

# Antiangiogénicos na Degenerescência Macular Relacionada com a Idade: A Medicina Baseada na Evidência e a Utilização Off-label

J. R. Faria de Abreu<sup>1,3</sup>, Rufino Silva<sup>1,2,4</sup>, M. Luz Cachulo<sup>1,2,5</sup>, João Figueira<sup>1,2,6</sup>, Isabel Pires<sup>1,2,6</sup>, Pedro Fonseca<sup>1,2,6</sup>, Joaquim Murta<sup>1,2,7</sup>

<sup>1</sup>AIBILI: Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem

<sup>2</sup>Centro de Responsabilidade de Oftalmologia: HUC – EPE Coimbra

<sup>3</sup>Investigador na AIBILI – Prof. Auxiliar. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

<sup>4</sup>Chefe de Serviço de Oftalmologia – Prof. Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

<sup>5</sup>Assistente Hospitalar Graduado

<sup>6</sup>Assistente Hospitalar

<sup>7</sup>Director de serviço. Prof. Agregado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Rufino Silva

Serviço de Oftalmologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Praceta Mota Pinto, Coimbra – Portugal

Rufino.Silva@oftalmologia.co.pt

## RESUMO

A degenerescência macular relacionada com a idade era, até há pouco tempo nos países desenvolvidos, a principal causa de cegueira (AV <20/200), sendo a forma neovascular responsável por cerca de 90% desses casos. A história natural da DMRI neovascular foi melhor compreendida através do estudo dos olhos controlos nos primeiros ensaios clínicos realizados, segundo os princípios da Medicina Baseada na Evidência, com Laser térmico e Verteporfina. Os autores apresentam um artigo de revisão onde abordam as diferentes fases dos ensaios clínicos, os tipos de estudos publicados e os seus níveis de evidência científica. Focam a sua atenção no tratamento de DMRI com fármacos anti-VEGF nomeadamente, pegaptanib, ranibizumab e bevacizumab, apresentando as diferenças entre a medicina baseada na evidência e a utilização off-label deste tipo de fármacos. É ainda abordada a pressão dos aspectos económicos e sociais a que este tipo de estudos está sujeito.

## Palavras-chave

Degenerescência macular relacionada com a idade, pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab, off label.

## *Antiangiogenic Drugs in Age Related Macular Degeneration: Evidence Based Medicine and Off-label Use*

## SUMMARY

Age related macular degeneration, was until recently in developed countries, the leading cause of blindness (VA <20/200), and the neovascular form accounts for about 90% of these cases.

The natural history of neovascular AMD eyes was better understood after the study of the control eyes in the thermal laser and Verteporphine multicentric clinical trials.

The authors present a review manuscript which address the different phases of a clinical trials, the different types of published reports and their levels of scientific evidence. They focus their attention on the treatment of AMD with anti-VEGF drugs in particular, pegaptanib, ranibizumab and bevacizumab, showing the differences between evidence-based medicine and off-label use of such drugs. It also discussed the pressure of economic and social aspects involving this type of studies.

### **Key words**

Age related macular degeneration, pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab, off label.

---

## **INTRODUÇÃO**

A degenerescência macular relacionada com a idade (DMRI) era, até há pouco tempo, nos países desenvolvidos, a principal causa de cegueira (AV <20/200), sendo a forma neovascular responsável por cerca de 90% desses casos - Ferris et al 1984<sup>12</sup>. A história natural da DMRI neovascular foi melhor compreendida, com o estudo dos olhos controlos nos primeiros ensaios realizados, segundo os princípios da Medicina Baseada na Evidência (MBE) com Laser térmico e Verteporfina.

Os factores de crescimento do endotélio vascular “vascular endothelial growth factors” (VEGF) ligam-se selectivamente aos respectivos receptores (VEGFR-1 e VEGFR- 2), formando complexos indispensáveis quer na angiogénese normal quer na patológica. Estes complexos ao activarem sinalizadores de transdução, desencadeiam em cascata uma série de sinais, responsáveis pelo crescimento e sobrevivência dos vasos já existentes no endotélio, assim como a diferenciação das células endoteliais progenitoras da medula óssea e sua consequente mobilização para a circulação periférica. Os VEGF aumentam ainda a permeabilidade vascular com deposição de proteínas no “interstitium” potencializando a angiogénese. Os VEGF e seus receptores foram também identificados em neurónios e astrócitos sugerindo um possível papel de neuroprotecção que deve ser tido em conta na segurança a longo prazo dos agentes anti-VEGF - Kim et al 1999<sup>19</sup>. Especula-se se o bloqueio dos VEGF não poderá causar uma apoptose nas células ganglionares e fotoreceptores - Van Wijngaarden et al 2005. Até à data os ensaios multicênticos com pegaptanib ou ranibizumab não mostraram esses efeitos secundários.

Os fármacos anti-VEGF foram os únicos que estabilizaram ou melhoraram a visão no tratamento da DMRI neovascular.

## **AS FASES DE UM ESTUDO**

Os fármacos desenvolvidos pela Indústria Farmacêutica passam por diferentes etapas, até ser aprovada a sua utilização. Assim, os regulamentos descritos no “Code of the Federal Regulations”, exigem “estudos adequados e controlados”, e o texto do *Federal Food Drug and Cosmetic Act* obriga a relatórios completos. Por sua vez, os regulamentos definem as três fases do estudo da actuação de um determinado fármaco. A fase 1, destina-se a determinar o metabolismo e as acções farmacológicas, bem como os efeitos secundários associados ao aumento crescente das dosagens e, se possível, uma evidência precoce de eficácia, num número limitado de humanos (entre 20 e 80). A fase 2 compreende estudos controlados destinados a avaliar a eficácia da droga para uma indicação específica e envolve habitualmente várias centenas de doentes. Após ter sido demonstrada como evidente a eficácia da droga, os estudos passam à fase 3 tendo como objectivo obter informações adicionais sobre segurança e eficácia, de forma a avaliar a relação entre riscos e benefícios na sua utilização. Esta fase deve incluir centenas a milhares de doentes, no entanto estes números raramente são respeitados na maioria dos estudos.

## **MEDICINA BASEADA NA EVIDÊNCIA**

A prática da medicina era tradicionalmente realizada seguindo princípios baseados na fisiopatologia, no raciocínio dedutivo e na experiência clínica. Com a sociedade de informação surgiu um novo paradigma em que os doentes, clínicos, economistas e políticos exigem uma prática médica baseada numa validação científica, a chamada Medicina

Baseada na Evidência (MBE). São reconhecidos três níveis de evidência terapêutica: Nível I - Evidência obtida de um ensaio mascarado, randomizado e controlado. É necessário: a - Definição clara do objectivo primário; b - Definição clara de critérios de inclusão e exclusão; c - Os *drop-outs* e *cross-overs* devem ser baixos para evitar erros de viés; d - As características da “*baseline*” devem ser equivalentes entre os braços do ensaio; Nível II – 1 - Evidência obtida de um ensaio controlado não randomizado; Nível II – 2 - Evidência obtida da análise de ensaio coorte ou estudo caso-controlo, de preferência em mais de um centro; Nível II – 3 - Evidência obtida de múltiplas séries com ou sem intervenção. Resultados excelentes em ensaios não controlados podem também ser encarados neste tipo de evidências; Nível III - Opiniões de autoridades credíveis com base na experiência clínica, estudos descritivos, ou relatório de comités de peritos.

## ECONOMIA

A Economia, considera os fenómenos respeitantes à produção, distribuição e consumo de bens e serviços. As restrições financeiras e a política neoliberal focalizaram-se na maximização dos lucros sendo as pessoas deixadas em segundo plano. A Igreja, por sua vez, considera que a dimensão económica não se deve limitar a uma perspectiva economicista com origem no poder político. O centro e o fim de toda a vida económica e social é o Homem. A Convenção sobre os Direitos Humanos e a Biomedicina adoptada pelo conselho da Europa em 1996, consagra que os Estados Membros, tendo em consideração as necessidades de saúde e os recursos disponíveis, têm de adoptar medidas apropriadas com vista a assegurar, na sua esfera de jurisdição, um acesso equitativo aos cuidados adequados de saúde.

## DROGAS ANTI-VEGF

**1 – Pegaptanib** - É um aptâmero que neutraliza selectivamente o aminoácido 165 do VEGF (VEGFA165) e as isoformas maiores do VEGF-A.

O estudo do pegaptanib fez-se em 2 ensaios clínicos randomizados, duplamente ocultos, de 1208 doentes – Estudo VISION - recebendo quer injeções do pegaptanib (0.3 mg, 1.0 mg, ou 3.0 mg) quer injeção simulada de placebo intracocular, cada 6 semanas num total de 48 semanas (Gragoudas e col. 2004<sup>14</sup>).

No ensaio clínico de fase 2 com pegaptanib, ao fim de 1 ano, o tratamento da forma neovascular de DMRI na dose 0,3 mg mostrou um atraso na progressão da perda da vi-

são quando comparado com o grupo controlo – Quadro 1. Contudo só 6% dos doentes tratados vs. 2% do grupo controlo mostraram melhoria significativa. Todas as formas de neovascularização beneficiaram, e o benefício manteve-se 2 anos (Gragoudas e col. 2004<sup>14</sup>).

**Quadro 1 | Resultados do estudo VISION aos 12 meses**

	Perda inferior 15 letras ETDRS	Perda 30 ou mais letras ETDRS
<b>Pegaptanib</b>	70%	10%
<b>Controlo</b>	55%	22%
	p<0,001	p<0,001

Os resultados do pegaptanib são inferiores aos dos Ranibizumab e aos do Bevacizumab e a um preço não compensador - £514 / ampola; £9,300 – 9 injeções por ano nos 2 primeiros anos, e nos EUA a um preço de US \$ 995, por injeção sendo o custo anual por doente de aproximadamente US \$8600.

**2 – Ranibizumab** - Ao contrário do pegaptanib o ranibizumab liga-se activamente a todas as formas de VEGF, incluindo os produtos derivados proteolíticos (Ferrara et al 1996<sup>8</sup>; Keyt et al 1996<sup>18</sup>).

A eficácia e a segurança do ranibizumab foram comprovadas em ensaios randomizados e duplamente ocultos, de 2 anos – MARINA – em membranas ocultas ou minimamente clássicas. O resultado das injeções mensais da droga (0,3 e 0,5 mg) foram comparados com injeção simulada de placebo nas membranas ocultas ou minimamente clássicas. O estudo realizou-se em 716 doentes tendo o grupo tratado recebido uma média de 22 injeções de ranibizumab (0.3 ou 0.5 mg) durante 24 meses (Rosenfeld PJ et al 2006<sup>29</sup>). Ao fim de 1 ano os resultados foram positivos (Quadro 2) e os benefícios na acuidade visual mantinham-se ao fim de 2

**Quadro 2 | Resultados MARINA aos 12 meses**

	Perda inferior a 15 letras ETDRS	Ganho 15 ou mais letras ETDRS
<b>Ranibizumab 0,3 mg</b>	94,5%	25%
<b>Ranibizumab 0,5 mg</b>	94,6%	34%
<b>Placebo</b>	62%	5%
	p<0,001	p<0,001

anos. Pela primeira vez observava-se tendência para melhoria das acuidades visuais na DMRI exsudativa subfoveal.

O ANCHOR foi um ensaio subsequente de 2 anos, comparando o ranibizumab mensal com a terapêutica fotodinâmica (PDT) trimestral em membranas predominantemente clássicas com resultados igualmente promissores – Quadro 3. Foi realizado em 423 doentes recebendo 0.3 ou 0.5 mg de ranibizumab mensalmente. Também aqui se observou uma tendência para melhoria na DMRI exsudativa subfoveal.

**Quadro 3 | Resultados ANCHOR aos 12 meses**

	Perda inferior a 15 letras ETDRS	Ganho 15 ou mais letras ETDRS
Ranibizumab 0,3 mg	94%	36%
Ranibizumab 0,5 mg	96%	40%
PDT	64%	6%
	p<0,001	p<0,001

Os estudos PIER, SAILOR, EXCITE e SUSTAIN, com diferentes regimes de injecções (mas menor) mostraram resultados inferiores aos dos estudos MARINA e ANCHOR com injecções mensais. O Estudo PRONTO mostrou melhores resultados, com um regime de 3 injecções consecutivas seguidas de retratamento sempre que necessário. Trata-se contudo de um estudo com um pequeno número de doentes.

Comparando o ANCHOR com o FOCUS (ranibizumab vs, ranibizumab+TFD) parece que a combinação não melhora a acuidade visual e pelo contrário pode reduzi-la (Heier et al 2006<sup>15</sup>). A única vantagem parece ser a necessidade de tratamento menos frequente.

O RADICAL foi um ensaio clínico prospectivo, multicêntrico, randomizado fase 2, cujos resultados demonstraram que a combinação de terapias reduzia o número de tratamentos quando comparado com a monoterapia com o ranibizumab, com os mesmos efeitos na acuidade visual e segurança (<http://ophthalmologytimes.modernmedicine.com/ophthalmologytimes/Clinical+News/RADICAL>). Incluiu 162 doentes randomizados para 1 de 4 tratamentos. 1- Terapêutica dupla PDT com fluência reduzida seguido por ranibizumab (n=43); 2- Terapêutica tripla de PDT com fluência reduzida seguido de ranibizumab-dexametasona (n=39); 3- Terapêutica tripla com fluência muito reduzida seguida por ranibizumab-dexametasona (n=39); 4- Ranibizumab em monoterapia (n=41). Ao longo dos 24 meses, os pacientes com terapia tripla e com PDT com fluência

reduzida a metade necessitaram de uma média de 4.2 retratamentos vs 8.9 nos que receberam ranibizumab em monoterapia ( $p<0,01$ ). Aos 24 meses, a alteração média da acuidade visual desde a *baseline* não era estatisticamente significativa. Os resultados finais foram apresentados no “28th Annual Meeting of the American Society of Retina Specialists” em Agosto 2010.

O Pegaptanib foi aprovado em 2004 pela Food and Drug Administration (FDA), nos EUA para o tratamento de todos os subtipos de DMRI neovascular e pela European Medical Agency (EMA) para a Comunidade Europeia em 2006, na dose de 0.3 mg injectada no vítreo cada 6/7 semanas. Em 2006 o ranibizumab foi também aprovado pela FDA e pela EMA em 2007.

**3 – O Bevacizumab** (Avastin®) tal como o ranibizumab também se liga e inibe as formas activas de VEGF, - Ferrara et al 2004<sup>9</sup>. Ambos têm características semelhantes (Chen et al 1999<sup>4</sup>; Ferrara et al 2005<sup>10</sup>). O bevacizumab é um anticorpo humanizado monoclonal anti-VEGF, ao passo que o ranibizumab é um fragmento humanizado. São proteínas obtidas por manipulação genética a partir do mesmo anticorpo monoclonal murino - Presta et al 1997<sup>26</sup>. A afinidade do ranibizumab para o VEGF é cerca de 3 a 6 vezes maior do que a do bevacizumab - Ferrara et al 2004<sup>9</sup>, Chen et al 1999<sup>4</sup>, Presta et al 1997<sup>26</sup>.

Os regulamentos da Federal Food Drug and Cosmetic Administration exigem investigações com estudos adequados e bem controlados mas não existem dados robustos, evidência de nível 1, sobre a eficácia e segurança do Bevacizumab. Todas as publicações são de evoluções de curta duração.

Existem contudo estudos que parecem evidenciá-las. O Bevacizumab tem sido usado “*off-label*” no tratamento da DMRI neovascular com resultados a curto prazo encorajadores (Quadro 4). Em dois destes estudos Bashshur et al 2006<sup>2</sup> e Bashshur et al 2007<sup>3</sup> prospectivos realizados no Líbano, onde não é necessária a aprovação de um “Institutional Review Board”, foi usada dose superior à utilizada nos outros estudos. É preparado para uso oftalmológico - seringas de injecção intravítrea a partir das embalagens de uso oncológico.

Apenas três estudos têm um nível de evidência II - Falkenstein et al 2007<sup>7</sup>; Bashshur et al 2007<sup>3</sup>. Em 2010 foi publicado um estudo com nível de evidência I por Tufail et al<sup>35</sup> – Estudo ABC - que avaliou a eficácia (ganho de 15 letras ao fim de 1 ano; proporção de doentes com visão estável; acuidade visual média) e segurança do bevacizumab (1,25 mg IV) num estudo prospectivo, duplamente oculto, multicêntrico (3 centros no Reino Unido), randomizado e controlado em 131 doentes com 81 anos de idade média e membrana predominantemente clássica ou minimamen-

**Quadro 4 | Eficácia do bevacizumab (T1 - Tratamento 1, T2 - Tratamento 2)**

AA - Ano	Estudo	Duração	AV Melhoria	OCT Melhoria
Rich et al 2006	Retrospectivo 53 olhos	3 meses	20/160-20/125 p<0,001	99,6µm p<0,001
Avery et al 2006	Retrospectivo 81 olhos (1,25mg)	8 semanas	20/200-20/80 p<0,001	89µm p< 0,001
Spaide et al 2006	Retrospectivo 266 olhos (1,25mg)	3 meses	38,3% dobraram ângulo visão	127µm p<0,001
Bashshur et al 2006*	Prospectivo 17 olhos (2,5 mg)	12 semanas	20/252-20/70 p<0,001	211µm p< 0,001
Bashshur et al 2007*	Prospectivo, randomizado controlado	6 meses	Bevacizumab melhor p<0.001	Bevacizumab melhor p<0.04
	TFD 30 olhos vs. bevacizumab 30 olhos			
Smith et al 2007	Revisão Pub Med 96 olhos (89,5% 1,25mg)	14 semanas	0,88-0,86 Log MAR	92.46 µm
Emerson et al 2007	Retrospectivo 68 olhos (1,125mg)	3 meses	20/100-20/80-1 p<0,04	67 µm p<0,00002
Falkenstein et al 2007	Prospectivo	6 meses	<b>T1 - + 2,2L ETDRS p&lt;0,0004 vs T2 - mais 0,2 L p&lt;0,7</b>	<b>T1 - 73,2µm p&lt;0,05 vs T2 - 33 µm p&lt;0,21</b>
	<b>T1 bevacizumab primário (18 olhos) vs T2 falhanço de pegaptanib (20 olhos) seguido de bevacizumab</b>			
Pedersen et al 2009	Prospectivo não controlado bevacizumab 1,25mg (24 olhos)	6 meses	6 letras p<0,01	Redução p<0,01
Krebs et al 2009	Prospectivo não controlado bevacizumab 1,25mg (21 olhos)	6 meses	p=0,03	Redução p=0,001

te clássica. Realizaram 3 injeções IV com 6 semanas de intervalo, e tratamentos posteriores sempre que se mostrou necessário. Os controlos foram feitos com TFD ou pegaptanib segundo protocolos padrão (Quadro 5). Cento e vinte e um doentes completaram o estudo (5 abandonaram por efeitos adversos ou morte). Os doentes que receberam Bevacizumab não mostraram endoftalmite ou uveíte grave. A eficácia do tratamento com bevacizumab 1,25 mg intravítreo cada 6 semanas foi superior aos 2 outros tratamentos testados (pegaptanib, TFD ou tratamento simulado) com baixo índice de efeitos adversos.

**Quadro 5 | Resultados do estudo ABC aos 12 meses**

	Bevacizumab	Grupo controlo	p; OR; NNT
<b>Ganho de 15 letras</b>	32%	3%	p<0,001 OR - 18,1 NNT: 4 (3-6)
<b>Perda inferior a 15 letras</b>	91%	67%	p<0,001
<b>Variação média da AV</b>	mais 7 letras	menos 9,4 letras	p<0,001

O Royal College of Ophthalmologists (Reino Unido) reconhece as pressões financeiras dos prestadores de cuidados de saúde mas aconselha mais investigação sobre o uso ocular do bevacizumab. Não o recomenda como rotina em substituição dos anti-VEGF já licenciados e recomendados pelo National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Consideram que os dados existentes sobre a melhor dose de Bevacizumab, a frequência, a eficácia e a segurança a longo prazo, são insuficientes, tal como declara o próprio fabricante.

Decorrem actualmente vários estudos prospectivos, randomizados, multicêntricos, com nível I de evidência e que comparam a eficácia e a segurança do Bevacizumab com a do Ranibizumab. São exemplos o estudo CATT (*The Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatment Trial*) levado a cabo pelo National Eye Institute e o estudo IVAN na Universidade de Bristol ([www.ivan-trial.co.uk](http://www.ivan-trial.co.uk)).

#### ESTUDOS SOBRE A SEGURANÇA DO BEVACIZUMAB

Há três grandes revisões não controladas sobre a segurança do bevacizumab:



- 1- Wu et al 2008<sup>39</sup> analisaram retrospectivamente os dados de 1173 doentes injectados com bevacizumab “open-label” – baseline e mensalmente em 8 Instituições latino-americanas, num total de 4.030 olhos por doenças de várias etiologias - DMRI inclusivé, tendo especial atenção nos Efeitos Adversos (EA) cumulativos sistémicos e oculares durante 12 meses - Quadro 6;

**Quadro 6 | EA em 8 Instituições da América Latina - 2008**

EA sistémicos em 18 pacientes (1,5%)	
Hipertensão arterial aguda	0,59%
AVC	0,5%
Enfartes do miocárdio	0,4%
Aneurismas da artéria ilíaca	0,1%
Amputações de dedos	0,4%
Mortes	0,4%
EA oculares em 20 pacientes (0,45%)	
Endoftalmite bacteriana	0,16%
Descolamento traccional da retina	0,09%
Uveítes	0,09%
Descolamento regmatogénio da retina	0,02%
Hemorragia do vítreo	0,02%

- 2- O *International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey* recolheu dados de efeitos adversos graves via internet. O Site foi enviado a toda a comunidade internacional de Oftalmologistas da área de vítreo retina via correio electrónico. Em 70 centros de 12 países foram registadas 7133 injeções em 5228 doentes, não tendo sido observado nenhum efeito adverso grave com incidência superior a 0,21%. O registo refere-se a respostas dadas de Novembro de 2005 a Abril 2006. Os centros registaram um follow-up entre 1 a 7 meses (mediana 3,1, média 2,8) Fung et al 2006<sup>13</sup> – Quadro 7;
- 3- Schouten et al 2009<sup>31</sup> efectuaram uma revisão sistemática de todos os artigos referidos pelo Medline sobre o bevacizumab na DMRI exsudativa até Março de 2008, da “Cochrane Controlled Trials Register” e de referências dos artigos incluídos. A pesquisa de termos foi “Bevacizumab ou Avastin<sup>®</sup>” e “Macula\* ou ARMD ou AMD ou intra(-)vitreal or

**Quadro 7 | Índice de EA específicos**

Efeitos potenciais do procedimento	
Erosão corneana	0,15%
Lesão cristalino	0,01%
Endoftalmite	0,01%
Descolamento Retina	0,04%
Desconforto ligeiro	0,14%
Prurido	0,01%
Subida transitória da PIO	0,01%
Hemorragia subconjuntival	0,03%
EA relacionados com a droga	
Inflamação / uveíte	0,14%
Progressão da catarata	0,01%
Perda súbita visão	0,07%
CRAO	0,01%
Outros	
Aumento /novas hemorragias subretinianas	0,06%
Rasgaduras do EP	0,06%
EA por potencial acção sistémica EA	
Aumento da TA	0,21%
Trombose venosa profunda	0,01%
AIT	0,01%
AVC	0,07%
Morte	0,03%
Abreviaturas: CRAO – Oclusão artéria central retina; PIO – Pressão intraocular; EP – Epitélio Pigmentado; HSR – Hemorragia sub-retiniana; TA – Tensão arterial; AIT – Acidente Isquémico Transitório; AVC – Acidente Vascular Cerebral.	

intra(-)vitreous”. Foram analisados 3 ensaios randomizados controlados e 23 estudos e os resultados são apresentados no Quadro 8. Grande parte dos estudos analisados eram de curta duração, não eram randomizados nem controlados.

**Quadro 8 | EA em 23 estudos num total 1.396 pacientes sujeitos a bevacizumab injectado no vítreo - Incidência cumulativa por 100 doentes**

Descolamento posterior do vítreo	1,7%
Ruptura de EP	1,1%
Vitrite / uveíte	0,56%
Hemorragia subconjuntival	0,21%
Hemorragia submacular	0,21%
Progressão de catarata	0,18%
Endoftalmite	0,14%
Epiteliopatia corneana	0,14%
Enfarte miocárdio (1 doente 88 anos idade 2 meses apos 3ª injeção)	0,07%
AIT (um doente após suspender anticoagulantes)	0,07%
Morte por enfarte (fumador com efisema)	0,07%
AVC (doente 83 anos idade após 2ª injeção)	0,07%
Visão turva poucos dias	Alguns

A apreciação dos resultados do registo de efeitos secundários de tratamentos “off label” efectuado em bases de dados na internet, assim como a avaliação do registo dos mesmos efeitos secundários agrupando resultados de séries não controladas deve ter sempre em consideração potenciais limitações associadas. Por um lado trata-se de registos voluntários que não requerem comprovação documental (ex: nos ensaios clínicos nível 1 de evidência é necessário juntar ao processo, documentação referente a análises laboratoriais, exames complementares, certidões de óbito e registos clínicos. Nos registos de bases de dados tal em regra, não é necessário. Por outro lado os resultados podem estar condicionados por uma tendência a um sub-registo de efeitos secundários adversos graves, tais como morte, AVC, enfarte de miocárdio, com possíveis implicações médico-legais.

**Os custos** - O uso do Avastin® generalizou-se em menos de 6 meses desde a primeira publicação (Rosenfeld P et al 2005<sup>30</sup>), através de comunicações pessoais em reuniões médicas, jornalistas, doentes e de correio electrónico, dada a racionalidade das bases científicas do tratamento, eficácia, aparente segurança a curto prazo e sobretudo, os custos incomparavelmente menores – Quadro 9.

O custo do ranibizumab aprovado pelo FDA é, sem dúvida, significativamente superior ao custo do bevacizumab

**Quadro 9 | Custos comparativos do bevacizumab e do ranibizumab**

	Lucentis (HUC)	Avastin® (100mg)
<b>Preço por ampola</b>	± 1050€	± 500€ (possibilidade de fraccionar a dose)
<b>Preço por tratamento</b>	± 1050€	± 25-500€ (Variável de acordo com nº divisões)
<b>Nº tratamento/ 2 anos</b>	Variável: ± 8-12 tratamentos	Variável: ± 8-12 tratamentos

“off-label” no tratamento DMRI exsudativa. Uma injeção de ranibizumab pode custar aproximadamente até 40 vezes mais o custo do bevacizumab preparado para injeção intravítrea. A enorme diferença de custos e a aparente semelhança de segurança e eficácia leva os oftalmologistas a utilizarem crescentemente o bevacizumab *off-label*. Actualmente o bevacizumab representa 60% das injeções efectuadas no tratamento da DMRI exsudativa e o ranibizumab 40%.

**Vantagens e desvantagens** - As potenciais vantagens do bevacizumab sobre o ranibizumab incluem o baixo preço e um maior tempo de semi-vida no vítreo - Mordenti et al 1999<sup>22</sup>.

As potenciais desvantagens incluem as maiores dimensões moleculares (149 kD v.s 48 kD), a presença de um segmento Fc pró-inflamatório não existente no ranibizumab, uma maior semi-vida na corrente sanguínea e a inexistência dos dados de eficácia e segurança, com nível I de evidência científica a longo prazo, já existentes para o ranibizumab.

**Questões de ética** - O uso “off-label” de um medicamento, consiste na sua utilização com uma finalidade diferente da aprovada pela FDA ou EMEA. O seu uso é muito frequente sem que sejam levantadas “questões éticas”. Segundo Conroy et al - 20005, nos Hospitais Pediátricos quase metade das prescrições ou não estão aprovadas ou são *off-label*. O mesmo acontece em oftalmologia de forma rotineira.

Uma pesquisa no Google mostrou 341 000 citações do uso “off-label” de medicamentos em oftalmologia [http://www.google.com/search?hl\\_en&lr\\_&q\\_off-label.use\\_of\\_medications\\_in\\_ophthalmology&btnG\\_Search](http://www.google.com/search?hl_en&lr_&q_off-label.use_of_medications_in_ophthalmology&btnG_Search).

A injeção sub-conjuntival ou intracamerular de vários antibióticos é usada “off-label” na prevenção das endoftalmites bacterianas depois da cirurgia de catarata e, nas uveítes é usada a injeção de corticóides. No pós-operatório de cirurgia de glaucoma os corticóides subconjuntivais são usados desde 1985 para minimizar a fibrose no local da filtragem muito antes de um ensaio clínico randomiza-

do ter demonstrado a sua eficácia e segurança - Starita et al 1985<sup>34</sup>. A maioria dos membros da "American Glaucoma Society" preferem a mitomicina C subconjuntival intraoperatória ao 5-FU - Joshi et al 2002<sup>16</sup> apesar de este ser suportado por 2 ensaios clínicos randomizados - Katz et al 1995<sup>17</sup> e Kitazawa et al 1991<sup>20</sup>. O próprio uso tópico da Oxibuprocaina na anestesia na cirurgia da catarata é outro exemplo do uso "off-label". É claro que há o risco de efeitos adversos inesperados, mas o mesmo pode acontecer em drogas aprovadas pela FDA e EMEA como o Vioxx<sup>®</sup>, cujos efeitos deletérios só surgiram depois de anos de uso e de milhares de prescrições. Só recentemente se verificaram os riscos de fractura da anca depois de anos de uso dos inibidores da bomba de protões - Yang et al 2006<sup>37</sup>. Os estudos de fase 4 reduzem esta possibilidade.

A prática da MBE é importante, mas também o é a prática compassiva e ética. Os médicos têm liberdade para usar um produto disponibilizado no mercado apesar de os laboratórios não estimularem o uso "off-label". No passado os laboratórios farmacêuticos foram penalizados por promoverem o seu uso e reagiram implementando normas éticas - políticas e práticas - para evitar a sua promoção.

The U.S. Food and Drug Administration diferencia o uso "off-label" e o uso "investigacional" de fármacos disponíveis no mercado. Se um médico usa um fármaco ou procedimento numa indicação não registada no rótulo, tem a responsabilidade de estar bem informado sobre o fármaco, basear-se em razões científicas sólidas e o acto terapêutico resultar de um consentimento informado do doente.

A American Academy of Ophthalmology solicitou às Companhias de Seguros que aprovassem e pagassem o Avastin<sup>®</sup>, apesar de o tratamento não estar ainda aprovado pelo FDA (<http://www.ao.org/news/release/20060420.cfm>) Wong et al 2006.

Um modelo de consentimento informado especificamente redigido para o consentimento à utilização do Avastin<sup>®</sup> está disponível no Ophthalmic Mutual Insurance Company (San Francisco),

[http://www.omic.com/resources/risk\\_man/forms.cfm](http://www.omic.com/resources/risk_man/forms.cfm).

Com o passar do tempo, criou-se na comunidade internacional de oftalmologistas um consenso mais ou menos alargado sobre o racional da utilização do Avastin<sup>®</sup> no tratamento da DMRI e sobre a provável existência de riscos secundários mínimos e aceitáveis. A relação custo/benefício é de tal maneira óbvia que o seu uso se tornou generalizado e admitido por várias Sociedades Profissionais.

O uso dum produto disponível no mercado com intenção de "praticar uma medicina esclarecida" não exige a submissão à investigação da nova aplicação da droga ou à revisão por um "Institutional Review Board". O uso off-

label admitido por Sociedades Profissionais acrescenta um apoio suplementar, mas a responsabilidade primária pertence sempre ao médico que deve aceitar as consequências.

## REFERÊNCIAS

1. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 363–372.
2. Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, Haddad ZA, El Haibi CP and Nouredin BN. Intravitreal Bevacizumab for the Management of Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(1): 1-9.
3. Bashshur ZF, Schakal A, Hamam RN, El Haibi CP, Jaafar RF, Nouredin BN. Intravitreal Bevacizumab vs Verteporfin Photodynamic Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 2007; 125(10): 1357-1361.
4. Chen Y, Wiesmann C, Fuh G, et al. Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen. *J Mol Biol* 1999; 293: 865–81.
5. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *European Network for Drug Investigation in Children. BMJ* 2000; 320: 79–82.
6. Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CJ, Wilson DJ, Francis PJ, Stout T, Emerson GG, Schlesinger TK, Nolte SK, Klein ML. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2007; 27: 439–444.
7. Falkenstein IA, Cheng L, Morrison VL, Kozak I, Tamewar AM, Freeman WR. Standardized visual acuity results associated with primary versus secondary bevacizumab (avastin) treatment for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* 2007; 27: 701–706.
8. Ferrara N, Carver Moore K, Chen H, et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature* 1996; 380: 439–442.
9. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 391–400.
10. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for



- cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 333: 328–35.
11. Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 859–870.
  12. Ferris FL III, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1640-1642.
  13. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1344–1349.
  14. Gragoudas E, Adamis AP, Cunningham ET, Feinsod M, Guyer DR, for the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. *N Engl J Med* 2004; 351: 2805-16.
  15. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, Ferrone PJ, Jumper JM, Gentile RC, Kotlovker D, Chung CY. Ranibizumab Combined With Verteporfin Photodynamic Therapy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Year 1 Results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1532-1542.
  16. Joshi AB, Parrish RK II, Feuer WF. 2002 survey of the American Glaucoma Society: practice preferences for glaucoma surgery and antifibrotic use. *J Glaucoma* 2005; 14: 172–174.
  17. Katz GJ, Higginbotham EJ, Lichter PR, et al. Mitomycin C vs 5-fluorouracil in high-risk glaucoma filtering surgery: extended follow-up. *Ophthalmology* 1995; 102: 1263-1269.
  18. Keyt BA, Berleau LT, Nguyen HV, et al. The carboxy-terminal domain (111-165) of vascular endothelial growth factor is critical for its mitogenic potency. *J Biol Chem* 1996; 271: 7788–7795.
  19. Kim I, Ryan AM, Rohan R, et al. Constitutive expression of VEGF, VEGFR-1, and VEGFR-2 in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2115–21.
  20. Kitazawa Y, Kawase K, Matsushita H, Minobe M. Trabeculectomy with mitomycin. A comparative study with fluorouracil. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1693–1698.
  21. Krebs I, Lie S, Stolba U, Zeiler F, Felke S, Binder S. Efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for early and advanced neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2009 Sep; 87(6): 611-7.
  22. Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, et al. Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol* 1999; 27: 536–544.
  23. Mordenti J, Thomsen K, Licko V, et al. Intraocular pharmacokinetics and safety of a humanized monoclonal antibody in rabbits after intravitreal administration of a solution or a PLGA microsphere formulation. *Toxicol Sci* 1999; 52: 101–106.
  24. Patel PJ, Bunce C, Tufail A, for the ABC Trial Investigators. A randomised, double-masked phase III/IV study of the efficacy and safety of Avastin® (Bevacizumab) intravitreal injections compared to standard therapy in subjects with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: clinical trial design. *Trials* 2008, 9:56 doi:10.1186/1745-6215-9-56.
  25. Pedersen KB, Sjølie AK and Møller F. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration in treatment-naïve patients. *Acta Ophthalmol.* 2009; 87: 714–719.
  26. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997; 57: 4593–9.
  27. Rhee DJ, Rapuano CJ, Belzer TL, Fraunfelder FW. Off-label drug applications in ophthalmology. In: Rhee DJ, Rapuano CJ, Belzer TL, Fraunfelder FW, editors. *PDR 34 edition 2006. Physicians' desk reference for ophthalmic medicines.* Montvale: Thomson PDR, 2005:18–19. – cit Parrish et al 2007.
  28. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Dubovy SR, Davis JL, Flynn Jr HW, Gonzalez S, Feuer WJ, Lin RC, Lalwani GA, Nguyen JK, Kumar GV. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 495– 511.
  29. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, and Kim RY, for the MARINA Study Group\*. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419-1431.
  30. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36:270–271.
  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. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (2009) 247: 1–11.
  32. Smith DP, Meyer D. Intravitreal bevacizumab: an analysis of the evidence. *Clin Ophthalmol* 2007;1(3): 273–284.

33. Spaide RF, Laud K, Fine FH, Klanecnik Jr JM, Meyerle CB, Yannuzzi LA, John Sorenson J, Slakter J, Fisher YI, Cooney MJ. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 383–390.
34. Starita RJ, Fellman RL, Spaeth GL, et al. Short and long term effects of postoperative corticosteroids on trabeculectomy. *Ophthalmology* 1985; 92: 938-46.
35. Tufail, Patel PJ, Egan C, Hykin P, da Cruz L, Gregor Z, Dowler J, Majid MA, Bailey C, Mohamed Q, Johnston R, Catey Bunce C, Wen Xing W. ABC Trial Investigators Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study *BMJ* 2010; 340:c2459.  
U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Macugen (pegaptanib sodium injection). NDA 21-756/S006. Available at: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021756s006,s0071bl.pdf>.
36. Van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Inhibitors of ocular neovascularization: promises and potential problems. *JAMA* 2005; 293:1509 –1513.
37. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947–2953.
38. Web JA. Genentech decision expands access to bevacizumab. *Ophthalmol Times* January 15, 2008.
39. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arevalo JF, Berrocal MH, Farah ME, Maia M, Roca JA, Rodriguez 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: 81-87.
40. Wong D, Kyle G. Some ethical considerations for the “off-label” use of drugs such as Avastin. Is off-label use of drugs legal? *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1218-1219.