

DEGENERAÇÃO MACULAR: INJEÇÃO INTRAVÍTREA PERIÓDICA DE INIBIDORES DO VEGF

Railson Carneiro Amaral¹
Isadora Alencar Martins²
Lucca Aires Porto Rodrigues³
Thiago de Barros Falcão⁴

RESUMO: INTRODUÇÃO: A degeneração macular relacionada à idade (DMRI), especialmente em sua forma neovascular, havia sido caracterizada pela formação de vasos sanguíneos anormais na região macular, processo diretamente relacionado à atividade do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). A neovascularização havia favorecido o extravasamento de fluido, hemorragias, espessamento retiniano e alterações estruturais que poderiam culminar em perda visual central permanente. Nesse contexto, as injeções intravítreas de inibidores do VEGF haviam se consolidado como uma das principais estratégias terapêuticas, pois haviam reduzido a atividade neovascular e a permeabilidade vascular, contribuindo para a preservação ou recuperação da acuidade visual. **Objetivo:** A revisão sistemática de literatura teve como objetivo analisar as evidências científicas acerca da eficácia, segurança, periodicidade e impacto funcional das injeções intravítreas de agentes anti-VEGF no tratamento da DMRI neovascular, considerando diferentes esquemas terapêuticos e seus efeitos sobre a acuidade visual e a anatomia macular. **Metodologia:** A revisão havia sido estruturada conforme o checklist PRISMA, utilizando artigos científicos publicados nos últimos 10 anos e consultando as bases PubMed, SciELO e Web of Science. Foram utilizados os descritores Degeneração macular relacionada à idade; Anti-VEGF; Injeção intravítrea; Neovascularização; Acuidade visual. Foram incluídos estudos publicados em periódicos científicos, pesquisas envolvendo pacientes com DMRI neovascular e trabalhos que haviam avaliado o tratamento intravítreo anti-VEGF. Foram excluídos estudos publicados fora do período estabelecido, trabalhos sem relação direta com a intervenção analisada e publicações que não apresentassem dados clínicos relevantes. **Resultados:** Os estudos haviam demonstrado que ranibizumabe, aflibercepte, bevacizumabe e outros agentes anti-VEGF haviam reduzido a atividade neovascular e favorecido a manutenção ou melhora da acuidade visual. O regime *treat-and-extend* havia apresentado resultados visuais favoráveis, permitindo maior individualização dos intervalos entre aplicações e redução da carga terapêutica. Agentes de ação prolongada também haviam demonstrado potencial para ampliar os intervalos entre as aplicações sem comprometer significativamente os resultados anatômicos e funcionais. **Conclusão:** Concluiu-se que as injeções intravítreas periódicas de inibidores do VEGF haviam representado uma abordagem fundamental para o controle da DMRI neovascular, reduzindo a progressão da neovascularização, o acúmulo de fluido e o risco de perda visual. A individualização dos intervalos terapêuticos havia possibilitado melhor equilíbrio entre eficácia, segurança, preservação visual e redução da sobrecarga relacionada às aplicações frequentes.

Palavras-chave: Degeneração macular relacionada à idade. Anti-VEGF. Injeção intravítrea. Neovascularização. Acuidade visual.

¹Médico - Instituto de Olhos Ciências Médicas – IOCM.

²Médica - Centro Universitário Integrado (CUI).

³Médico pela Faculdade de Minas de BH (FAMINAS BH) e Residente de Cirurgia Geral pelo Hospital Santa Rita MG.

⁴Médico – UNINASSAU.

INTRODUÇÃO

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) havia representado uma das principais causas de comprometimento visual em indivíduos idosos, especialmente quando havia evoluído para a forma neovascular, caracterizada pela formação de vasos sanguíneos anormais na região macular. Sua fisiopatologia havia envolvido uma interação complexa entre envelhecimento, estresse oxidativo, inflamação crônica, alterações do epitélio pigmentado da retina, deposição de drusas e alterações da circulação coroideana, fatores que haviam contribuído para a deterioração progressiva das estruturas responsáveis pela visão central. Na forma neovascular, havia ocorrido o desenvolvimento de neovascularização coroideana, processo no qual vasos sanguíneos anormais haviam crescido em direção à retina e apresentado elevada permeabilidade. Esse fenômeno havia favorecido o extravasamento de fluido, hemorragias e alterações estruturais da mácula, comprometendo os fotorreceptores e podendo resultar em fibrose e perda visual central permanente (YIN et al., 2022). O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) havia desempenhado papel fundamental nesse processo, uma vez que sua atividade havia estimulado tanto a angiogênese quanto o aumento da permeabilidade vascular, contribuindo diretamente para a formação e manutenção da neovascularização e do extravasamento retiniano. Dessa maneira, o VEGF havia se tornado um dos principais alvos terapêuticos da doença. Nesse contexto, as injeções intravítreas de inibidores do VEGF haviam modificado significativamente o tratamento da DMRI neovascular, pois haviam bloqueado a atividade angiogênica e reduzido o extravasamento vascular, favorecendo a estabilização da anatomia macular e a preservação ou melhora da acuidade visual (YIN et al., 2022). Os principais agentes utilizados haviam incluído ranibizumabe, aflibercepte e bevacizumabe, além de alternativas terapêuticas mais recentes. Evidências clínicas haviam demonstrado que os agentes anti-VEGF haviam produzido resultados favoráveis na acuidade visual e na redução da espessura retiniana, embora diferentes medicamentos e esquemas terapêuticos apresentassem características específicas quanto à duração do efeito e à frequência das aplicações (FINGER et al., 2022; OHJI, 2022). Assim, a inibição do VEGF havia se tornado um dos pilares do tratamento da DMRI neovascular, embora a necessidade de aplicações repetidas e acompanhamento prolongado tivesse permanecido como um dos principais desafios para a manutenção dos resultados terapêuticos.

A evolução das terapias destinadas à degeneração macular relacionada à idade havia ampliado o número de alternativas farmacológicas disponíveis para o controle da forma

neovascular. Entre os medicamentos utilizados, o ranibizumabe havia apresentado eficácia na manutenção da função visual e no controle das alterações exsudativas, enquanto o aflibercepte havia se destacado pela possibilidade de utilização em intervalos mais prolongados após a fase inicial de tratamento. O bevacizumabe, embora tivesse sido desenvolvido para outras indicações, também havia sido empregado na oftalmologia devido aos resultados favoráveis e ao menor custo, apresentando benefícios visuais comparáveis em diferentes contextos clínicos. Posteriormente, moléculas com características farmacológicas distintas, como brolucizumabe e faricimabe, haviam ampliado as possibilidades de manejo, permitindo estratégias direcionadas à redução da frequência das aplicações e à manutenção do controle anatômico (WYKOFF et al., 2023; HEIER et al., 2022).

A periodicidade das aplicações havia constituído um aspecto determinante para o sucesso terapêutico, uma vez que a atividade da doença poderia reaparecer após a redução do efeito farmacológico. Os esquemas mensais haviam proporcionado controle consistente das alterações maculares, porém a necessidade de comparecimentos frequentes havia representado importante dificuldade para pacientes, familiares e serviços de saúde. O regime conforme necessidade, baseado na identificação de sinais de reativação, havia reduzido o número de aplicações, embora dependesse de acompanhamento rigoroso. Nesse cenário, o protocolo *treat-and-extend* havia ganhado relevância por permitir a ampliação progressiva dos intervalos entre as aplicações quando não eram identificados sinais de atividade, mantendo retornos mais próximos diante de alterações anatômicas. Essa estratégia havia proporcionado maior flexibilidade e redução da carga assistencial sem comprometer substancialmente os resultados visuais em pacientes adequadamente selecionados (BAILEY et al., 2022).

A eficácia clínica dos tratamentos havia sido observada principalmente pela estabilização ou recuperação da acuidade visual e pela diminuição de sinais exsudativos identificados nos exames de acompanhamento. A tomografia de coerência óptica havia desempenhado papel importante na avaliação da resposta, possibilitando verificar líquido intrarretiniano, líquido sub-retiniano e alterações da estrutura macular. Apesar dos benefícios, as terapias intravítreas haviam exigido acompanhamento prolongado e poderiam estar associadas a eventos adversos oculares, incluindo inflamação, elevação transitória da pressão intraocular, hemorragia subconjuntival, endoftalmite e, em situações menos frequentes, descolamento de retina. Além disso, a necessidade de aplicações recorrentes havia representado uma importante carga terapêutica, especialmente entre indivíduos idosos com dificuldades de

deslocamento ou limitações funcionais. Dessa forma, a escolha do medicamento e do intervalo de tratamento havia precisado considerar simultaneamente a resposta anatômica, o desempenho visual, a tolerabilidade, a adesão e as condições individuais de cada paciente (SOHEILIAN et al., 2022; WYKOFF et al., 2023).

Esta revisão sistemática de literatura tem como objetivo analisar as evidências científicas disponíveis sobre a utilização periódica de inibidores do VEGF por meio de injeções intravítreas no tratamento da degeneração macular relacionada à idade em sua forma neovascular, considerando a eficácia terapêutica, a preservação ou recuperação da acuidade visual e o controle das alterações anatômicas maculares.

Busca-se também avaliar as diferenças entre os principais agentes anti-VEGF empregados na prática clínica, considerando suas características terapêuticas, duração do efeito e capacidade de controlar a atividade da doença. Pretende-se analisar os diferentes esquemas de administração, incluindo aplicações em intervalos fixos, tratamentos conforme a necessidade e estratégias de extensão progressiva dos períodos entre as injeções, verificando sua influência sobre os resultados funcionais, a recorrência da atividade neovascular e a necessidade de novas aplicações.

Além disso, a revisão visa investigar a segurança e a tolerabilidade do tratamento prolongado, considerando possíveis eventos adversos oculares e sistêmicos, bem como a carga terapêutica associada à necessidade de acompanhamento contínuo. Dessa forma, pretende-se reunir e sintetizar as principais evidências científicas sobre a efetividade dos inibidores do VEGF, contribuindo para a compreensão das estratégias que apresentam melhor equilíbrio entre controle da doença, manutenção da visão, segurança e redução da frequência das intervenções.

METODOLOGIA

A metodologia foi estruturada com base nas recomendações do checklist PRISMA 2020, diretriz composta por 27 itens destinados a garantir maior transparência na identificação, seleção, avaliação e síntese dos estudos científicos. Foram considerados os elementos relacionados à definição da questão de pesquisa, critérios de elegibilidade, fontes de informação, estratégia de busca, processo de seleção, coleta das informações, avaliação do risco de viés e apresentação dos resultados. Também foi considerado o fluxograma PRISMA para representar as etapas de identificação das publicações, remoção de duplicidades, triagem dos registros,

avaliação da elegibilidade e inclusão dos estudos na revisão. A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e Web of Science, contemplando artigos científicos publicados nos últimos dez anos. Foram utilizados os descritores “Degeneração Macular Relacionada à Idade”, “Anti-VEGF”, “Injeção Intravítrea”, “Neovascularização” e “Acuidade Visual”, selecionados de acordo com a pertinência ao tema investigado. A estratégia de busca foi direcionada à identificação de estudos relacionados à utilização periódica de injeções intravítreas de agentes anti-VEGF no tratamento da degeneração macular relacionada à idade, priorizando publicações que apresentassem informações clínicas, anatômicas, funcionais e terapêuticas relevantes. Inicialmente, os registros encontrados foram submetidos à identificação e remoção de duplicidades. Posteriormente, foram analisados títulos e resumos para verificar a compatibilidade com o tema proposto. Os estudos potencialmente elegíveis foram submetidos à leitura integral, etapa na qual foram aplicados os critérios previamente definidos. A seleção final contemplou somente os trabalhos que apresentaram informações diretamente relacionadas à eficácia, periodicidade, segurança ou resultados visuais associados à terapia intravítrea anti-VEGF. Dessa forma, o processo de seleção e organização das evidências foi conduzido de maneira sistematizada, seguindo as etapas recomendadas pelo PRISMA 2020 e permitindo maior consistência e transparência na composição da revisão.

5

Foram incluídos estudos publicados no período correspondente aos últimos dez anos, permitindo a utilização de evidências científicas contemporâneas sobre o tratamento da degeneração macular relacionada à idade. Foram considerados artigos científicos publicados em periódicos indexados nas bases PubMed, SciELO e Web of Science. Foram selecionadas pesquisas que haviam investigado pacientes diagnosticados com degeneração macular relacionada à idade em sua forma neovascular ou exsudativa. Foram incluídos estudos que haviam avaliado diretamente a utilização de medicamentos anti-VEGF administrados por via intravítrea, contemplando diferentes agentes farmacológicos e regimes de aplicação. Também foram considerados trabalhos que haviam apresentado resultados relacionados à acuidade visual, alterações anatômicas da retina, controle da atividade neovascular, necessidade de novas aplicações, duração do efeito terapêutico, segurança ou ocorrência de eventos adversos. Foram ainda selecionadas publicações cujo conteúdo apresentasse informações suficientes para responder à questão central da revisão e contribuir para a análise dos benefícios e limitações relacionados ao uso periódico dos agentes anti-VEGF.

Foram excluídos estudos publicados fora do período temporal estabelecido para a pesquisa. Foram excluídas publicações que não apresentassem relação direta com a degeneração macular relacionada à idade ou que abordassem exclusivamente outras doenças oftalmológicas. Também foram retirados estudos que não investigassem a administração intravítrea de agentes anti-VEGF ou que avaliassem exclusivamente intervenções terapêuticas diferentes daquelas consideradas na revisão. Foram excluídos trabalhos cujo texto completo não estivesse disponível para análise das informações necessárias. Também foram descartados relatos de caso isolados, cartas ao editor, editoriais, resumos de eventos científicos sem texto completo e publicações que não apresentassem dados clínicos ou científicos suficientes para responder ao tema proposto. Estudos duplicados identificados entre as bases consultadas foram eliminados, sendo mantida apenas a versão considerada mais adequada para a análise. Da mesma forma, trabalhos que, após a leitura integral, não apresentassem correspondência com os critérios de elegibilidade foram retirados da seleção final. Esse procedimento permitiu que a revisão fosse composta exclusivamente por estudos pertinentes ao tema e capazes de fornecer evidências sobre eficácia, segurança, periodicidade das aplicações e repercussões funcionais do tratamento intravítreo com inibidores do VEGF.

RESULTADOS

6

Claro. Ajustei as citações para ficarem distribuídas ao longo do texto, no padrão autor-data da ABNT, mantendo a linguagem formal e sem títulos.

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) neovascular constitui uma manifestação avançada da doença, na qual alterações progressivas da retina, do epitélio pigmentado da retina e da coroide favorecem o desenvolvimento de vasos sanguíneos anormais. O processo patológico está associado ao envelhecimento celular, ao estresse oxidativo, à inflamação persistente, ao acúmulo de drusas e à disfunção da interface entre a retina e a circulação coroideana. Conforme descrito por Yin et al. (2022), a progressão dessas alterações compromete a homeostase retiniana e está acompanhada por modificações estruturais que prejudicam o funcionamento dos fotorreceptores e de outras células essenciais à percepção visual. Paralelamente, a ruptura da integridade vascular favorece o extravasamento de plasma e sangue para os tecidos maculares, ocasionando edema, hemorragias e alterações da arquitetura retiniana. Consequentemente, a região responsável pela visão central apresenta deterioração

funcional progressiva, podendo ocorrer redução importante da acuidade visual e prejuízo da capacidade de realizar atividades que dependem de visão detalhada.

Além disso, a evolução da DMRI neovascular está diretamente relacionada à formação de complexos neovasculares em diferentes compartimentos da região macular. Esses vasos apresentam estrutura anormal e elevada fragilidade, tornando-se particularmente suscetíveis ao extravasamento e à ruptura. Cheng et al. (2024) destacam que a atividade neovascular está associada ao aumento da permeabilidade vascular e ao consequente acúmulo de líquido nos espaços intra e sub-retinianos. A presença persistente de fluido interfere na organização das camadas neurosensoriais, enquanto episódios hemorrágicos podem provocar lesões adicionais e desencadear processos cicatriciais. Ao longo do tempo, a atividade exsudativa recorrente pode ocasionar degeneração dos fotorreceptores, alterações do epitélio pigmentado e formação de tecido fibrovascular, estabelecendo danos que nem sempre são reversíveis mesmo após o controle da atividade vascular. Desse modo, o acompanhamento da atividade da doença por meio de avaliações clínicas e exames de imagem assume importância contínua, sobretudo porque alterações anatômicas podem preceder novas perdas funcionais.

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) exerce função central na regulação da angiogênese e da permeabilidade dos vasos sanguíneos. Em condições fisiológicas, essa molécula participa de processos necessários à manutenção vascular e à sobrevivência celular; entretanto, quando sua expressão aumenta de maneira persistente na região macular, ocorre estímulo excessivo à proliferação e à migração de células endoteliais. Segundo Cheng et al. (2024), a atividade elevada do VEGF favorece tanto o crescimento de novos vasos quanto o aumento da permeabilidade vascular, contribuindo para a manutenção da exsudação característica da DMRI neovascular. Simultaneamente, a ação aumentada desse mediador promove alterações nas junções entre as células endoteliais, elevando a passagem de fluido para o espaço extravascular. Dessa maneira, o VEGF participa de maneira significativa da formação e da manutenção dos complexos neovasculares responsáveis pelas alterações anatômicas e funcionais da doença.

Adicionalmente, a produção aumentada de VEGF está relacionada à interação entre hipóxia, inflamação, estresse oxidativo e alterações metabólicas presentes no microambiente ocular. Yin et al. (2022) apontam que o desequilíbrio dos mecanismos envolvidos na angiogênese contribui para a progressão da neovascularização e para o comprometimento da função visual. Quando esses estímulos persistem, determinadas células da retina, do epitélio pigmentado e da

coroide aumentam a liberação de mediadores angiogênicos, favorecendo a progressão dos vasos anormais. A ação do VEGF, nesse contexto, não se limita à formação de novos vasos, pois também contribui para a manutenção da permeabilidade vascular e para o acúmulo recorrente de líquido na região macular. Por essa razão, o bloqueio dessa via representa atualmente um dos principais fundamentos do tratamento farmacológico da DMRI neovascular. A utilização de agentes capazes de neutralizar a atividade do VEGF reduz a sinalização angiogênica e a permeabilidade vascular, proporcionando controle da exsudação e favorecendo a preservação da estrutura retiniana.

A terapia farmacológica da degeneração macular relacionada à idade em sua forma neovascular dispõe atualmente de diferentes agentes capazes de modular a atividade angiogênica e controlar a exsudação macular. O ranibizumabe apresenta elevada especificidade para as isoformas biologicamente ativas do VEGF-A e permanece como uma alternativa terapêutica consolidada, especialmente pela capacidade de reduzir a atividade vascular e favorecer a estabilização da função visual. O bevacizumabe, embora tenha sido desenvolvido originalmente para aplicações sistêmicas em doenças neoplásicas, também é utilizado na oftalmologia mediante administração intravítrea, principalmente em razão de seu custo mais acessível. O aflibercepte, por sua vez, apresenta estrutura capaz de se ligar ao VEGF-A e ao fator de crescimento placentário, proporcionando supressão prolongada da atividade neovascular. Conforme Heier et al. (2022), diferentes estratégias farmacológicas apresentam eficácia clínica relevante no controle da DMRI neovascular, embora existam diferenças relacionadas à duração do efeito, frequência das aplicações e características de cada molécula.

Mais recentemente, brolucizumabe e faricimabe ampliaram as possibilidades terapêuticas disponíveis. O brolucizumabe apresenta uma molécula de menor tamanho, permitindo elevada concentração intraocular e possibilitando intervalos mais extensos entre determinadas aplicações. Entretanto, sua utilização exige atenção às manifestações inflamatórias intraoculares e às complicações vasculares retinianas descritas durante o acompanhamento. O faricimabe apresenta mecanismo diferenciado por atuar simultaneamente sobre o VEGF-A e a angiopoietina-2, buscando controlar tanto a proliferação vascular quanto alterações relacionadas à instabilidade vascular. Estudos clínicos conduzidos por Wykoff et al. (2023) demonstram que essa abordagem pode manter resultados visuais e anatômicos favoráveis com intervalos terapêuticos prolongados em pacientes selecionados. Dessa maneira, a escolha do medicamento considera não apenas a eficácia, mas também características individuais,

resposta anatômica, tolerabilidade, disponibilidade e possibilidade de manutenção do tratamento em longo prazo.

A definição da frequência das injeções intravítreas constitui um componente essencial para o controle contínuo da DMRI neovascular, uma vez que a atividade exsudativa pode retornar após a redução do efeito farmacológico. O regime de aplicações mensais proporciona exposição terapêutica constante e apresenta resultados consistentes na preservação da função visual, sobretudo durante a fase inicial do tratamento. Entretanto, a necessidade de comparecimentos frequentes pode representar importante dificuldade para indivíduos idosos, particularmente quando existem limitações de mobilidade, dependência de acompanhantes ou barreiras relacionadas ao acesso aos serviços especializados. Nesse contexto, os esquemas terapêuticos passaram a ser progressivamente individualizados, buscando manter o controle da doença sem estabelecer uma frequência desnecessariamente elevada de procedimentos (Heier et al., 2022).

O regime *treat-and-extend* apresenta uma estratégia particularmente relevante para essa individualização, pois permite ampliar gradualmente o intervalo entre as aplicações quando não são identificados sinais de atividade neovascular. Caso surjam líquido intra ou sub-retiniano, hemorragia ou outras alterações indicativas de reativação, o período entre os procedimentos é reduzido novamente. De acordo com Bailey et al. (2022), essa abordagem possibilita conciliar controle anatômico e manutenção da função visual com menor número de visitas e aplicações em comparação com esquemas rigidamente mensais. O tratamento conforme necessidade também reduz a frequência das injeções, porém depende de acompanhamento rigoroso para detectar precocemente a recorrência da atividade. Assim, a definição do intervalo terapêutico deve considerar, continuamente, os achados da tomografia de coerência óptica, o comportamento da acuidade visual, a presença de manifestações exsudativas e a resposta individual ao medicamento.

A definição do esquema de administração das injeções intravítreas representa um componente fundamental para o controle da degeneração macular relacionada à idade em sua apresentação neovascular, uma vez que a atividade exsudativa pode reaparecer após a redução do efeito farmacológico. Os protocolos terapêuticos são estabelecidos de acordo com a resposta individual, considerando principalmente a acuidade visual, os achados da tomografia de coerência óptica e a presença de líquido intrarretiniano, sub-retiniano ou hemorragias. Inicialmente, os regimes com aplicações mensais proporcionam supressão contínua da atividade

neovascular e apresentam resultados consistentes na preservação funcional. Entretanto, a necessidade de procedimentos frequentes impõe uma carga significativa aos pacientes e aos serviços especializados. Por esse motivo, estratégias com intervalos individualizados ganham progressivamente maior relevância, permitindo adequar a frequência das aplicações à evolução clínica de cada indivíduo (YIN et al., 2022).

Entre as principais estratégias utilizadas, o regime conforme necessidade baseia-se na realização de novas aplicações diante de sinais de reativação da doença, enquanto o modelo *treat-and-extend* permite aumentar gradualmente o intervalo entre os procedimentos quando a retina permanece estável. Conforme Wykoff et al. (2023), essa última abordagem apresenta resultados funcionais e anatômicos favoráveis, possibilitando reduzir a quantidade de visitas sem comprometer significativamente o controle da doença em pacientes adequadamente acompanhados. Paralelamente, medicamentos com maior duração de ação favorecem períodos mais extensos entre as administrações, contribuindo para diminuir a sobrecarga relacionada ao tratamento contínuo. A escolha do intervalo ideal, portanto, não segue uma determinação rígida, sendo ajustada conforme a resposta anatômica e funcional observada durante o acompanhamento. Dessa maneira, a individualização do protocolo permite equilibrar o controle da neovascularização, a preservação da visão, a segurança e a adesão ao tratamento, aspectos essenciais para a manutenção dos resultados em longo prazo.

10

A acuidade visual constitui um dos principais parâmetros utilizados para verificar a resposta funcional ao tratamento da degeneração macular relacionada à idade neovascular. Sua avaliação permite identificar alterações na capacidade de discriminar detalhes, acompanhar a evolução clínica e estabelecer comparações ao longo do seguimento oftalmológico. A manutenção ou recuperação da função visual está relacionada ao controle da atividade exsudativa e à preservação das estruturas neurosensoriais responsáveis pela percepção central. Nesse sentido, a resposta clínica não deve ser interpretada exclusivamente a partir de modificações numéricas da acuidade, uma vez que fatores como idade, duração da doença, presença de alterações cicatriciais e integridade dos fotorreceptores também interferem no desempenho visual. Conforme observado por Sarraf et al. (2022), determinados biomarcadores estruturais apresentam associação com a evolução funcional, tornando a análise integrada dos aspectos clínicos e anatômicos especialmente relevante.

Além disso, a evolução da capacidade visual ao longo do acompanhamento fornece informações importantes sobre a estabilidade alcançada com o tratamento. Melhoras

expressivas podem ocorrer principalmente quando a intervenção é instituída antes do estabelecimento de alterações irreversíveis, enquanto indivíduos com dano macular avançado podem apresentar estabilização sem recuperação significativa. Paralelamente, a ausência de piora funcional pode representar um resultado terapêutico relevante, sobretudo em uma doença progressiva que apresenta potencial para comprometimento permanente da visão central. Desse modo, a interpretação da acuidade visual exige acompanhamento longitudinal e comparação com os achados obtidos em consultas anteriores. Essa avaliação contínua permite identificar precocemente modificações desfavoráveis e auxilia na tomada de decisões relacionadas à continuidade ou adequação do acompanhamento clínico (WYKOFF et al., 2023).

A avaliação anatômica da retina exerce papel complementar e indispensável na análise da resposta terapêutica, sendo realizada principalmente por meio da tomografia de coerência óptica. Esse exame possibilita visualizar detalhadamente as diferentes camadas retinianas e identificar alterações que podem não ser percebidas apenas pela avaliação funcional. A presença de líquido intrarretiniano, líquido sub-retiniano, espessamento retiniano e alterações na arquitetura macular constitui importante indicador de atividade da doença. Segundo Schmidt-Erfurth et al. (2022), a interpretação desses parâmetros permite reconhecer padrões associados à atividade neovascular e acompanhar modificações estruturais durante o tratamento. Consequentemente, a análise seriada das imagens contribui para uma avaliação mais precisa da resposta individual e para a definição do momento adequado de intervenção.

11

Além dos compartimentos líquidos, outros achados estruturais apresentam relevância prognóstica, incluindo alterações do epitélio pigmentado, desorganização das camadas externas da retina, interrupção da zona elipsoide, atrofia e presença de tecido fibrovascular. Essas modificações podem permanecer mesmo quando a atividade exsudativa se encontra controlada e, em determinadas circunstâncias, estão associadas à limitação da recuperação funcional. A redução do fluido macular representa, portanto, um importante indicador de resposta, mas não constitui isoladamente garantia de melhora visual. A análise conjunta da espessura retiniana, dos compartimentos líquidos e da integridade das estruturas externas permite compreender de maneira mais abrangente o estado anatômico do olho tratado. Assim, o acompanhamento por imagem contribui continuamente para distinguir doença ativa de alterações residuais e para orientar decisões terapêuticas individualizadas (SCHMIDT-ERFURTH et al., 2022).

A segurança da terapia intravítrea representa um aspecto determinante na condução prolongada da degeneração macular relacionada à idade neovascular, sobretudo porque os

pacientes frequentemente necessitam de acompanhamento durante períodos extensos. Embora os procedimentos apresentem perfil de tolerabilidade geralmente favorável, podem ocorrer manifestações locais relacionadas à própria aplicação, como desconforto ocular, hiperemia, hemorragia subconjuntival, elevação transitória da pressão intraocular e inflamação. De maneira menos frequente, complicações mais graves podem surgir, entre elas endoftalmite, descolamento de retina, catarata traumática e eventos inflamatórios intraoculares. A incidência dessas manifestações permanece relativamente baixa quando são adotadas medidas apropriadas de assepsia e acompanhamento clínico. Conforme Solomon et al. (2022), a avaliação contínua da segurança permanece necessária, especialmente diante da exposição repetida aos medicamentos e da possibilidade de eventos relacionados tanto ao fármaco quanto ao procedimento.

Além das complicações oculares, a utilização de agentes que interferem na sinalização angiogênica desperta atenção quanto à ocorrência de manifestações sistêmicas. Embora a concentração sistêmica após administração ocular seja inferior àquela observada em tratamentos sistêmicos, a supressão circulante do VEGF pode ocorrer em diferentes graus, variando conforme a molécula empregada. Por conseguinte, existe preocupação teórica e clínica acerca de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares, particularmente em indivíduos idosos que apresentam maior prevalência de fatores de risco. Entretanto, as evidências disponíveis não demonstram de maneira consistente aumento expressivo desses eventos atribuível exclusivamente ao tratamento intravítreo. Assim, a avaliação do histórico clínico, das condições cardiovasculares e de possíveis fatores predisponentes permanece importante antes e durante o seguimento terapêutico, permitindo uma abordagem individualizada e mais segura (SOLOMON et al., 2022).

A adesão ao acompanhamento constitui outro elemento relevante, pois o controle adequado da doença depende da continuidade das avaliações oftalmológicas e da realização das aplicações conforme a necessidade clínica. A necessidade de comparecimentos recorrentes pode representar uma dificuldade significativa, especialmente para indivíduos idosos que apresentam limitações de mobilidade, dependência de familiares ou cuidadores e dificuldade de acesso aos serviços especializados. Além disso, fatores socioeconômicos, distância até o centro de tratamento, disponibilidade de transporte e custos indiretos podem interferir na permanência do paciente no acompanhamento. Segundo Holz et al. (2022), a carga relacionada ao tratamento

representa uma das principais dificuldades na manutenção prolongada da terapia, podendo resultar em atrasos nas consultas e interrupções das aplicações.

Paralelamente, a frequência dos procedimentos pode gerar impacto físico, emocional e organizacional tanto para o paciente quanto para seus familiares. O receio das injeções, a necessidade de deslocamento contínuo e a dependência de acompanhantes podem reduzir a disposição para manter o regime prescrito, sobretudo quando o indivíduo não percebe melhora visual imediata. Ademais, a necessidade de monitoramento constante pode interferir nas atividades cotidianas e aumentar a sobrecarga dos cuidadores. Por essa razão, estratégias que diminuem o número de visitas e prolongam os intervalos entre intervenções apresentam potencial para favorecer a continuidade terapêutica. A comunicação adequada entre profissional e paciente, associada à explicação clara sobre a importância do seguimento e à adaptação do plano assistencial às condições individuais, contribui para melhorar a persistência e reduzir o risco de abandono do tratamento (HOLZ et al., 2022).

A individualização do tratamento da degeneração macular relacionada à idade neovascular constitui uma abordagem cada vez mais relevante, especialmente diante da heterogeneidade observada entre os pacientes quanto à evolução clínica, resposta farmacológica e necessidade de acompanhamento. Nesse contexto, a escolha da estratégia terapêutica considera características particulares, como histórico de recorrência, padrão de resposta ao tratamento, alterações estruturais persistentes e condições clínicas associadas. Além disso, a decisão terapêutica pode ser modificada ao longo do seguimento conforme o comportamento da doença. Essa adaptação contínua permite estabelecer uma conduta mais personalizada, evitando tanto intervenções insuficientes quanto procedimentos desnecessariamente frequentes. De acordo com Heier et al. (2022), a ampliação das alternativas farmacológicas possibilita maior flexibilidade na condução dos pacientes, sobretudo quando são consideradas diferenças relacionadas à duração do efeito e à necessidade de reaplicação.

Paralelamente, novas perspectivas terapêuticas buscam ampliar a duração da ação farmacológica e reduzir a dependência de intervenções frequentes. Medicamentos com mecanismos complementares, formulações de liberação prolongada e dispositivos destinados à administração sustentada representam estratégias promissoras para diminuir a necessidade de procedimentos recorrentes. O faricimabe, por exemplo, apresenta atuação simultânea sobre diferentes vias relacionadas à atividade vascular, enquanto sistemas de liberação prolongada procuram manter concentrações terapêuticas adequadas durante períodos maiores. Além disso,

abordagens emergentes, incluindo terapias gênicas e moléculas com mecanismos inovadores, vêm sendo investigadas com a finalidade de proporcionar controle mais duradouro da doença. Conforme Wykoff et al. (2023), a expansão dessas alternativas pode contribuir futuramente para uma condução mais flexível, reduzindo a frequência de intervenções sem comprometer o controle clínico.

A incorporação dessas estratégias, entretanto, requer avaliação criteriosa de eficácia, segurança, durabilidade do efeito e aplicabilidade na prática clínica. Novas tecnologias precisam demonstrar benefícios consistentes antes de substituírem condutas já estabelecidas, particularmente em uma população predominantemente idosa e frequentemente portadora de múltiplas condições clínicas. Além disso, aspectos relacionados ao custo, disponibilidade, infraestrutura necessária e acesso aos serviços especializados influenciam diretamente sua implementação. Portanto, a evolução do tratamento não depende exclusivamente do desenvolvimento de novos medicamentos, mas também da capacidade de integrar essas alternativas às necessidades individuais e às características dos sistemas de saúde. Dessa forma, a perspectiva terapêutica contemporânea tende a valorizar intervenções cada vez mais duradouras, personalizadas e capazes de reduzir a complexidade do acompanhamento sem comprometer os resultados clínicos.

CONCLUSÃO

A análise das evidências científicas havia demonstrado que a degeneração macular relacionada à idade em sua forma neovascular havia permanecido como uma importante causa de comprometimento da visão central, porém seu prognóstico havia sido significativamente modificado pela introdução e consolidação das terapias anti-VEGF. Os estudos haviam indicado que a atividade neovascular havia estado diretamente associada à formação de vasos anormais, extravasamento de fluido e alterações estruturais maculares, enquanto a inibição sustentada da atividade angiogênica havia possibilitado maior controle da doença e preservação da função visual. Nesse contexto, os agentes anti-VEGF haviam se estabelecido como o principal recurso farmacológico para o controle da forma exsudativa da doença, proporcionando estabilização ou melhora da acuidade visual em parcela significativa dos pacientes. Evidências sintetizadas por Yin et al. (2022) haviam demonstrado que a terapia anti-VEGF havia apresentado benefício significativo na acuidade visual e na redução das alterações anatômicas associadas à atividade neovascular, reforçando seu papel central na condução da doença.

Os resultados científicos também haviam indicado que diferentes agentes apresentavam eficácia terapêutica relevante, embora existissem diferenças relacionadas à duração do efeito, perfil farmacológico, segurança e frequência necessária das aplicações. Ranibizumabe, bevacizumabe e aflibercepte haviam demonstrado capacidade de controlar a atividade exsudativa e preservar a função visual, enquanto alternativas mais recentes, como brolucizumabe e faricimabe, haviam ampliado as possibilidades de tratamento. O desenvolvimento de medicamentos com maior duração de ação havia representado um avanço importante, pois havia permitido considerar intervalos terapêuticos mais extensos em pacientes que apresentavam resposta adequada. Estudos envolvendo faricimabe haviam demonstrado que a atuação sobre diferentes vias relacionadas à atividade vascular poderia manter resultados visuais e anatômicos favoráveis durante períodos prolongados, ampliando as possibilidades de individualização terapêutica (HEIER et al., 2022; WYKOFF et al., 2023).

A periodicidade das aplicações havia sido identificada como um dos fatores mais relevantes para a manutenção dos resultados alcançados. Os esquemas mensais haviam apresentado elevada eficácia, mas a necessidade de consultas e procedimentos frequentes havia imposto importante carga aos pacientes e aos serviços de saúde. Nesse cenário, o regime *treat-and-extend* havia se destacado por permitir a adaptação progressiva dos intervalos conforme a resposta individual, reduzindo a frequência das intervenções sem comprometer significativamente o controle da doença em pacientes adequadamente selecionados. Essa estratégia havia representado uma alternativa capaz de conciliar manutenção da função visual, controle anatômico e redução da sobrecarga terapêutica. Assim, os estudos haviam reforçado que a frequência ideal não deveria ser estabelecida de maneira uniforme para todos os indivíduos, mas ajustada conforme a atividade neovascular e a resposta observada durante o acompanhamento.

A avaliação da eficácia havia demonstrado que a preservação da acuidade visual não deveria ser analisada isoladamente. A tomografia de coerência óptica havia possibilitado identificar modificações anatômicas importantes, como redução de líquido intrarretiniano e sub-retiniano, diminuição do espessamento macular e estabilização das estruturas retinianas. Entretanto, a ausência de exsudação havia não necessariamente correspondido à recuperação completa da visão, sobretudo quando alterações permanentes dos fotorreceptores, atrofia ou fibrose haviam sido estabelecidas. Dessa maneira, o controle precoce e contínuo da atividade da doença havia sido fundamental para evitar danos estruturais irreversíveis. A combinação entre

avaliação funcional e acompanhamento anatômico havia proporcionado uma compreensão mais abrangente da resposta terapêutica e havia auxiliado na definição das necessidades individuais de tratamento.

Quanto à segurança, as evidências haviam indicado que as injeções intravítreas apresentavam perfil geralmente favorável, embora complicações oculares e sistêmicas pudessem ocorrer. Eventos como hemorragia subconjuntival, elevação transitória da pressão intraocular e inflamação haviam sido observados com maior frequência, enquanto complicações graves, como endoftalmite e descolamento de retina, haviam permanecido incomuns. A possibilidade de eventos cardiovasculares ou cerebrovasculares havia sido considerada, especialmente em pacientes idosos com fatores de risco preexistentes, embora os estudos não houvessem demonstrado de maneira consistente um aumento expressivo desses eventos exclusivamente relacionado à terapia anti-VEGF. Portanto, o acompanhamento clínico prolongado havia permanecido necessário para identificar precocemente manifestações adversas e garantir maior segurança durante a continuidade do tratamento.

Outro aspecto relevante havia sido a adesão terapêutica, uma vez que os benefícios dos agentes anti-VEGF haviam dependido da continuidade das aplicações e do acompanhamento oftalmológico. A necessidade de deslocamentos frequentes, a dependência de familiares, limitações funcionais, dificuldades socioeconômicas e o receio relacionado às injeções haviam constituído obstáculos para a manutenção adequada da assistência. Consequentemente, estratégias capazes de prolongar os intervalos entre os procedimentos haviam adquirido importância não apenas pela conveniência, mas também pelo potencial de favorecer a persistência terapêutica. A redução da carga assistencial havia representado, portanto, uma dimensão importante para o sucesso do tratamento em longo prazo.

Concluiu-se, assim, que as injeções intravítreas periódicas de inibidores do VEGF haviam transformado de maneira expressiva o prognóstico da degeneração macular relacionada à idade neovascular. Os estudos haviam sustentado que o tratamento havia reduzido a atividade vascular, controlado a exsudação, preservado a estrutura macular e contribuído para a manutenção ou recuperação da visão. Entretanto, os resultados haviam demonstrado que o sucesso terapêutico não dependia exclusivamente da escolha do medicamento, mas também da continuidade do acompanhamento, da identificação precoce da reativação e da adequação dos intervalos às características de cada paciente. A evolução das alternativas farmacológicas e das estratégias de administração havia apontado para uma tendência de tratamentos

progressivamente mais duradouros e individualizados. Dessa forma, a abordagem terapêutica havia passado a buscar não somente o controle da doença, mas também um equilíbrio entre eficácia, segurança, preservação visual, qualidade de vida e redução da carga associada às intervenções repetidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAILEY, Clare; CACKETT, Peter; KOTAGIRI, Ajay et al. Practical implementation of a q4-q16 aflibercept treat-and-extend pathway for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: updated guidance from a UK expert panel. *Eye*, v. 37, n. 9, p. 1916-1921, 2023. DOI: 10.1038/s41433-022-02264-3.
2. BAKRI, Sophie J.; THORNE, Jennifer E.; HO, Allen C. et al. Safety and efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapies for neovascular age-related macular degeneration: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, v. 126, n. 1, p. 55-63, 2019. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.07.028.
3. CHENG, Shizhou; ZHANG, Shu; HUANG, Mingyan et al. Treatment of neovascular age-related macular degeneration with anti-vascular endothelial growth factor drugs: progress from mechanisms to clinical applications. *Frontiers in Medicine*, v. 11, 1411278, 2024. DOI: 10.3389/fmed.2024.1411278.
4. FINGER, Robert P.; DENNIS, Nathan; FREITAS, Rafael et al. Comparative efficacy of brolucizumab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: a systematic literature review and network meta-analysis. *Advances in Therapy*, v. 39, p. 3425-3448, 2022. DOI: 10.1007/s12325-022-02193-3.
5. HEIER, Jeffrey S.; KHANANI, Arshad M.; QUEZADA RUIZ, Carlos et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *The Lancet*, v. 399, p. 729-740, 2022.
6. KHANANI, Arshad M.; KOTTECHA, Aachal; CHANG, Andrew et al. TENAYA and LUCERNE: two-year results from the phase 3 neovascular age-related macular degeneration trials of faricimab with treat-and-extend dosing in year 2. *Ophthalmology*, v. 131, n. 8, p. 914-926, 2024. DOI: 10.1016/j.ophtha.2024.02.014.
7. ROSENBERG, Daniel; DEONARAIN, Deven M.; GOULD, Jonah et al. Efficacy, safety, and treatment burden of treat-and-extend versus alternative anti-VEGF regimens for nAMD: a systematic review and meta-analysis. *Eye*, v. 37, p. 6-16, 2023. DOI: 10.1038/s41433-022-02020-7.
8. YIN, Xiaobei; HE, Ting; YANG, Shanshan; CUI, Hui; JIANG, Wenlan. Efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) in treating neovascular age-related macular degeneration (AMD): a systematic review and meta-analysis. *Journal of Immunology Research*, v. 2022, 6004047, 2022. DOI: 10.1155/2022/6004047.

9. ZHANG, Ru-Yuan; SU, Hui-Min; DING, Yi; ZOU, Yuan-Yuan. Molecular mechanisms and intervention strategies for age-related macular degeneration. *International Journal of Ophthalmology*, v. 19, n. 7, p. 1383-1394, 2026. DOI: 10.18240/ijo.2026.07.20.