

# Bevacizumab intravítreo no tratamento da retinopatia da prematuridade: uma revisão da literatura

## *Intravitreal bevacizumab in the treatment of retinopathy of prematurity: a literature review*

Luciano Sami de Oliveira Abraão<sup>1</sup>, Marina Gabay Moreira Pedroso<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade do Estado do Pará, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - Belém - Pará - Brasil.

### Palavras-chave:

Bevacizumab; Retinopatia da Prematuridade; Inibidores da Angiogênese.

### Keywords:

Bevacizumab; Retinopathy of Prematurity; Angiogenesis Inhibitors.

### Resumo

**Introdução:** A retinopatia da prematuridade é uma vasculopatia típica da retina imatura de crianças prematuras, sendo uma das principais causas de cegueira infantil. Nos últimos anos, vêm ganhando popularidade novas abordagens terapêuticas para a doença, com destaque para a terapia antiangiogênica com bevacizumab. **Objetivo:** Revisar a literatura sobre o uso do bevacizumab no tratamento da retinopatia da prematuridade, destacando sua eficácia, efeitos adversos e dosagem. **Fonte de dados:** Bases de dados PubMed, Medline, Lilacs e SciELO nos últimos 15 anos, utilizando-se os descritores “bevacizumab”, “retinopatia da prematuridade” e “inibidores da angiogênese” nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, bem como textos de diretrizes. **Síntese dos dados:** Diversos estudos demonstram a eficácia desse medicamento no tratamento da retinopatia do prematuro, com desfechos similares ou até melhores que a abordagem padrão (laser). Contudo, o rigor metodológico é quase sempre baixo, e outros inúmeros trabalhos apontam vários efeitos adversos oculares e sistêmicos, com base no mecanismo inibidor de angiogênese dessa droga, os quais ainda não foram adequadamente estudados. Resultados positivos com dosagens cada vez menores trazem esperança de um tratamento efetivo e seguro. **Conclusões:** O uso do bevacizumab não deve ser feito como primeira escolha no manejo da retinopatia da prematuridade, até que sejam realizados ensaios clínicos randomizados rigorosos atestando definitivamente sua segurança, eficiência e esquema terapêutico adequado. Seu uso deve ser considerado em casos selecionados, como variantes mais agressivas da doença, refratárias à fotocoagulação com laser.

### Abstract

**Introduction:** Retinopathy of prematurity is a vascular disorder typical of the immature retina of premature children, and a leading cause of childhood blindness. In the last years, new therapeutic approaches to the disease are gaining popularity, especially the anti-angiogenesis therapy with bevacizumab. **Objective:** To review the literature about the use of bevacizumab in the treatment of retinopathy of prematurity, focusing on its efficiency, harmful effects and dosage. **Data source:** PubMed, Medline, Lilacs and SciELO databases in the last 15 years, using the descriptors “bevacizumab”, “retinopathy of prematurity” and “angiogenesis inhibitors” in Portuguese, English and Spanish languages, as well as guideline texts. **Data synthesis:** Many studies have shown the efficiency of this drug in the treatment of premature’s retinopathy, with similar or even better outcomes compared to standard approach (laser). However, the methodological quality is almost always low and many other articles point out several ocular and systemic harmful effects, due to the angiogenesis inhibitor mechanism of this medicine, still not well studied. Positive results with even smaller doses bring hope of an effective and safe treatment. **Conclusions:** Bevacizumab should not be used as a first option to treat retinopathy of prematurity until rigorous randomized clinical trials certifying its safety, efficiency and adequate therapeutic plan are conducted. Its use should be considered in selected cases, such as more aggressive forms of the disease, refractory to laser photocoagulation.

## INTRODUÇÃO

A retinopatia da prematuridade (ROP) é uma desordem vascular da retina imatura de prematuros, caracterizada por proliferação anormal de vasos sanguíneos nessa região, sendo importante causa de cegueira infantil, especialmente em países em desenvolvimento.<sup>1</sup> Trata-se de uma doença com evolução em dois estágios básicos, o primeiro com pouca formação vascular e o mais tardio com a proeminente vasoproliferação retiniana.<sup>2</sup>

Para compreender a fisiopatologia bifásica da ROP, é preciso entender o desenvolvimento normal da vascularização retiniana, que normalmente se inicia no quarto mês de gestação e alcança a periferia da retina apenas no termo. Logo, crianças prematuras nascem com a retina incompletamente vascularizada em sua periferia. Na primeira fase da doença, há inibição da angiogênese e regressão dos vasos retinianos já formados, causados pelo ambiente de relativa hiperoxia no qual o recém-nascido (RN) está inserido (causado tanto pelo meio ambiente extrauterino quanto por terapias com oxigênio suplementar). Já na segunda fase, ocorre neovascularização induzida por hipoxia, em consequência do crescente ganho de atividade metabólica da retina não acompanhado por um adequado suprimento vascular para isso (pela regressão dos vasos sanguíneos locais). Tal processo induz fibrose, que, por sua vez, pode conduzir ao descolamento de retina e à cegueira.<sup>2</sup>

A ROP pode, ainda, ser classificada conforme sua progressão (estágios 1 a 5), sua localização (zonas I, II e III), sua extensão (em horas de relógio) e a presença da doença *plus*, com alterações venosas e arteriais típicas da doença em progressão.<sup>3</sup> A enfermidade apresenta como principais fatores de risco a baixa idade gestacional, o baixo peso de nascimento e a instituição de procedimentos terapêuticos como o uso de oxigênio, ventilação mecânica e hemotransfusão.<sup>4</sup> Já do ponto de vista molecular, destaca-se a presença de altas quantidades de fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) em pacientes com ROP, tendo esse fator papel fundamental na patogenia da doença.<sup>5</sup>

O tratamento padrão da ROP consiste em fotocoagulação com *laser*, com altas taxas de sucesso.<sup>6</sup> Entretanto, os inibidores da angiogênese, sobretudo o bevacizumab, devido à sua maior disponibilidade e menor custo, têm se destacado na terapêutica da doença, podendo ser mais benéficos que a laserterapia nos casos de ROP zona I e nos mais agressivos, com maior preservação de estruturas da retina em comparação ao tratamento padrão.<sup>7,8,9</sup> Porém, ainda são necessários mais estudos quanto aos aspectos farmacológicos do bevacizumab, sua dosagem adequada para o tratamento, bem como seus possíveis efeitos adversos sistêmicos.<sup>10,11</sup>

Nesse sentido, o objetivo do estudo foi realizar uma revisão da literatura sobre o bevacizumab e seu uso no tratamento da ROP, enfatizando a questão da dosagem adequada, dos riscos e dos benefícios desse fármaco.

## MÉTODO

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura realizado a partir de coleta nas bases de dados *online* PubMed, Medline, Lilacs e SciELO, feita entre os meses de maio e julho de 2019, incluindo-se estudos publicados nos últimos 15 anos, em língua inglesa, portuguesa ou espanhola. Os descritores utilizados foram “bevacizumab”, “retinopatia da prematuridade” e “inibidores da angiogênese”. Os artigos mais expressivos (ensaios clínicos randomizados, séries de casos, estudos retrospectivos, revisões sistemáticas, metanálises, preferencialmente estudos com humanos) foram selecionados, a fim de atender às normas de publicação. Além disso, foram utilizados textos de diretrizes nacionais relevantes à discussão.

## RESULTADOS

Um total de 46 artigos foram incluídos nos resultados da revisão, sendo 22 revisões (sistemáticas, não sistemáticas e metanálises) e 24 estudos primários (ensaios clínicos, estudos retrospectivos e séries de casos). A seção se organizou de acordo com os seguintes temas: fisiopatologia da ROP, farmacologia do bevacizumab, experiências positivas com o fármaco no manejo da ROP, problemáticas, efeitos adversos e dosagem adequada da droga.

### O papel do fator angiogênico na fisiopatologia da ROP

A participação de fatores angiogênicos no desenvolvimento normal da retina foi hipotetizada pela primeira vez em 1948.<sup>12</sup> Após muitas décadas de estudos, descobriram-se vários desses fatores, tais como VEGF, fator de crescimento fibroblástico (FGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformante (TGF), entre outros. Tais mediadores atuam em conjunto para formar e manter a integridade dos vasos sanguíneos sistêmicos,<sup>13</sup> sendo o VEGF o mais potente indutor de vasculogênese e da ROP. Estudos demonstraram níveis dessa substância consideravelmente mais altos no humor aquoso de crianças com estágios avançados da doença em relação a grupos-controle.<sup>14</sup>

O VEGF atua de forma distinta na patogênese da ROP, conforme a fase da doença. Durante o desenvolvimento fisiológico da retina (intraútero), a parte nervosa se desenvolve antes da vasculatura, criando, com isso, uma alta demanda metabólica e um estado de hipoxia que, por sua vez, induz

a expressão de VEGF e a angiogênese normal. Na primeira fase da doença (extraútero), o ambiente de hiperóxia no qual o prematuro está inserido suprime o aporte fisiológico de VEGF responsável pela vasculogênese da retina, ocorrendo, conseqüentemente, declínio da formação de vasos novos e regressão dos já existentes. Já na segunda fase, um quadro de hipóxia se instala, devido aos acontecimentos da fase anterior. Com isso, a expressão celular de VEGF na retina é aumentada, gerando neovascularização patológica, sendo essa etapa o alvo da terapia com bevacizumab e com outros anti-VEGF.<sup>13</sup>

## Farmacologia do bevacizumab

O bevacizumab é um anticorpo monoclonal humanizado da classe IgG1 que se liga a todas as formas do VEGF, bloqueando a ativação de seus receptores tirosina-quinase VEGFR1 e VEGFR2, inibindo conseqüentemente a angiogênese e a proliferação de células endoteliais,<sup>15</sup> que são os mecanismos fisiopatológicos da expansão de tumores e de diversos distúrbios vasculares da retina, como a ROP. O fármaco é obtido a partir de engenharia genética, com determinantes humanos e murinos em sua composição, sendo produzido em meio de cultura em células de ovário de hamster.<sup>16</sup> Sua indicação oficial é como agente quimioterápico no tratamento de diversas neoplasias, como câncer colorretal metastático, carcinoma de pulmão de células não pequenas, câncer renal metastático, glioblastoma recorrente, entre outros.<sup>17</sup> Apesar de não ser formulado para uso ocular, é utilizado por essa via por oftalmologistas, tendo demonstrado potenciais benefícios para doenças da retina.<sup>18</sup> Sua eliminação é extremamente lenta, tendo meia-vida, em adultos, de cerca de 20 dias.<sup>19</sup> Não se sabe sobre essa farmacocinética em crianças, porém especula-se que seja ainda mais demorada a depuração, e que isso seja importante para os possíveis efeitos adversos do fármaco sobre a organogênese.<sup>20</sup>

## Experiências com o bevacizumab no tratamento da ROP

O primeiro relato de uso do bevacizumab para manejo de ROP foi publicado em 2007, quando essa droga foi utilizada para tratar um RN nascido de 31 semanas, com ROP do tipo posterior agressivo (AP-ROP) em ambos os olhos, o qual havia recebido adequado tratamento com laserterapia, mas evoluiu posteriormente com neovascularização e isquemia de segmento anterior. Foi realizada aplicação intravítrea de 0,03 ml (0,75 mg) de bevacizumab, sendo o desfecho acompanhado semanalmente. Observou-se progressiva redução da neovascularização e da proliferação fibrovascular, sem notáveis complicações oculares ou sistêmicas até a 10ª semana de acompanhamento.<sup>21</sup>

Em 2009 foi publicada a primeira meta-análise sobre o uso desse medicamento na ROP. Tal estudo incluiu nove artigos

originais, seis relatos de caso, uma série de casos e dois estudos retrospectivos, totalizando 48 crianças e 77 olhos, submetidos a doses variando de 0,4 a 1,25 mg do fármaco, sendo 0,75 mg a mais frequente dosagem. Na maioria dos casos, o bevacizumab foi indicado para AP-ROP, tanto como segunda opção após falha da laserterapia quanto como combinada ao *laser* como primeira linha de tratamento. Dois dos estudos incluídos<sup>22,23</sup> apontaram para desfechos negativos à retina, com destaque para o descolamento. Além disso, comentou-se acerca das inúmeras incertezas sobre dosagem, frequência, tempo de tratamento, efeitos colaterais locais e sistêmicos a longo prazo.<sup>24</sup>

O estudo BEAT-ROP foi o primeiro ensaio clínico randomizado e multicêntrico a investigar e comprovar o benefício do bevacizumab sobre o *laser* no tratamento da ROP estágio 3 com doença *plus* em zona I ou II (variantes mais agressivas). O número de RNs que necessitaram de retratamento foi significativamente menor no grupo que recebeu bevacizumab em relação aos que foram tratados com laserterapia (6% vs 26%,  $p = 0,002$ ), bem como as recidivas foram mais tardias nos que receberam o anti-VEGF.<sup>25</sup> É necessário, entretanto, fazer ressalvas acerca do desenho desse estudo e da interpretação de seus resultados. Não houve análise dos efeitos adversos locais e sistêmicos, e o acompanhamento foi realizado apenas até 54 semanas de idade pós-menstrual. Moshfeghi e Berrocal apontaram que 47,7% das recorrências da ROP ocorrem após a idade de 54 semanas pós-menstrual.<sup>26</sup>

Revisão recentemente publicada na base de dados Cochrane incluiu 239 crianças com ROP e comparou o bevacizumab com o tratamento padrão, concluindo que ambos foram igualmente efetivos para tratar a doença. Também não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos no que diz respeito a: efeitos adversos oculares (descolamento de retina, opacificação de córnea, hemorragias) e mortalidade até os 30 meses de idade. O estudo atestou, ainda, que os pacientes que receberam o bevacizumab como monoterapia tiveram menor incidência de erros de refração e de recidivas da ROP durante o seguimento da pesquisa. Contudo, a qualidade das evidências foi baixa, devido à falta da descrição dos desfechos e efeitos adversos no longo prazo, e houve alto viés em quase todos os estudos,<sup>26</sup> pois não havia menção sobre como os participantes foram selecionados e alocados, não ficou claro se todos os desfechos foram citados, e os autores não estavam cegos em relação aos grupos de pacientes.<sup>27</sup>

## A problemática das recorrências

Um importante problema no uso do bevacizumab no manejo da ROP são as recidivas da doença, que são apontadas por diversos autores em taxas entre 6%<sup>25</sup> e 14%.<sup>28</sup> O tempo após o tratamento para que elas ocorram é variável, indo desde 14,4 semanas<sup>29</sup> até relatos de recorrências três anos após as injeções.<sup>30</sup>

Além disso, o padrão do reacometimento da ROP após o bevacizumab é diferente do que ocorre após a fotocoagulação com *laser*. O primeiro é, geralmente, mais tardio e localizado mais posteriormente à proliferação fibrovascular original, o que pode atrasar o diagnóstico e a terapêutica, haja vista ser um padrão distinto do usual, com mínimo crescimento fibroso, sendo facilmente confundidos com pequenas hemorragias.<sup>29</sup>

O mecanismo do reaparecimento da ROP após o bevacizumab segue incerto. Especula-se que a retina aparentemente normal, em termos de vascularização, segue mal perfundida, sendo uma fonte contínua de VEGF. Tal hipótese é apoiada por achados de angiografia fluoresceínica feita após a injeção, com sinais de extravasamento venoso.<sup>31</sup>

Diante disso, recomenda-se que seja feito acompanhamento cuidadoso pelo menos até a idade de 65-70 semanas pós-menstrual, sobretudo nos pacientes tratados por AP-ROP.<sup>32</sup> Alguns médicos preferem tratar com *laser* após alguns meses das injeções do bevacizumab, para prevenir recidivas tardias, especialmente em retinas persistentemente avasculares.<sup>28</sup>

## Efeitos adversos do bevacizumab

### Locais

Complicações locais possíveis após a injeção intravítrea de bevacizumab incluem endoftalmite, hemorragia retiniana e vítrea e catarata.<sup>33,34,35</sup> Entretanto, o mais importante efeito local dessa medicação é o descolamento de retina. Postula-se que o tratamento anti-VEGF induza fibrose e contração nas camadas celulares da retina, levando ao desprendimento.<sup>36</sup>

Estudos em adultos apontam que os fármacos inibidores de angiogênese aumentam os níveis da citocina pró-fibrótica TGF- $\beta$  (fator de crescimento transformante beta).<sup>37</sup> Além disso, tal substância em geral se eleva sistemicamente em crianças prematuras quando essas alcançam o termo e seus níveis intravítreos são elevados na ROP avançada.<sup>38</sup> Yonekawa e colaboradores também destacam que quanto mais precoce é feita a terapêutica anti-VEGF, menores são as chances de ocorrer o descolamento de retina, haja vista os níveis de componentes fibróticos serem maiores quanto maior é a idade gestacional.<sup>36</sup>

Quanto aos desfechos refrativos, estudos apontam que o bevacizumab conduz menos a miopia e astigmatismo que o tratamento convencional com *laser*.<sup>9,39,40</sup>

### Sistêmicos

Já está bem documentado que o bevacizumab alcança a circulação sistêmica<sup>11</sup> e nela permanece por mais de 8 semanas.<sup>41</sup> Consequente a isso, há queda nos níveis séricos de VEGF,<sup>42,43</sup> o qual é necessário para o desenvolvimento de vários tecidos e órgãos do prematuro, pelo seu efeito vasculogênico e angiogênico.

No sistema nervoso, tal substância tem ação neuroprotetora e auxilia na manutenção da barreira hematoencefálica.<sup>44</sup> Além disso, está comprovado que o VEGF tem papel crucial no neurodesenvolvimento, embora não se saiba o mecanismo.<sup>45</sup> Um estudo observacional comparou o desenvolvimento neuropsicomotor de crianças com ROP tratadas com bevacizumab e aquelas tratadas com *laser*, e o antiangiogênico foi associado a atraso no domínio motor e maior taxa de incapacidades neurológicas severas,<sup>46</sup> embora os próprios autores reconheçam que tais resultados estão sujeitos a variáveis de confusão, já que crianças mais doentes e com ROP mais severa tinham maior probabilidade de receber o imunobiológico.

Ademais, o VEGF é necessário para a geração dos alvéolos pulmonares<sup>47</sup> e para a síntese de surfactante.<sup>48</sup> Em modelos de ratos recém-nascidos, o bloqueio de receptores dessa substância foi associado a danos na vascularização pulmonar e na alveolização, com consequente desenvolvimento de hipertensão pulmonar persistente.<sup>49</sup> Esse fator de crescimento também é crítico na glomerulogênese e no crescimento do esqueleto.<sup>50</sup> Por isso, o uso do bevacizumab tem potencial para aumento de morbimortalidade por deterioração da função de vários órgãos.<sup>51</sup> Há relatos, ainda, de hipotensão após tratamento com esse fármaco.<sup>52</sup>

### Dosagem

A dose de bevacizumab mais largamente utilizada no tratamento da ROP zonas I e II, de acordo com revisão de literatura, é a de 0,625 mg em 0,025 ml.<sup>53</sup> No entanto, tendo em vista as incertezas acerca de efeitos adversos sistêmicos do fármaco, diversos estudos reportaram resultados após o uso de quantidades consideravelmente menores: doses de 0,25 mg,<sup>54,55</sup> 0,16 mg,<sup>53</sup> 0,0625 mg,<sup>56</sup> e até mesmo 0,031 mg.<sup>57</sup>

Todos esses regimes de tratamento com baixas doses foram tão efetivos quanto a dosagem “padrão” de 0,625 mg, com completa regressão da doença, sendo também seguros, com raras ocorrências de efeitos colaterais oculares ou sistêmicos, e sem associação com a maior taxa de recidiva ou necessidade de retratamento.<sup>57</sup> Entretanto, a literatura ainda carece de ensaios clínicos randomizados e bem controlados sobre a eficácia, a segurança a longo prazo e a dose adequada do fármaco a ser utilizada.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso do bevacizumab no tratamento da ROP vem ganhando popularidade mundialmente, sobretudo para as formas mais agressivas da doença, com vários estudos atestando sua eficiência e segurança, inclusive por vezes atingindo resultado superior ao tratamento padrão. Entretanto, outros diversos trabalhos

apontam inúmeros efeitos adversos potenciais, causados pelo próprio mecanismo de ação do fármaco.

Relatos recentes de doses cada vez menores do medicamento sendo igualmente efetivas aumentam as esperanças de um tratamento eficaz e seguro. É fundamental que sejam realizados ensaios clínicos randomizados rigorosos, com grandes casuísticas, a fim de responder às perguntas ainda existentes a respeito do uso do bevacizumab na ROP: dose, segurança, esquema de tratamento, indicações.

Por fim, ressalta-se que, com o conhecimento atual sobre o assunto, não é prudente privar uma criança de um tratamento padrão já estudado e comprovadamente eficaz (*laser*) na maioria dos casos, em detrimento de um fármaco ainda em estudo. Esse medicamento deve ficar reservado a casos selecionados, podendo ser associado à laserterapia ou utilizado em monoterapia quando da ineficiência da fotocoagulação com *laser*. Futuramente, o bevacizumab pode vir a se tornar uma droga de primeira linha para certas variantes de ROP.

## REFERÊNCIAS

- Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev.* 2008;84(2):77-82.
- Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis.* 2007;10(2):133-40.
- Conselho Brasileiro de Oftalmologia. Sociedade Brasileira de Pediatria. Retinopatia da prematuridade. Brasil; 2011.
- Souza FAC, Araújo JNM, Soares RPS, Santos MMP, Ferreira Júnior MA, Vitor AF. Fatores de risco para retinopatia da prematuridade: revisão integrativa. *Rev. Eletr. Enf.* 2018;20(4):1-15.
- Villegas Becerril E, Gonzalez Fernández R, Fernández Molina F, Gallardo Galera JM. Growth factor levels and ROP. *Ophthalmology.* 2005;112(12):2238.
- Axer-Siegel R, Maharshak I, Snir M, Friling R, Ehrlich R, Sherf I, et al. Diode laser treatment of retinopathy of prematurity: anatomical and refractive outcomes. *Retina.* 2008;28(6):839-46.
- Isaac M, Tehrani N, Mireskandari K. Involution patterns of retinopathy of prematurity after treatment with intravitreal bevacizumab: implications for follow-up. *Eye.* 2016;30(3):333.
- Hondur AM, Çubuk MÖ, Tunay ZÖ, Atalay HT, Özdemir Ö, Petricli IS, Gürelük İG. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity in infants ineligible for laser therapy. *Turkish journal of medical sciences.* 2016;46(3):764-8.
- Gunay M, Sukgen EA, Celik G, Kocluk Y. Comparison of bevacizumab, ranibizumab, and laser photocoagulation in the treatment of retinopathy of prematurity in Turkey. *Current eye research.* 2017;42(3):462-9.
- Harder BC, Von Baltz S, Jonas JB, Schlichtenbrede FC. Intravitreal low-dosage bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(6):577-81.
- Sato T, Wada K, Arahori H, Kuno N, Imoto K, Iwashita-Shima C, et al. Serum concentrations of bevacizumab (Avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(2):327-33.
- Michaelson IC. The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans Ophthalmol Soc UK.* 1948;68:137-80.
- Beharry KD, Valencia GB, Lazzaro DR, Aranda JV. Pharmacologic interventions for the prevention and treatment of retinopathy of prematurity. *Seminars in perinatology.* 2016;40(3):189-202.
- Nonobe NI, Kachi S, Kondo M, et al. Concentration of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of eyes with advanced retinopathy of prematurity before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Retina.* 2009;29(5):579-85.
- Li M, Kroetz DL. Bevacizumab-induced hypertension: clinical presentation and molecular understanding. *Pharmacol Ther.* 2018;182:152-60.
- Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochemical and biophysical research communications.* 2005;333(2):328-35.
- Ferrara N, Adamis AP. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2016;15:385-403.
- Tah V, Orlans HO, Hyer J, et al. Anti-VEGF therapy and the retina: an update. *J Ophthalmol.* 2015;2015:627-74.
- Tolentino M. Systemic and ocular safety of intravitreal anti-VEGF therapies for ocular neovascular disease. *Surv Ophthalmol.* 2011;56(2):95-113.
- Avery RL. Bevacizumab (Avastin) for retinopathy of prematurity: wrong dose, wrong drug, or both? *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus.* 2012;16(1):2-4.
- Shah PK, Narendran V, Tawansy KA, Raghuram A, Narendran K. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for post laser anterior segment ischemia in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol.* 2007;55(1):75-6.
- Kusaka S, Shima C, Wada K, et al. Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:1450-5.
- Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA, HernandezRojas ML, et al. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina.* 2009;29:127.
- Mieli JA, Surkont M, Smith AF. A systematic analysis of the off-label use of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(4):536-43.
- Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *New England Journal of Medicine.* 2011;364(7):603-15.
- Moshfeghi DM, Berrocal AM. Retinopathy of prematurity in the time of bevacizumab: incorporating the BEAT-ROP results into clinical practice. *Ophthalmology.* 2011;118(7):1227-8.
- Sankar MJ, Sankar J, Mehta M, Bhat V, Srinivasan R. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst. Rev.*; 2016, CD009734.
- Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, Lambert SR. Outcomes after intravitreal bevacizumab versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a 5-year retrospective analysis. *Ophthalmology.* 2015;122(5):1008-15.
- Hu J, Blair MP, Shapiro MJ, Lichtenstein SJ, Galasso JM, Kapur R. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(8):1001-6.
- Hajrasouliha AR, Garcia-Gonzales JM, Shapiro MJ, et al. Reactivation of retinopathy of prematurity three years after treatment with bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2017;48:255-9.
- Chen W, Binenbaum G, Karp K, Baumritter A, Pearson DJ, Maguire AM, et al. Late recurrence of retinopathy of prematurity after treatment with both intravitreal bevacizumab and laser. *J AAPOS.* 2014;18(4):402-4.
- Mintz-Hittner HA, Geloneck MM, Chuang AZ. Clinical management of recurrent retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab monotherapy. *Ophthalmology.* 2016;123:1845-55.

33. Darlow BA, Ells AL, Gilbert CE, Gole GA, Quinn GE. *Are we there yet? Bevacizumab therapy for retinopathy of prematurity*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2013;98:170-4.
34. Theophanous C, Schechet S, Rodriguez SH, Blair M. Bilateral Vitreous Hemorrhage Following Bilateral Intravitreal Injections of Bevacizumab in an Infant with Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2018;49(11):893-6.
35. Khokhar S, Chandra P, Gupta Y, Kumawat D, Dhull C. Bilateral Total Cataract After Intravitreal Bevacizumab Injection in Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. 2019;56:28-30.
36. Yonekawa Y, Wu WC, Nitulescu CE, Chan RP, Thanos A, Thomas BJ, Capone Jr A. Progressive retinal detachment in infants with retinopathy of prematurity treated with intravitreal bevacizumab or ranibizumab. *Retina*. 2018;38(6):1079-83.
37. Forooghian F, Kertes PJ, Eng KT, et al. Alterations in the intraocular cytokine milieu after intravitreal bevacizumab. *Invest Ophthalmol. Vis Sci*. 2010;51:2388-92.
38. Drenser KA. Anti-angiogenic therapy in the management of retinopathy of prematurity. *Dev Ophthalmol*. 2009;44:89-97.
39. Lin CJ, Tsai YY. Axial length, refraction, and retinal vascularization 1 year after ranibizumab or bevacizumab treatment for retinopathy of prematurity. *Clinical ophthalmology*. 2016;10:1323-7.
40. Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL, Hunt MG, Norman AA, Packwood EA, et al. Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(11):1327-33.
41. Hard AL, Hellström A. On safety, pharmacokinetics and dosage of bevacizumab in ROP treatment—a review. *Acta Paediatr*. 2011;100:1523-27.
42. Wu WC, Lien R, Liao PJ, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor and related factors after intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133:391-7.
43. Kong L, Bhatt AR, Demny AB, et al. Pharmacokinetics of bevacizumab and its effects on serum VEGF and IGF-1 in infants with retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol. Vis Sci*. 2015;56:956-61.
44. Rosenstein JM, Krum JM. New roles for VEGF in nervous tissue—beyond blood vessels. *Exp Neurol*. 2004;187:246-53.
45. Rees S, Harding R, Walker D. The biological basis of injury and neuroprotection in the fetal and neonatal brain. *Int J Dev Neurosci*. 2011;29:551-63.
46. Morin J, Luu TM, Superstein R, et al. Neurodevelopmental outcomes following bevacizumab injections for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2016;137:1-10.
47. Thébaud B, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia: where have all the vessels gone? Roles of angiogenic growth factors in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:978-85.
48. Compennolle V, Brusselmans K, Acker T, et al. Loss of HIF-2 $\alpha$  and inhibition of VEGF impair fetal lung maturation, whereas treatment with VEGF prevents fatal respiratory distress in premature mice. *Nat Med*. 2002;8:702-10.
49. Le Cras TD, Markham NE, Tudor RM, et al. Treatment of newborn rats with a VEGF receptor inhibitor causes pulmonary hypertension and abnormal lung structure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;283:555-62.
50. Haigh JJ. Role of VEGF in organogenesis. *Organogenesis*. 2008;4:247-56.
51. Alba LE, Zaldua RA, Masini RA. Uso off-label de bevacizumab intravítreo en retinopatía del prematuro severa. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2015;90(2):81-6.
52. Wu LH, Yang YHK, Lin CH, Lin YJ, Cheng CL. Hypotension associated with intravitreal bevacizumab therapy for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2016;137(2):2015-2005.
53. Hillier RJ, Connor AJ, Shafiq AE. Ultra-low-dose intravitreal bevacizumab for the treatment of retinopathy of prematurity: a case series. *British Journal of Ophthalmology*. 2017;102(2):260-4.
54. Khodabande A, Niyousha MR, Roohipoor R. A lower dose of intravitreal bevacizumab effectively treats retinopathy of prematurity. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2016;20(6):490-2.
55. Han J, Kim SE, Lee SC, Lee CS. Low dose versus conventional dose of intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity: a case series with paired-eye comparison. *Acta Ophthalmologica*. 2018;96(4):475-8.
56. Şahin A, Gürsel-Özkurt Z, Şahin M, Türkçü FM, Yıldırım A, Yüksel H. Ultra-low dose of intravitreal bevacizumab in retinopathy of prematurity. *Ir J Med Sci*. 2018;187(2):417-21.
57. Wallace DK, Dean TW, Hartnett ME, Kong L, Smith LE, Hubbard GB, Kraker RT. A dosing study of bevacizumab for retinopathy of prematurity: late recurrences and additional treatments. *Ophthalmology*. 2018;125(12):1961-6.