4,8% *versus* 1,8%; p=0,046, NNH calculado de 33) e de outras doenças não relacionadas com anti-VEGF (17,8% *versus* 13,5%; p=0,046, NNH calculado de 23).

No estudo IVAN[33], após um ano de randomização, menos pacientes do grupo bevacizumabe tiveram evento arteriotrombótico ou insuficiência cardíaca quando comparados aos do grupo ranibizumabe (0,7% *versus* 2,9%; IC95% 0,05-1,07; p=0,03). Em relação a outros eventos relativos à segurança sistêmica, como mortalidade, hospitalização por angina, ataque isquêmico transitório e evento venotrombótico, não houve diferença. Um ou mais eventos adversos graves ocorreram em 12,5% no grupo bevacizumabe e em 9,6% no grupo ranibizumabe (p=0,25), e não houve diferença na mortalidade por eventos arteriotrombóticos e por eventos venotrombóticos entre os grupos. Durante a discussão sobre os dados do estudo, os autores fizeram uma meta-análise e concluíram que os fármacos apresentavam perfil de segurança similar, sem aumento do risco de eventos arteriotrombóticos e com leve aumento de eventos adversos sistêmicos sérios com o uso de bevacizumabe. Durante o segundo ano de seguimento do estudo IVAN[59], a frequência de eventos arteriotrombóticos e de admissão hospitalar por IAM não diferiu entre os grupos do ranibizumabe e do bevacizumabe. A mortalidade foi menor no grupo tratamento mensal em comparação com o esquema de tratamento descontínuo (OR 0,47; IC95% 0,22 a 1,03; p=0,05), mas não diferiu entre os fármacos.

No estudo GEFAL[34], não foi encontrada diferença entre os grupos do ranibizumabe e do bevacizumabe em relação ao perfil de segurança sistêmica, com achados semelhantes para número de mortes, eventos arteriotrombóticos e eventos venotrombóticos.

No estudo MANTA[36], 12,3% dos pacientes que receberam bevacizumabe e 9,2% dos que receberam ranibizumabe apresentaram eventos adversos, não atingindo diferença estatística. No estudo de Schmid et al.[66], que procederam a uma meta-análise em rede de sete estudos, contabilizando mais de 8.000 pacientes, todos os medicamentos antiVEGF apresentaram taxas de eventos adversos graves maiores do que 5% quando comparados ao placebo: 0,5 mg de ranibizumabe (5,33%), 1,25 mg de bevacizumabe (5,58%) e 0,5 mg de aflibercepte (5,65%). Eventos trombóticos sistêmicos também foram mais frequentes com o uso de fármacos anti-VEGF, com aumento de risco em torno de 4%. Considerando os três fármacos, não houve diferença significativa.

No estudo VIEW[35], os perfis de segurança de aflibercepte e de ranibizumabe foram similares. Eventos tromboembólicos arteriais foram semelhantes para indivíduos tratados com 0,5 mg de ranibizumabe (3,2%), 2 mg de aflibercepte (2,4%) e 0,5 mg de aflibercepte (3,8%), após 96 semanas de tratamento. Os eventos adversos oculares graves ocorreram de forma semelhante em todos os grupos de tratamento. Após 52 semanas do início do estudo, os principais eventos adversos sistêmicos graves foram queda e pneumonia e, após 96 semanas de início do estudo, foram queda, pneumonia, fibrilação atrial e infarto do miocárdio. Em geral, eventos adversos sistêmicos graves foram típicos daqueles relatados na população de pacientes idosos que recebem tratamento intravítreo para DMRI neovascular. Considerando a mortalidade, não houve diferença na entre os grupos de tratamento.

No estudo ALTAIR[60], foi verificada a segurança de aflibercepte na randomização de dois grupos sob o esquema Tratar e Estender: um grupo recebeu aflibercepte a cada 2 semanas (AFLI-2sem) e o outro, a cada 4 semanas (AFLI-4sem). A proporção de eventos adversos emergentes ao tratamento foi equivalente entre os grupos AFLI-2sem e AFLI-4sem (68,5% e 69,9%, respectivamente). Os eventos adversos foram predominantemente leves e moderados. A incidência de eventos adversos oculares

foi maior no grupo AFLI-4sem (30,9%) em comparação com o grupo AFLI-2sem (21,0%), enquanto a incidência de eventos adversos não oculares foi semelhante entre os grupos AFLI-2sem e AFLI-4sem (52,4% e 56,1%, respectivamente). Os eventos adversos oculares mais comuns nos grupos AFLI-2sem e AFLI-4sem foram, respectivamente, catarata (5,6% e 8,1%), hemorragia conjuntival (3,2% e 6,5%), olho seco (2,4% e 4,9%) e ruptura do epitélio pigmentar da retina (2,4% e 0%), enquanto os eventos adversos não oculares mais comuns foram nasofaringite (21,0% e 16,3%) e constipação intestinal (3,2% e 5,7%). Eventos adversos graves foram semelhantes entre os grupos AFLI-2sem e AFLI-4sem (15,3% e 16,3%). Nenhum caso de endoftalmite foi relatado.

No estudo ARIES[61] foi verificado perfil de segurança similar entre pacientes randomizados para receber aflibercepte no esquema Tratar e Estender de forma precoce (iniciado com três doses mensais consecutivas, seguido pela extensão do intervalo de tratamento para dois meses) ou de forma tardia (iniciado após o primeiro ano de tratamento). A incidência de eventos adversos foi semelhante nos dois grupos (Tratar e Estender de forma precoce: 84,4% e Tratar e Estender de forma tardia: 82,4%), assim como a incidência de eventos adversos graves (Tratar e Estender de forma precoce: 21,5% e Tratar e Estender de forma tardia: 25,7%).

Pode-se concluir que os ECR que avaliaram o afibercepte[35,60,61] e o ranbizumabe[19,20,33,34,36,59] demonstram que ambos os medicamentos são seguros no tratamento da DMRI neovascular.

9. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses de medicamentos prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento. Doentes com DMRI com indicação de tratamento com aflibercepte ou ranibizumabe devem ser atendidos em serviços especializados que disponham dos recursos físicos e humanos necessários para sua adequada avaliação e tratamento, para seu adequado diagnóstico, inclusão no tratamento e acompanhamento.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02 e seus vários subgrupos – clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e por imagem), terapêuticos clínicos (Grupo 03), terapêuticos cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) e de transplantes (Grupo 05 e seus seis subgrupos) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva doença, no SIGTAP − Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

11. REFERÊNCIAS

1. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). British Journal of Ophthalmology. 2014;98(9):1144–67.

2. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, et al. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®. Ophthalmology. 2020;127(1):P1–65.

3. Bressler NM. Age-Related Macular Degeneration Is the Leading Cause of Blindness... Jama. 2004;291(15):1900–1.

4. Santos LP, Diniz JR, Leao AC, Sena MF. Age-related macular degeneration: analysis in two ophthalmological centers in Pernambuco-Brazil. Arquivos brasileiros de oftalmologia. 2005;68(2):229–33.

5. Romani FA. Prevalence of ocular diseases in a population of elderly residents of the city of Veranopolis, Brazil. Arquivos brasileiros de oftalmologia. 2005;68(5):649–55.

6. Oguido APMT, Casella AMB, Matsuo T, Ramos Filho EH de F, Berbel R, Silva RMA. Prevalence of age-related macular degeneration in Japanese immigrants and their descendants living in Londrina (PR)-Brazil. Arquivos brasileiros de oftalmologia. 2008;71:375–80.

7. Elias FTS, Silva EN da, Belfort Jr R, Silva MT, Atallah ÁN. Treatment options for age-related macular degeneration: a budget impact analysis from the perspective of the Brazilian Public Health System. PloS one. 2015;10(10):e0139556.

8. Solomon SD, Lindsley KB, Krzystolik MG, Vedula SS, Hawkins BS. Intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: findings from a cochrane systematic review. Ophthalmology. 2016;123(1):70–7.

9. Group A-REDSR. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. Archives of ophthalmology. 2001;119(10):1417–36.

10. Keane PA, Patel PJ, Liakopoulos S, Heussen FM, Sadda SR, Tufail A. Evaluation of age-related macular degeneration with optical coherence tomography. Survey of ophthalmology. 2012;57(5):389–414.

11. Group MPS. Laser photocoagulation of subfoveal recurrent neovascular lesions in age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. Archives of Ophthalmology. 1991;109(9):1232–41.

12. Group MPS. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy after five years: results from randomized clinical trials. Arch Ophthalmol. 1991;109:1109–14.

13. Bressler NM. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960). 2001;119(2):198–207.

14. Study VIPT. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization—verteporfin in photodynamic thera. American journal of ophthalmology. 2001;131(5):541–60.

15. Chong V. Biological, preclinical and clinical characteristics of inhibitors of vascular endothelial growth factors. Ophthalmologica. 2012;227(Suppl. 1):2–10.

16. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham Jr ET, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. New england journal of medicine. 2004;351(27):2805–16.

17. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. New England Journal of Medicine. 2006;355(14):1419–31.

18. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. New England Journal of Medicine. 2006;355(14):1432–44.

19. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. The New England journal of medicine. 2011;364(20):1897–908.

20. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying G, Jaffe GJ, Grunwald JE, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. Ophthalmology. 2012;119(7):1388–98.

21. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. American journal of ophthalmology. 2007;143(4):566–83.

22. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. American journal of ophthalmology. 2009;148(1):43–58.

23. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suñer IJ, Li Z, et al. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2013;120(5):1046–56.

24. Wykoff CC, Ou WC, Brown DM, Croft DE, Wang R, Payne JF, et al. Randomized trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration: 2-year results of the TREX-AMD study. Ophthalmology Retina. 2017;1(4):314–21.

25. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Pecheur FL, et al. Macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration: a randomized clinical trial comparing ranibizumab and aflibercept (RIVAL study). Ophthalmology. 2020;127(2):198–210.

26. BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Gestão, Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec. Aflibercepte e ranibizumabe para tratamento de Degeneração Macular [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 31]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210510_Relatorio_608_aflibercepte_e_ranibizumabe_DMRI.pdf

27. BRASIL. PORTARIA SCTIE/MS Nº 18, DE 7 DE MAIO DE 2021 [Internet]. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o aflibercepte e ranibizumabe para tratamento de Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) neovascular em pacientes acima de 60 anos conforme Protocolo do Ministério da. 2021 [cited 2021 Aug 31]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2021/20210510_Portaria_18.pdf

28. Andriolo RB, Puga ME, Belfort Júnior R, Atallah ÁN. Bevacizumab for ocular neovascular diseases: a systematic review. Sao Paulo Medical Journal. 2009;127:84–91.

29. Bashshur ZF, Schakal A, Hamam RN, el Haibi CP, Jaafar RF, Baha'N N. Intravitreal bevacizumab vs verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. Archives of Ophthalmology. 2007;125(10):1357–61.

30. Tufail A, Patel PJ, Egan C, Hykin P, da Cruz L, Gregor Z, et al. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. Bmj. 2010;340.

31. Schouten JSAG, la Heij EC, Webers CAB, Lundqvist IJ, Hendrikse F. A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2009;247(1):1–11.

32. Subramanian ML, Ness S, Abedi G, Ahmed E, Daly M, Feinberg E, et al. Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: early results of a prospective double-masked, randomized clinical trial. American journal of ophthalmology. 2009;148(6):875–82.

33. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. Ophthalmology. 2012;119(7):1399–411.

34. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faÿsse M, Behar-Cohen F, Decullier E, et al. Ranibizumab versus bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the GEFAL noninferiority randomized trial. Ophthalmology. 2013;120(11):2300–9.

35. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik J-F, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six–week results of the VIEW studies. Ophthalmology. 2014;121(1):193–201.

36. Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, Told R, Vécsei-Marlovits V, Egger S, et al. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. British Journal of Ophthalmology. 2013;97(3):266–71.

37. BRASIL. RESOLUÇÃO - RDC Nº 111, DE 6 DE SETEMBRO DE 2016. Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Diretoria Colegiada. Dispõe sobre a autorização de uso excepcional, de caráter temporário, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), do medicamento Avastin (25 mg/ml solução para diluição para . 2021.

38. Belfort Rubens Jr. Estudo de custo-efetividade de tratamentos farmacológicos disponíveis para a Degeneração Macular Relacionada à Idade. Relatório Técnico-Científico Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico Edital MCT/CNPq/CT-Saúde/MS/SCTIE/DECIT nº 67/2009 - REBRATS. 2011.

39. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Gestão, Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec. Ranibizumabe para Degeneração Macular Relacionada à Idade. Relatório de Recomendação nº 119 de abril de 2015.

40. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Diretoria Colegiada– DICOL Reunião Ordinária Pública. ROP 2/2020. Diretoria Colegiada: ATA da reunião Processo SEI nº 25351.900105/2020-63. 2020;

41. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik J-F, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2012;119(12):2537–48.

42. Larsen M, Schmidt-Erfurth U, Lanzetta P, Wolf S, Simader C, Tokaji E, et al. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month MONT BLANC study results. Ophthalmology. 2012;119(5):992–1000.

43. Kaiser PK, Boyer DS, Cruess AF, Slakter JS, Pilz S, Weisberger A, et al. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month results of the DENALI study. Ophthalmology. 2012;119(5):1001–10.

44. Hatz K, Schneider U, Henrich PB, Braun B, Sacu S, Prünte C. Ranibizumab plus verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: 12 months of retreatment and vision outcomes from a randomized study. Ophthalmologica. 2015;233(2):66–73.

45. Schaal S, Kaplan HJ, Tezel TH. Is there tachyphylaxis to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy in age-related macular degeneration? Ophthalmology. 2008;115(12):2199–205.

46. Becerra E, Morescalchi F, Gandolfo F, Danzi P, Nascimbeni G, Arcidiacono B, et al. Clinical evidence of intravitreal triamcinolone acetonide in the management of age-related macular degeneration. Current drug targets. 2011;12(2):149–72.

47. Wang Y, Wang VM, Chan CC. The role of anti-inflammatory agents in age-related macular degeneration (AMD) treatment. Eye. 2011;25(2):127–39.

48. Ahmadieh H, Taei R, Riazi-Esfahani M, Piri N, Homayouni M, Daftarian N, et al. Intravitreal bevacizumab versus combined intravitreal bevacizumab and triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration: six-month results of a randomized clinical trial. Retina. 2011;31(9):1819–26.

49. Jackson TL, Chakravarthy U, Kaiser PK, Slakter JS, Jan E, Bandello F, et al. Stereotactic radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration: 52-week safety and efficacy results of the INTREPID study. Ophthalmology. 2013;120(9):1893–900.

50. Kuppermann BD, Goldstein M, Maturi RK, Pollack A, Singer M, Tufail A, et al. Dexamethasone intravitreal implant as adjunctive therapy to ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: a multicenter randomized controlled trial. Ophthalmologica. 2015;234(1):40–54.

51. Dugel PU, Bebchuk JD, Nau J, Reichel E, Singer M, Barak A, et al. Epimacular brachytherapy for neovascular age-related macular degeneration: a randomized, controlled trial (CABERNET). Ophthalmology. 2013;120(2):317–27.

52. Jackson TL, Chakravarthy U, Slakter JS, Muldrew A, Shusterman EM, O'Shaughnessy D, et al. Stereotactic radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration: year 2 results of the INTREPID study. Ophthalmology. 2015;122(1):138–45.

53. Eldem BM, Muftuoglu G, Topbaş S, Çakir M, Kadayifcilar S, Özmert E, et al. A randomized trial to compare the safety and efficacy of two ranibizumab dosing regimens in a T urkish cohort of patients with choroidal neovascularization secondary to AMD. Acta ophthalmologica. 2015;93(6):e458–64.

54. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. Ophthalmology. 2015;122(1):146–52.

55. Wykoff CC, Croft DE, Brown DM, Wang R, Payne JF, Clark L, et al. Prospective trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration: TREX-AMD 1-year results. Ophthalmology. 2015;122(12):2514–22.

56. Schmucker CM, Rücker G, Sommer H, Virgili G, Loke YK, Oeller P, et al. Treatment as required versus regular monthly treatment in the management of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10(9):e0137866.

57. Veritti D, Sarao V, Missiroli F, Ricci F, Lanzetta P. Twelve-month outcomes of intravitreal aflibercept for neovascular age-related macular degeneration: fixed versus as-needed dosing. Retina. 2019;39(11):2077–83.

58. Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, Wieland MR, van Everen SA, Li Z, et al. Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2014;121(11):2181–92.

59. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. The Lancet. 2013;382(9900):1258–67.

60. Ohji M, Takahashi K, Okada AA, Kobayashi M, Matsuda Y, Terano Y. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept treat-and-extend regimens in exudative age-related macular degeneration: 52-and 96-week findings from ALTAIR. Advances in therapy. 2020;37(3):1173–87.

61. Mitchell P, Holz FG, Hykin P, Midena E, Souied E, Allmeier H, et al. EFFICACY AND SAFETY OF INTRAVITREAL AFLIBERCEPT USING A TREAT-AND-EXTEND REGIMEN FOR NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: The ARIES Study: A Randomized Clinical Trial. Retina (Philadelphia, Pa). 2021;41(9):1911.

62. The Royal College of Ophthalmologists. Age-Related Macular Degeneration : Guidelines for Management [Internet]. The Royal College of Ophthalmologists. 2013 [cited 2021 Sep 9]. p. 1–145. Available from: http://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2014/12/2013-SCI-318-RCOphth-AMD-Guidelines-Sept-2013-FINAL-2.pdf

63. Schmucker C, Loke YK, Ehlken C, Agostini HT, Hansen LL, Antes G, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a safety review. British journal of ophthalmology. 2011;95(3):308–17.

64. Plyukhova AA, Budzinskaya M v, Starostin KM, Rejdak R, Bucolo C, Reibaldi M, et al. Comparative safety of bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept for treatment of neovascular age-related macular degeneration (AMD): a systematic review and network meta-analysis of direct comparative studies. Journal of clinical medicine. 2020;9(5):1522.

65. Curtis LH, Hammill BG, Schulman KA, Cousins SW. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. Archives of ophthalmology. 2010;128(10):1273–9.

66. Schmid MK, Bachmann LM, Fäs L, Kessels AG, Job OM, Thiel MA. Efficacy and adverse events of aflibercept, ranibizumab and bevacizumab in age-related macular degeneration: a trade-off analysis. British Journal of Ophthalmology. 2015;99(2):141–6.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

AFLIBERCEPTE E RANIZUMABE

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais eventos adversos relacionados ao uso intravítreo do aflibercepte e ranibizumabe intravítreo (intraocular) indicado para o tratamento da **Degeneração Macular Relacionada com a Idade (DMRI) neovascular em pacientes acima de 60 anos.**

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve). Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos pelos eventuais eventos indesejáveis.

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- estabilização da evolução da doença e

- melhora da visão (obtida em um terço dos pacientes).

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais eventos adversos oculares e riscos:

Aflibercepte:

Eventos adversos muito frequentes (mais de 1 em cada 10 pacientes podem ser afetados): deterioração da visão, hemorragia subconjuntival e dor no olho.

Eventos adversos frequentes (entre 1 e 10 em cada 100 pacientes podem ser afetados): ruptura/descolamento do epitélio pigmentar da retina, descolamento/rasgo da retina, degeneração da retina, hemorragia vítrea, catarata, catarata nuclear, catarata subcapsular, catarata cortical, erosão da córnea, abrasão da córnea, ceratite punteada, aumento da pressão intraocular, moscas volantes, descolamento do vítreo resultando em flashes de luz com manchas se movendo na visão, sensação de cisco nos olhos, aumento do lacrimejamento, edema da pálpebra, hemorragia no local da injeção, hiperemia conjuntival e hiperemia ocular.

Eventos adversos pouco frequentes (entre 1 e 10 em cada 1.000 pacientes podem ser afetados): hipersensibilidade, endoftalmite, uveíte, iridociclite, opacidade na câmara anterior, irite, sensação anormal no olho, irritação na pálpebra e edema da córnea.

Eventos adversos raros (menos de 1 em cada 1.000 pacientes pode ser afetado): cegueira, catarata traumática, vitreíte e hipópio.

Ranibizumabe:

Eventos adversos muito comuns (estas reações adversas podem afetar mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): inflamação do olho, sangramento do olho, alteração visual, dor no olho, moscas volantes, vermelhidão nos olhos, irritação do olho, sensação de cisco no olho, aumento do lacrimejamento, inflamação ou infecção das bordas palpebrais, olho seco, vermelhidão ou coceira no olho, aumento da pressão intraocular.

Eventos adversos comuns (estas reações adversas podem afetar entre 1%e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): visão de *flashes* de luz com moscas volantes e sombras progredindo para uma perda de visão, diminuição da

nitidez da visão ou visão borrada, uveíte, irite, iridociclite, catarata, desepitelização (abrasão) da córnea, inflamação da córnea, sangramento do olho ou no local da injeção, conjuntivite, sensibilidade à luz, desconforto no olho, inchaço palpebral e dor na pálpebra.

Eventos adversos incomuns (estas reações adversas podem afetar entre 0,1%e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): cegueira, secreção purulenta dentro do olho, dor ou irritação no local da injeção, sensação estranha no olho, irritação da pálpebra, acúmulo de sangue dentro do olho, infecção ou inflamação no interior do olho.

Estou ciente de que o meu tratamento consiste de procedimento e que, se ele for interrompido, continuarei a ser atendido(a) inclusive em caso de desistir de submeter-me ao procedimento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato ( ) Sim ( ) Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

( ) Aflibercepte

( ) Ranibizumabe

Local: _____ Data: _____

Nome do paciente: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____

Nome do Responsável legal: _____

Documento de identificação do Resp. Legal: _____

_____

Assinatura do responsável legal ou do paciente

Médico Responsável: _____CRM: _____UF:_____

_____

Assinatura e carimbo do médico

Nota: O medicamento incluui-se em procedimento específico da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

APÊNDICE 1

PROTOCOLO DE TRATAMENTO POR FOTOCOAGULAÇÃO DE MEMBRANAS EXTRAFOVEAIS SECUNDÁRIAS À DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA COM A IDADE

- Tamanho da mira (*spot size*): tamanho da área em que será aplicado o *laser*. Utiliza-se uma mira de 200 micrômetros.

- Duração: tempo de exposição do tecido retiniano ao *laser*. Utiliza-se uma duração de, pelo menos, 200 milissegundos.

- Poder ou energia: ajuste, em miliwatts (mW), da energia dispendida pelo aparelho, que deverá ser regulado conforme o paciente após teste no perímetro da lesão, com a finalidade de obter uma coloração branca do tecido retiniano.

Técnica

1) Ajustar a altura do aparelho e posicionar o paciente confortavelmente na cadeira.
2) Instilar uma (1) gota de colírio anestésico.
3) Posicionar a lente de contato para tratamento da mácula com substância viscosa transparente (por exemplo, metilcelulose a 2%).
4) Ajustar o tamanho e a duração da mira conforme descrito acima.
5) Ajustar a energia conforme a coloração após aplicação; iniciar com energia em torno de 50 mW e aumentar até a obtenção de *spot* com coloração branca.
6) Tratar todo o perímetro da lesão, iniciando pela região mais próxima da fóvea e progredindo até envolver toda a lesão.
7) Tratar toda área interna do perímetro com *spot*s sobrepostos de 200 micrômetros e duração entre 200-500 milissegundos.

Seguimento

Trinta dias após o tratamento, devem ser realizadas avaliação clínica, nova angiografia fluoresceínica e TCO, buscando identificar vazamentos persistentes na periferia da área tratada e persistência ou recorrência da membrana neovascular. A avaliação simultânea da angiografia com retinografia colorida ou biomicroscopia de fundo auxilia na diferenciação de áreas de atrofia que se impregnam pelo contraste de áreas de extravasamento com fluido retiniano. TCO com cortes sobre a lesão e a periferia da lesão também auxilia nessa diferenciação.

Caso não haja persistência ou recorrência da membrana neovascular, deve-se repetir a avaliação com 30 dias de intervalo, por mais 2 meses. Após os primeiros 3 meses, os seguimentos devem ser trimestrais no primeiro ano e semestrais/anuais nos anos seguintes. Os pacientes devem receber uma tela de Amsler e ser encorajados a fazer o teste em casa, monitorando os sintomas de metamorfopsia, escotoma ou perda da AV, e a fazer nova consulta antes do previsto caso seja necessário.

Havendo recorrência da membrana neovascular em região extrafoveal, deve-se aplicar nova sessão de fotocoagulação e o mesmo seguimento acima descrito. Caso a localização envolva a região justa ou subfoveal, deve-se seguir o tratamento com injeções intravítreas de aflibercepte ou ranibizumabe.

APÊNDICE 2

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular) após incorporação do ranibizumabe e aflibercepte no SUS – versão 2021

1.1. Escopo e finalidade do Protocolo

O objetivo da atualização deste Protocolo foi a incorporação de novo tratamento no SUS como o aflibercepte e ranibizumabe, após a publicação da versão anterior do PCDT de Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular) pela Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 18, de 02 de julho de 2018) e do Relatório de Recomendação nº 308 - PCDT – Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular) – Novembro de 2018, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec).

A deliberação da Conitec, conforme o Relatório nº 608 – Aflibercepte e ranibizumabe para tratamento de Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) neovascular em pacientes acima de 60 anos, relacionada à avaliação do aflibercepte e ranibizumabe, foi: "recomendar o aflibercepte e ranibizumabe para tratamento de Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) neovascular em pacientes acima de 60 anos conforme Protocolo do Ministério da Saúde e Assistência Oftalmológica no SUS". A decisão de incorporação das tecnologias foi publicada por meio da Portaria SCTIE/MS nº 18, de 7 de maio de 2021.

Processo de atualização do PCDT:

Houve atualização na seção sobre tratamento da DMRI (forma neovascular), sendo o aflibercepte e o ranibizumabe incluídos entre as opções de tratamento com medicamentos antiangiogênicos. Ademais, o medicamento bevacizumabe foi excluído do Protocolo, devido a não prorrogação da autorização de seu uso excepcional, conforme decidido à 2ª Reunião Ordinária Pública da Diretoria Colegiada da Anvisa, realizada em 18 de fevereiro de 2020.

- Foi utilizada a síntese de evidência elaborada para os aflibercepte e ranibizumabe, de acordo com o apresentado no Relatório de Recomendação da Conitec nº 608 − Aflibercepte e ranibizumabe para tratamento de Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) neovascular em pacientes acima de 60 anos.
- A premissa considerada foi de que os aflibercepte e ranibizumabe apresentam eficácia semelhante no tratamento da DMRI (forma neovascular), conforme descrito no Relatório de Recomendação nº 608 da Conitec.

1.2. Equipe de elaboração e partes interessadas

O Protocolo foi atualizado pela Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS) com a revisão externa de médicos especialistas em Oftalmologia.

1.3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT da Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular) foi apresentada à 93ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, realizada em setembro de 2021. A reunião teve a presença de representantes do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SCTIE), Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE), Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI) e Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES).

1.4. Consulta Pública

A Consulta Pública nº 84/2021, para a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular), foi realizada entre os dias 20/10/2021 a 08/11/2021. Foram recebidas 584 contribuições, que podem ser verificadas em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2021/20211109_CP_CONITEC_84_2021_PCDT_Degenerao.pdf

Para efeito de registro, mantém-se a metodologia de busca e avaliação da literatura da primeira versão deste Protocolo, em 2018.

2. Elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular) – Versão 2018

2.1. Metodologia de Busca e Avaliação da Literatura

Em 18 de julho de 2014, foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE/PubMed, EMBASE e Cochrane, sem limite de idiomas.

Na base de dados MEDLINE/PubMed, utilizando os unitermos "*Macular Degeneration*" [*Mesh*] *AND* "*Therapeutics*" [*Mesh*] e restringindo a artigos envolvendo humanos, ensaios clínicos randomizados e meta-análises, foram encontrados 660 artigos. Limitando aos últimos 10 anos, a busca identificou 503 artigos.

Na base de dados EMBASE, com os termos '*retina macula degeneration*'/*exp AND* '*therapy'/exp*, restringindo a artigos envolvendo humanos, meta-análises e revisões sistemáticas dos últimos 10 anos até a data limite, foram encontrados 157 artigos.

Na base de dados da Cochrane, utilizando o termo "*Macular Degeneration*", foram localizadas 33 revisões sistemáticas completas.

Para a elaboração deste protocolo, foram selecionadas duas revisões sistemáticas, duas meta-análises e 16 ensaios clínicos randomizados sobre o tratamento da degeneração macular relacionada à idade (DMRI) forma neovascular ou exsudativa. Foram excluídos trabalhos observacionais, trabalhos com precariedade metodológica e trabalhos que não abordavam o tema de interesse. Também foram consultados previamente artigos de interesse à busca, artigos não indexados, consensos sobre a doença, capítulos de livros, descrição de dados epidemiológicos, diagnóstico e modalidades de tratamento, bem como o UpToDate, versão 20.3.

Em 12 de abril de 2016, a fim de atualizar este protocolo, uma nova busca nas bases de dados foi realizada.

Na base de dados MEDLINE/PubMed, utilizando os termos e filtros "*Macular Degeneration*" [Mesh] AND "*Therapeutics*" [Mesh] restringindo a artigos envolvendo humanos, ensaios clínicos randomizados e meta-análises, nos idiomas inglês, espanhol e português foram localizados 142 artigos. Desses, sete foram incluídos.

Na base EMBASE, com os termos '*retina macula degeneration*'/*exp AND* '*therapy'/exp*, restringindo a artigos envolvendo humanos, ensaios clínicos randomizados, meta-análises e revisões sistemáticas, nos idiomas inglês, espanhol e português publicados a partir de 2014, foram localizados 96 artigos. Nenhum foi incluído, pois os que foram selecionados já haviam sido incluídos na busca do MEDLINE/PubMed.

Na base de dados da Cochrane, utilizando o termo "*Macular Degeneration*", foram localizadas 8 revisões sistemáticas completas, das quais duas foram incluídas.

A escolha terapêutica e o esquema de tratamento foram baseados apenas em ensaios clínicos randomizados de fase 3 e meta-análises. Para a elaboração dos demais itens, além dos textos selecionados, foram consultadas revisões sistemáticas, consensos, artigos de interesse e livros-texto sobre o tema. A revisão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) resultou na exclusão e atualização de nove referências da versão publicada em consulta pública e inclusão de nove novas referências, que acrescentaram modificações ou reforçaram as condutas de tratamento.