

PONTO DE VISTA DA VISION ACADEMY

A Vision Academy é uma parceria entre a Bayer e especialistas em oftalmologia, estabelecida para abordar as principais necessidades não atendidas no campo das doenças da retina: www.visionacademy.org.

Tratamento da Hemorragia Subfoveal

Contexto

A hemorragia sub-retiniana é uma manifestação da degeneração macular relacionada à idade, neovascular (DMRIn), na qual o sangue da circulação retiniana ou coroidal se acumula entre o epitélio pigmentar retiniano (EPR) e a retina neurosensorial, causando grave deficiência visual quando a fóvea está envolvida.¹

Atualmente, faltam pesquisas baseadas em evidências e diretrizes rigorosas para o tratamento de pacientes com hemorragia subfoveal secundária à DMRIn. Na última década, vários relatos mostraram resultados positivos com uma gama de diferentes tratamentos, inclusive a terapia intravítrea anti-fator de crescimento endotelial vascular (anti-VEGF), o deslocamento pneumático (DP), a vitrectomia, ativadores de plasminogênio tecidual (tPA) intravítreo ou sub-retiniano e várias combinações entre estes. Apesar disso, continua havendo uma falta de consenso entre os especialistas em distúrbios vitreoretinianos sobre a melhor abordagem para o tratamento de pacientes com hemorragia subfoveal.

Este Ponto de Vista oferece considerações clínicas pragmáticas e recomendações especializadas para a definição, os exames de imagem e o tratamento da hemorragia subfoveal na DMRIn.

Aprovado pela Vision Academy
em fevereiro de 2018.

Data de revisão: Fevereiro de 2018



Consenso unânime



Opiniões variadas

Ponto de Vista

1. Definição

Atualmente, faltam orientações para a determinação do tratamento da hemorragia subfoveal com base no tamanho e na espessura. As lesões sub-retinianas são frequentemente classificadas por tamanho da seguinte forma:



- **Pequena** – quando mede pelo menos 1 diâmetro de disco (DD), mas é menor que 4 DDs¹
- **Média** – quando mede pelo menos 4 DDs, mas não se estende além das arcadas vasculares temporais¹
- **Grande** – quando se estende além das arcadas vasculares temporais, mas não além do equador²
- **Abrangente** – quando se estende além do equador em pelo menos dois quadrantes^{2,3}

Hemorragias subfoveais "espessas", geralmente medindo mais de 500 µm de espessura, são definidas como o acúmulo de sangue sob a fóvea, que causa elevação da retina com ofuscamento do EPR no exame do fundo do olho.^{1,4} Enquanto muitos especialistas utilizam o tratamento de hemorragias extrafoveais ou subfoveais não espessas com anti-VEGF como monoterapia,⁵ vários estudos demonstraram resultados visuais desfavoráveis em hemorragias subfoveais maiores ou mais espessas.^{3,6} No entanto, estas estão se tornando cada vez mais incomuns na prática clínica devido ao maior acesso a tratamento em estágios iniciais de manifestação da hemorragia.

2. Exames de imagem

A fotografia colorida e a autofluorescência do fundo de olho, bem como a tomografia de coerência óptica de domínio espectral (OCT-SD), incluindo o uso de imagem de profundidade aumentada (EDI), são ferramentas importantes para localizar a hemorragia nas camadas retinianas a fim de distinguir entre sangue sub-retiniano e sub-EPR e para a quantificação objetiva do tamanho da hemorragia.¹ A luz infravermelha empregada na ICG-V tem uma alta penetração retiniana (EPR, sangue e coróide)¹ podendo ser útil nos casos com maior incidência de hemorragias graves como na vasculopatia polipoidal da coróide (VPC).



A Vision Academy recomenda o exame de imagem multimodal com OCT para determinar vários fatores prognósticos da hemorragia subfoveal, incluindo o tamanho, a espessura e a etiologia da hemorragia, a fim de orientar a escolha do tratamento.^{2,6-8}

3. Tratamento

Com base em uma extensa pesquisa bibliográfica, a Vision Academy fez as recomendações a seguir para o tratamento da hemorragia subfoveal na DMRIn.

Referências

1. Stanescu-Segall D, Balta F, and Jackson TL. Submacular hemorrhage in neovascular age-related macular degeneration: A synthesis of the literature. *Surv Ophthalmol* 2016; 61 (1): 18–32.
2. Yiu G and Mahmoud TH. Subretinal hemorrhage. *Dev Ophthalmol* 2014; 54: 213–222.
3. Fine HF, Iranmanesh R, Del Priore LV *et al.* Surgical outcomes after massive subretinal hemorrhage secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2010; 30 (10): 1588–1594.
4. Chang W, Garg SJ, Maturi R *et al.* Management of thick submacular hemorrhage with subretinal tissue plasminogen activator and pneumatic displacement for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014; 157 (6): 1250–1257.
5. Steel DHW and Sandhu SS. Submacular haemorrhages associated with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2011; 95 (8): 1051–1057.
6. Scupola A, Coscas G, Soubbrane G *et al.* Natural history of macular subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 1999; 213 (2): 97–102.
7. Karagiannis D, Chatziralli I, Kaprinis K *et al.* Location of submacular hemorrhage as a predictor of visual outcome after intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Clin Interv Aging* 2017; 12: 1829–1833.
8. Lin T-C, Hwang D-K, Lee F-L *et al.* Visual prognosis of massive submacular hemorrhage in polypoidal choroidal vasculopathy with or without combination treatment. *J Chin Med Assoc* 2016; 79 (3): 159–165.
9. Shin K-H, Lee TG, Kim JH *et al.* The efficacy of intravitreal aflibercept in submacular hemorrhage secondary to wet age-related macular degeneration. *Korean J Ophthalmol* 2016; 30 (5): 369–376.
10. Kim KH, Kim JH, Chang YS *et al.* Clinical outcomes of eyes with submacular hemorrhage secondary to age-related macular degeneration treated with anti-vascular endothelial growth factor. *Korean J Ophthalmol* 2015; 29 (5): 315–324.
11. Liu EM, Rajagopal R, Smith BT *et al.* Management of large submacular hemorrhages due to exudative AMD utilizing *pars plana* vitrectomy, subretinal tissue plasminogen activator, and gas insertion compared with anti-vascular endothelial growth factor alone. *J Vitreoretin Dis* 2017; 1 (1): 34–40.
12. Cho HJ, Koh KM, Kim JH *et al.* Intravitreal ranibizumab injections with and without pneumatic displacement for treating submacular hemorrhage secondary to neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2015; 35 (2): 205–212.
13. de Silva SR and Bindra MS. Early treatment of acute submacular haemorrhage secondary to wet AMD using intravitreal tissue plasminogen activator, C3F8, and an anti-VEGF agent. *Eye (Lond)* 2016; 30 (7): 952–957.
14. González-López JJ, McGowan G, Chapman E *et al.* Vitrectomy with subretinal tissue plasminogen activator and ranibizumab for submacular haemorrhages secondary to age-related macular degeneration: Retrospective case series of 45 consecutive cases. *Eye (Lond)* 2016; 30 (7): 929–935.
15. Treumer F, Wienand S, Purtskhanidze K *et al.* The role of pigment epithelial detachment in AMD with submacular hemorrhage treated with vitrectomy and subretinal co-application of tPA and anti-VEGF. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255 (6): 1115–1123.
16. Fassbender JM, Sherman MP, Barr CC *et al.* Tissue plasminogen activator for subfoveal hemorrhage due to age-related macular degeneration: Comparison of 3 treatment modalities. *Retina* 2016; 36 (10): 1860–1865.
17. Klettner A, Grotellüschen S, Treumer F *et al.* Compatibility of recombinant tissue plasminogen activator (tPA) and aflibercept or ranibizumab coapplied for neovascular age-related macular degeneration with submacular haemorrhage. *Br J Ophthalmol* 2015; 99 (6): 864–869.
18. Klettner A, Puls S, Treumer F *et al.* Compatibility of recombinant tissue plasminogen activator and bevacizumab co-applied for neovascular age-related macular degeneration with submacular hemorrhage. *Arch Ophthalmol* 2012; 130 (7): 875–881.
19. Dumitrescu-Dragan A and Elgohary E. Outcome of submacular haemorrhage (SMH) displacement and drainage following injection of intravitreal tissue plasminogen activator (tPA). Available at: http://www.evsr.eu/wp-content/uploads/2015/07/Alexandra-Dumitrescu-Dragan_Mostafa-Elgohary_SCIENTIFIC-POSTER-2015.pdf. Accessed February 2018.



Consenso unânime



Opiniões variadas

Para minimizar o risco de dano irreversível à retina, a Vision Academy recomenda o início imediato de um anti-VEGF como tratamento de primeira linha para a hemorragia subfoveal na DMRI, bem como nos casos de VPC, em pacientes que possam comparecer a consultas regulares de acompanhamento. A monitorização cuidadosa com o tratamento contínuo com um anti-VEGF é importante para minimizar o risco de nova hemorragia e outras complicações. São necessários mais estudos e ensaios clínicos controlados randomizados em grande escala para determinar todos os efeitos da duração da hemorragia nos resultados clínicos da terapia anti-VEGF.



A maioria das publicações sobre o tratamento anti-VEGF da hemorragia subfoveal na DMRI, até o momento, aborda estudos comparativos não randomizados ou de estudos de séries de casos retrospectivos, retrospectivas e não controladas que mostram resultados visuais positivos com anti-VEGF como monoterapia^{9–11} e em combinação com tPA, DP e/ou cirurgia.^{12–15} A melhora visual significativa observada em olhos com boa visão inicial e hemorragia recente demonstra a importância do tratamento precoce com anti-VEGF⁹. Entretanto, amostras pequenas e diferenças nas características basais, critérios de inclusão e esquemas de tratamento dificultam a comparação entre os estudos existentes sobre a terapia anti-VEGF.

A Vision Academy recomenda o tPA intravítreo com DP para hemorragias subfoveais médias, grandes ou espessas em pacientes com intensa redução visual (<20/200), a critério do médico.



Há evidências mostrando resultados visuais favoráveis com o tPA intravítreo em combinação com o DP (com e sem vitrectomia), em comparação com o DP isolado, para o tratamento de hemorragia sub-retiniana.¹⁶ Embora uma hemorragia sub-EPR associada a uma hemorragia sub-retiniana envolvendo a fóvea não impeça o uso de DP ou vitrectomia, a localização e o tamanho do componente sub-EPR podem afetar a decisão de realizar esses procedimentos.



A Vision Academy recomenda a intervenção cirúrgica apenas para as lesões sub-retinianas graves, conforme determinado pela espessura e localização. Em todos os outros casos, recomenda-se tratamento anti-VEGF imediato e monitorização cuidadosa.

As evidências sugerem que a vitrectomia via *pars plana* em combinação com o tPA sub-retiniano e o DP podem oferecer uma opção mais eficaz que a monoterapia com um anti-VEGF para o tratamento de pacientes com hemorragias espessas ou extensas associadas com intensa redução visual inicial.^{4,11} Porém, sem estudos prospectivos adequados, não é possível fazer comparações entre a cirurgia e outras modalidades de tratamento relatados.

Outras considerações

Um estudo *in vitro* avaliou as atividades antiangiogênicas de agentes anti-VEGF quando aplicados simultaneamente com tPA ou plasmina (enzima liberada do sangue pelo tPA); quando aplicado simultaneamente com a plasmina numa concentração menor que a dose clínica. Como exemplo, o aflibercepte foi clivado e sua capacidade de ligação ao VEGF, reduzida.¹⁷ Não foi observada inibição da atividade antiangiogênica *in vitro* com este e outros anti-VEGFs (ranibizumabe e bevacizumabe).^{17,18} Igualmente, este fato foi observado série de casos retrospectivos de pacientes com hemorragia submacular por DMRI.¹⁹ São necessários outros estudos para investigar a eficácia do aflibercepte e outros anti-VEGF em combinação com o tPA para tratamento da hemorragia subfoveal.



Variações regionais nas políticas de reembolso podem afetar as decisões de tratamento. Embora os fatores econômicos geralmente tenham um papel importante na determinação do tratamento, a decisão de realizar a cirurgia deve basear-se principalmente na experiência clínica e na consideração das evidências disponíveis.

Os Pontos de Vista da Vision Academy visam aumentar a conscientização sobre as necessidades não atendidas na área da oftalmologia e fornecer uma opinião especializada para poder suscitar mais discussões.

Eles podem ser baixados em <https://www.visionacademy.org/recommendations-and-resources>.

A Vision Academy é patrocinada pela Bayer. Este documento reflete os pontos de vista da maioria dos membros da Vision Academy; opiniões individuais podem variar.

Os membros do Comitê Diretor da Vision Academy são Bora Eldem, Alex Hunyor, Antonia M. Joussem, Adrian Koh, Jean-François Korobelnik, Paolo Lanzetta, Anat Loewenstein, Monica Lövestam-Adrian, Rafael Navarro, Márcio Nehemy, Annabelle A. Okada, Ian Pearce, Francisco J. Rodriguez, Sebastian Wolf e David Wong.

Consulte sempre as diretrizes de tratamento e as informações relevantes para prescrição locais.
Os pontos de vista expressos neste documento não refletem necessariamente os da Bayer.