

Injeção intravítrea de bevacizumab e gás C_3F_8 para tratamento da hemorragia submacular secundária a degeneração macular relacionada à idade: relato de casos

Intravitreal injection of bevacizumab and C_3F_8 gas for the treatment of submacular hemorrhage due to age-related macular degeneration: case reports

Daniel Araújo Ferraz¹
Gláucio Luciano Bressanim²
Celso Morita³
Walter Yukihiko Takahashi⁴

RESUMO

O objetivo desta série de casos foi demonstrar se a aplicação de bevacizumab e gás perfluoropropano (C_3F_8) intravítreos beneficiariam o deslocamento da hemorragia sub-retiniana dos pacientes com degeneração macular relacionada à idade. Foi realizada uma série retrospectiva de 5 olhos que tinham recebido injeção intravítrea simultânea de bevacizumab e C_3F_8 . Os resultados foram medidos pelo grau de deslocamento de sangue sob a fóvea, pela acuidade visual final e pelas complicações intraoperatórias. Na apresentação inicial, a idade média dos pacientes foi de $72,6 \pm 8,9$ anos e a duração média dos sintomas foi de $13 \pm 9,7$ dias. Dos 5 pacientes do estudo, 3 (60%) eram homens e 2 (40%) mulheres. O sucesso do deslocamento da hemorragia submacular foi alcançado em 4 pacientes. A média de acuidade visual pré-operatória foi de $1,12 \pm 0,34$ logMAR e pós-operatório foi de $0,92 \pm 0,4$ logMAR. Não foram observados nenhum caso de descolamento da retina, endoftalmite, hemorragia vítrea, uveíte, catarata e hipertensão ocular. A injeção intravítrea bevacizumab e C_3F_8 , juntamente com a posição pronada pode ser uma valiosa opção terapêutica nos olhos com degeneração macular relacionada à idade neovascular e hemorragia sub-retiniana a fim de deslocar o sangue para fora da área foveal.

Descritores: Degeneração macular/complicações; Oclusão da veia retiniana; Neovascularização coroidal; Inibidores de angiogênese/uso terapêutico; Fluorcarbonetos/uso terapêutico; Gases/uso terapêutico; Hemorragia retiniana; Acuidade visual; Injeções; Humanos; Relatos de casos

Trabalho realizado na Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP) - Brasil.

¹ Médico Estagiário do Setor de Retina e Vítreo do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP) - Brasil.

² Médico Estagiário do Setor de Retina e Vítreo do Hospital das Clínicas da USP - São Paulo (SP) - Brasil.

³ Médico Oftalmologista do Setor de Retina e Vítreo do Hospital das Clínicas da USP - São Paulo (SP) - Brasil.

⁴ Médico Assistente, Doutor e Chefe do Setor de Retina e Vítreo Hospital das Clínicas da USP - São Paulo (SP) - Brasil.

Endereço para correspondência: Daniel Araújo Ferraz, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP - Departamento de Oftalmologia, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - 6º andar - São Paulo (SP) CEP 05403-000
E-mail: daniel.ferraz1@hotmail.com

Recebido para publicação em 06.01.2009
Última versão recebida em 28.07.2009
Aprovação em 03.09.2009

INTRODUÇÃO

A hemorragia submacular (HSM) secundária à membrana neovascular sub-retiniana (MNVSR) pode causar perda súbita de visão em pacientes com degeneração macular relacionada à idade (DMRI)⁽¹⁻²⁾.

Estudos retrospectivos demonstram que o resultado visual em pacientes com DMRI, que apresentam sangue sob a fóvea raramente é melhor do que 20/200⁽²⁾. Essas observações clínicas, em combinação com a agressão sub-retiniana causada pelo sangue estimularam abordagens cirúrgicas para retirar este sangue⁽³⁾. Como uma alternativa para a drenagem cirúrgica da HSM, foram realizados estudos com uso de intravítrea de ativador tecidual

do plasminogênio e injeção pneumática de gás⁽⁴⁾. Após o deslocamento da hemorragia da região central e da zona da membrana neovascular, a terapia fotodinâmica com verteporfina (Visudyne; Novartis Pharma, Viena, Áustria) pode ser eficaz para tratar a MNVSR⁽⁵⁾.

Recentemente, novos agentes terapêuticos foram introduzidos para o tratamento da DMRI exsudativa, Um destes novos inibidores do VEGF, bevacizumab (Avastin; Roche, Basel, Suíça), demonstrou uma redução da permeabilidade vascular e crescimento da membrana neovascular sub-retiniana⁽⁶⁾.

Então, hipoteticamente a aplicação de bevacizumab e gás perfluoropropano (C_3F_8) intravítreos poderiam ser benéficos para o resultado visual dos pacientes com HSM secundária à DMRI. Por isso, esta série de casos tem como objetivo demonstrar o deslocamento da hemorragia para fora da área foveal.

RELATO DE CASO

Foi realizada uma análise retrospectiva de 5 olhos de 5 pacientes com HSM secundária à DMRI exsudativa que tinham recebido injeção intravítrea simultânea de bevacizumab e gás expansivo (C_3F_8). Os pacientes tinham exames clínicos pré e pós-operatórios: melhor acuidade visual corrigida em logMAR, biomicroscopia, fundoscopia, tonometria, retinografia e angiofluoresceinografia. Os exames foram realizados na visita inicial, 5 dias após o tratamento, e após 1 e 3 meses de seguimento.

Os pacientes receberam a injeção intravítrea unilateral (0,05 ml de volume) contendo 1,25 mg de bevacizumab. Após este primeiro procedimento, os pacientes receberam 0,3 ml de gás C_3F_8 puro. Uma paracentese da câmara anterior foi realizada após as injeções. Pós esta etapa os pacientes foram instruídos a manter a posição pronada por 48 a 72 horas. Estes procedimentos foram realizados pelo mesmo cirurgião.

Os resultados primários foram medidos pelo grau de deslocamento de sangue sob a fóvea e pela melhor acuidade visual final no pós-operatório. O grau de sangue deslocado foi medido oftalmoscopicamente pelo médico e foi classificada como completa, parcial, ou nenhum deslocamento. O deslocamento foi considerado completo quando apenas uma fina camada de sangue se manteve na distância de 1,0 diâmetro do disco do centro da fóvea. Os resultados secundários foram quantificados pelas complicações intraoperatórias.

RESULTADOS

Na apresentação inicial, a idade média dos pacientes foi de $72,6 \pm 8,9$ anos e a duração média dos sintomas foi de $13 \pm 9,7$ dias. Dos 5 pacientes (5 olhos) do estudo, 3 (60%) eram homens e 2 (40%) mulheres. As características clínicas dos 5 olhos estudados são apresentadas na tabela 1.

O sucesso completo do deslocamento da HSM foi alcançado em 4 pacientes e o não deslocamento da hemorragia em 1

paciente. A média de acuidade visual em logMAR pré-operatória foi de $1,12 \pm 0,34$ e pós-operatório foi de $0,92 \pm 0,4$.

Não foi observado durante o seguimento nenhum caso de descolamento da retina, endoftalmite, hemorragia vítrea, uveíte e catarata e aumento de pressão intraocular após as injeções.

O que se segue é um caso ilustrativo:

PW, 77 anos de idade, branco, masculino, apresentando baixa de visão súbita há 15 dias no olho direito, sem outros sintomas associados. História pessoal e familiar negativas.

Na consulta inicial apresentava acuidade visual de movimento de mãos no OD e 20/40 no OE. Segmento anterior sem alterações. Fundoscopia: área de HSM com tamanho de 2 diâmetros de disco óptico no olho direito e drusas no olho esquerdo (Figura 1A). A angiofluoresceinografia demonstrou grande área de hipofluorescência por bloqueio desde as fases precoces, permanecendo até as fases tardias no OD (Figura 1B).

Foi realizada a injeção de bevacizumab e C_3F_8 e o paciente foi orientado a permanecer em posição pronada por 72 horas. Durante o procedimento não ocorreu nenhum efeito adverso. Após as 72 horas o paciente apresentava certo grau de deslocamento do sangue submacular, que progrediu no decorrer do tempo (Figura 1C). Ao final de 3 meses de seguimento praticamente não havia mais nenhum sangue submacular, e sim uma área de atrofia retiniana e o paciente apresentou melhora na acuidade visual no OD de movimento de mãos para 20/100 (Figura 1D).

DISCUSSÃO

A HSM em pacientes com DMRI apresenta um resultado visual ruim⁽¹⁾. Vários mecanismos, incluindo a ruptura dos fotoreceptores por coágulos de fibrina, separação física dos fotoreceptores e efeitos tóxicos de ferro foram sugeridos como explicações para lesionar a retina⁽²⁾. A abordagem mais utilizada para tratamento da HSM é a injeção intravítrea de rTPA e gás, seguido da posição pronada⁽⁴⁾. Os olhos com HSM com tempo de evolução superior a duas semanas e com um diâmetro maior que 5 mm, requerem outras opções de tratamento⁽⁴⁾. A injeção intravítrea de novos medicamentos como o inibidor de fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) pode ser considerado como uma nova opção terapêutica para estes pacientes. O conceito de terapia anti-VEGF para DMRI neovascular tem mostrado resultados mais promissores em estudos clínicos fase III⁽⁷⁻⁸⁾. Apesar das grandes hemorragias submaculares, com mais de 50% da lesão, não terem sido inseridos em tais estudos clínicos, temos uma boa razão para indicar a terapia com anti-VEGF nestes casos, já que o sangramento submacular é decorrente da neovascularização sub-retiniana e os pacientes que receberam estas medicações têm demonstrado na angiofluoresceinografia, após um mês da injeção, ausência de qualquer sinal de atividade da lesão neovascular⁽⁹⁾ no centro da mácula com um procedimento minimamente invasivo, consistindo de injeção intravítrea bevacizumab e de gás C_3F_8 , seguido por um breve período de posicionamento pronado; o que ocorreu em 75% destes casos.

Tabela 1. Características clínico-epidemiológicas dos pacientes

Pacientes	Idade (anos)	Sexo	Olho	AV inicial*	Evolução (dias)	AV final*	Deslocamento	Antecedentes
1	70	M	OE	1,0	28	1,3	Não	
2	77	M	OD	1,6	15	1,0	Sim	
3	79	M	OD	0,7	4	1,3	Sim	HAS
4	58	F	OD	1,0	13	0,5	Sim	Esquizofrenia
5	79	F	OD	1,3	5	0,5	Sim	

*= escala logMAR

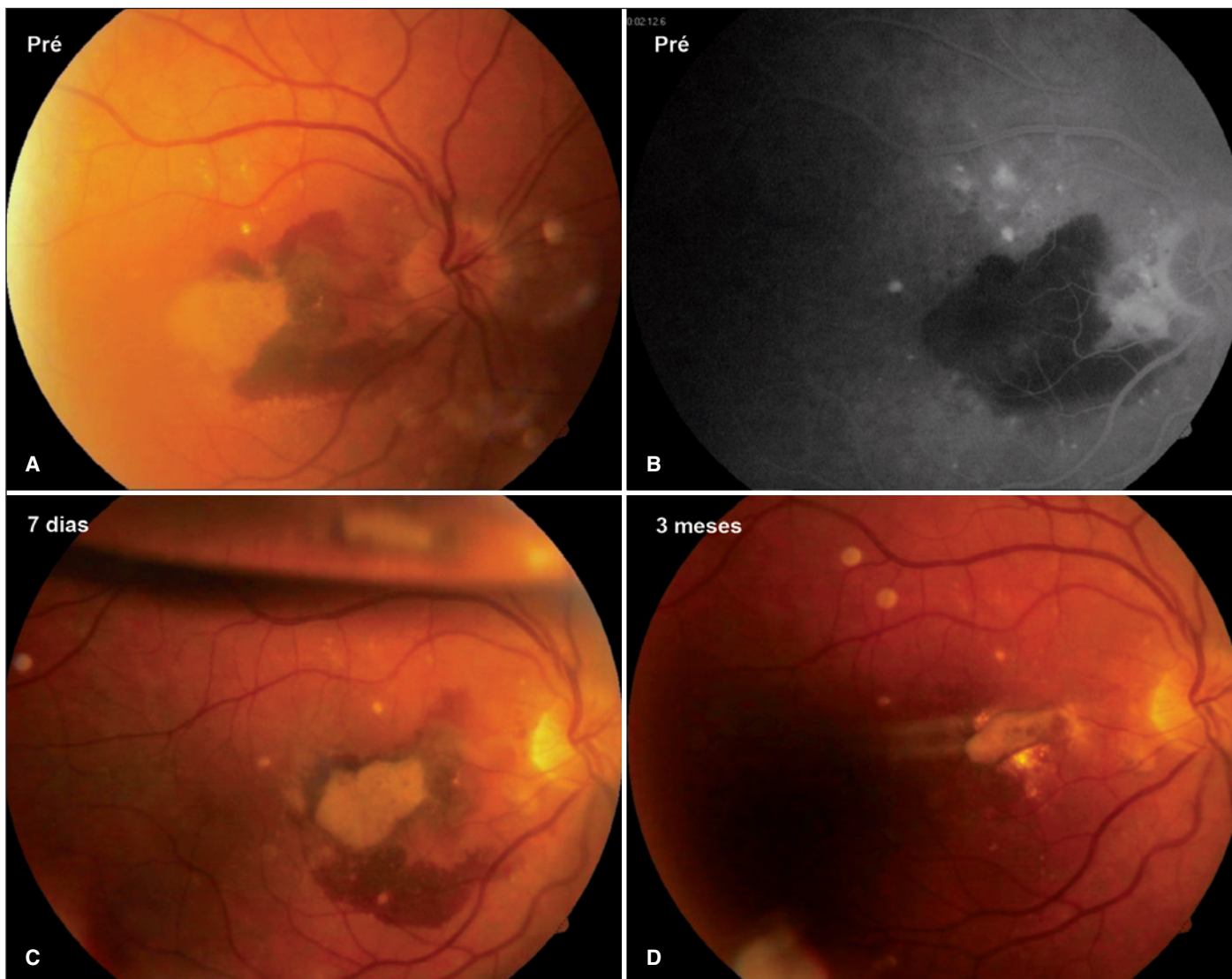


Figura 1 - Evolução do caso. A) Pré-injeção, demonstrando hemorragia sub-retiniana macular; B) Angiofluoresceinografia de fase venosa tardia, com bloqueio da fluorescência pela hemorragia; C) Após 7 dias da injeção, com deslocamento da hemorragia inferiormente; D) Após 3 meses da injeção, com ausência de hemorragia e atrofia macular.

No paciente que não ocorreu o deslocamento, talvez um fator importante para isso, tenha sido a dificuldade referida pelo mesmo em manter a posição de cabeça.

Em nossa série, não foi observada nenhuma elevação da PIO, nem descolamento de retina, endoftalmite e uveíte. Estes

dados comprovam a segurança do método, já demonstrado em outros estudos⁽¹⁰⁾.

Em resumo o estudo mostrou que a injeção intravítrea bevacizumab e C_3F_8 , juntamente com a posição pronada pode ser uma valiosa opção terapêutica nos olhos com DMRI neovas-

cular e hemorragia submacular a fim de deslocar o sangue para fora da área foveal, com isso diminuindo sua toxicidade para os fotorreceptores. Estudos controlados devem ser realizados para tentar demonstrar alterações na acuidade visual.

ABSTRACT

The purpose of this case series is to describe if the intravitreal use of bevacizumab and perfluoropropane gas (C_3F_8) would be beneficial to the displacement of subretinal hemorrhage in patients with age-related macular degeneration (AMD). A retrospective study of 5 eyes that received concurrent intravitreal injection of bevacizumab and C_3F_8 was performed. The results were graded according to blood displacement under the fovea, best final visual acuity and intraoperative complications. At the initial presentation, mean age of patients was 72.6 ± 8.9 years-old and duration of symptoms was 13 ± 9.7 days. From the 5 patients, 3 (60%) were male and 2 (40%) female. The success of submacular hemorrhage full displacement was achieved in 4 patients. The mean preoperative visual acuity (VA) was 1.12 ± 0.34 logMAR and the mean postoperative VA was 0.92 ± 0.4 logMAR. No cases of retinal detachment, endophthalmitis, vitreous hemorrhage, uveitis, cataracts and increased intraocular pressure were noted during the follow-up period. Intravitreal bevacizumab and C_3F_8 injection, associated to prone position can be a valuable therapeutic option for eyes with neovascular age-related macular degeneration and subretinal hemorrhage to the blood displacement out of the foveal area.

Keywords: Macular degeneration/complications; Retinal vein occlusion; Choroidal neovascularization; Angiogenesis inhibitors/therapeutic use; Fluorocarbons/therapeutic use; Gases/therapeutic use; Retinal hemorrhage; Visual acuity; Injections; Human; Case reports

REFERÊNCIAS

1. Berrocal MH, Lewis ML, Flynn HW Jr. Variations in the clinical course of submacular hemorrhage. *Am J Ophthalmol.* 1996;122(4):486-93. Erratum in: *Am J Ophthalmol.* 122(6):920.
2. Avery RL, Fekrat S, Hawkins BS, Bressler NM. Natural history of subfoveal subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Retina.* 1996; 16(3):183-9.
3. Glatt H, Machemer R. Experimental subretinal hemorrhage in rabbits. *Am J Ophthalmol.* 1982;94(6):762-73.
4. Hesse L, Schmidt J, Kroll P. Management of acute submacular hemorrhage using recombinant tissue plasminogen activator and gas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1999;237(4):273-7.
5. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP Report 1. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(10): 1329-45. Erratum in: *Arch Ophthalmol.* 2000;118(4):488. Comment in: *Arch Ophthalmol.* 1999;117(10):1400-2. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(1):143. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(6):872.
6. Handwerker BA, Blodi BA, Chandra SR, Olsen TW, Stevens TS. Treatment of submacular hemorrhage with low-dose intravitreal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(1): 28-32. Comment in: *Arch Ophthalmol.* 2002;120(1):102-3; author reply 203.
7. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1419-31. Comment in: *N Engl J Med.* 2006;355(14):1409-12. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1493-5. *N Engl J Med.* 2007;356(7):747-8; author reply 749-50. *N Engl J Med.* 2007;356(7): 748-9; author reply 749-50.
8. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14): 1432-44. Comment in: *N Engl J Med.* 2006;355(14):1409-12. *N Engl J Med.* 2006;355(14):493-5. *N Engl J Med.* 2007;356(7):747-8; author reply 749-50. *N Engl J Med.* 2007; 356(7):748-9; author reply 749-50.
9. Soliman W, Lund-Andersen H, Larsen M. Resolution of subretinal hemorrhage and fluid after intravitreal bevacizumab in aggressive peripapillary subretinal neovascularization. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84(5):707-8.
10. Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Averalo JF, Berrocal MH, Farah ME, Maia M, Roca JA, Rodrigues FJ; Pan American Collaborative Retina Group (PACORES). Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246(1):81-7.

CBO e-LEARNING

PROGRAMA DE EDUCAÇÃO
CONTINUADA DO CBO

E-LEARNING

www.cbo.com.br

