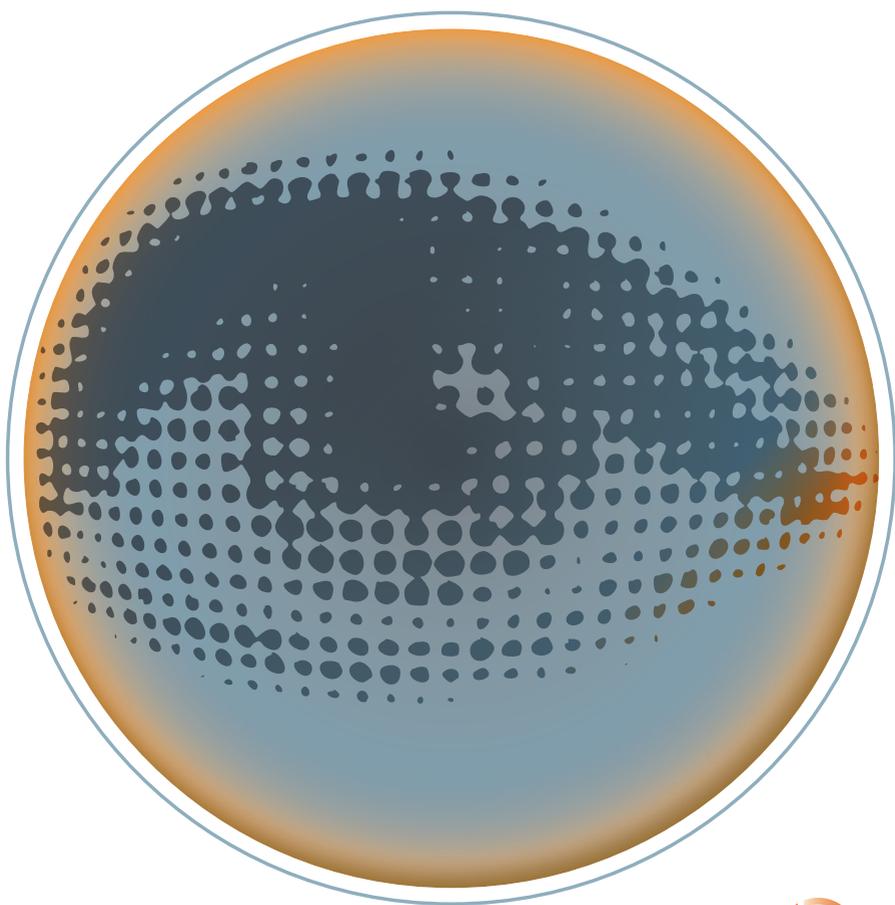


2012 GUIDELINES DA
DEGENERESCÊNCIA
MACULAR DA IDADE (DMI)



GER
GRUPO DE
ESTUDOS
DA RETINA
PORTUGAL

Índice

Nota Introdutória	03
Guidelines da DMI 2012	05
I. Recomendações para o diagnóstico e tratamento	05
DMI precoce ou maculopatia precoce relacionada com a idade	05
DMI não-exsudativa tardia ou atrofia geográfica	05
DMI exsudativa	06
Estratégias terapêuticas para a DMI não exsudativa	08
Estratégias terapêuticas para a DMI neovascular	08
Tipos de Intervenção Terapêutica	08
Laser Fototérmico	08
Terapia Fotodinâmica (TFD) com Verteporfina (Visudyne®)	09
Terapia Fotodinâmica (TFD) com Verteporfina associada a Triamcinolona Intravítrea	09
Pegaptanib Intravítreo (Macugen®)	10
Ranibizumab Intravítreo (Lucentis®)	10
Terapia Fotodinâmica (TFD) associada a Fármacos Anti-angiogénicos (Pegaptanib ou Ranibizumab)	13
Bevacizumab Intravítreo (Avastin®)	13
VEGF Trap Eye (Eylea®)	16
Cirurgia	16
II. Recomendações do Grupo de Estudos da Retina (GER) sobre a terapêutica com fármacos anti-VEGF	17
III. Conclusões	21
IV. Referências Bibliográficas	21

Coordenadores da publicação

- Prof.ª. Ângela Carneiro
- Dra. Angelina Meireles
- Dra. Carla Teixeira
- Dr. Paulo Rosas
- Prof. Rufino Silva

www.ger-portugal.com

NOTA INTRODUTÓRIA

A **Degenerescência Macular da Idade (DMI)** mantém-se, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), como a principal causa de cegueira nos países desenvolvidos. Considerando que a prevalência da DMI em Portugal é semelhante à das populações caucasianas dos países industrializados, os seus valores estimados atribuem a Portugal uma prevalência de cerca de 46 000 casos de DMI exsudativa e de 37 000 casos de atrofia geográfica. Estima-se igualmente que todos os anos surjam em Portugal cerca de 3000 novos casos de DMI exsudativa. Dados epidemiológicos permitem inferir que, em 2030, a prevalência da DMI em indivíduos com mais de 65 anos duplicará. Neste contexto, torna-se emergente a necessidade de implementar estratégias terapêuticas e de gestão da prática clínica, que se revelem eficazes, não só para o tratamento, como para o rastreio, diagnóstico, referenciação e seguimento do doente com DMI.

A forma neovascular da doença caracteriza-se por uma proliferação anómala de vasos coróides na mácula, a área central da retina responsável pela visão de alta definição. As membranas neovasculares são classificadas em clássicas e ocultas, de acordo com as suas características na angiografia fluoresceínica, estando de alguma forma esta classificação relacionada com a gravidade do processo patológico e a resposta às várias opções terapêuticas. Ambos os tipos lesionais estão correlacionados com um compromisso grave da visão, embora o primeiro tipo (clássico) seja, geralmente, responsável por uma doença com mais rápida progressão.

Os mecanismos associados ao envelhecimento que constituem o estímulo patológico para a neovascularização não são completamente conhecidos. Sabe-se, contudo, que o factor de crescimento vascular endotelial (VEGF) – citoquina que promove a angiogénese e a permeabilidade vascular – desempenha um papel importante neste processo.

O conhecimento deste e de outros aspectos relativamente à fisiopatologia da neovascularização permitiram, nos últimos anos, o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, alargando o espectro de indicações das mesmas^{1,2,3} e melhorando a eficácia do tratamento.^{4,5,6} O lançamento de terapêuticas anti-VEGF marcou a abordagem e curso da DMI: as taxas de sucesso são significativamente mais elevadas com esta nova classe terapêutica do que com as anteriores, tendo também aumentado o número de doentes candidatos a tratamento. A reorganização e adaptação, pela incorporação de novos procedimentos na gestão da prática clínica é, neste contexto, imperativa para garantir o cumprimento da exigência crescente da patologia e para continuar a minimizar a perda da acuidade visual e o seu impacto físico e emocional no doente com DMI.^{7,8}



O aparecimento de novos estudos e de novos fármacos, assim como o melhor conhecimento da actuação dos anti-angiogénicos, obrigou a que se efectuasse uma actualização das Guidelines da DMI publicadas pelo GER em 2008. Esta versão actualizada aborda o diagnóstico, as diferentes formas de tratamento disponíveis na prática clínica, a evidência científica de cada uma delas e propõe orientações de tratamento que poderão servir de ajuda na escolha da melhor forma de tratamento para cada caso clínico.

Os vários estudos abordados são classificados pelo nível de evidência científica:⁹

- **Nível I** – evidência forte resultante de ensaios clínicos bem desenhados, randomizados, controlados – EX.: MPS, VIP, TAP, MARINA, ANCHOR, PIER, EXCITE, SAILOR, CATT, VIEW 1 e 2, CLEAR-IT 2, IVAN,
- **Nível II** – evidência substancial mas com falta de algumas qualidades no estudo, derivada de ensaios clínicos randomizados, mas a que falta grupo controlo ou seguimento suficientemente longo – EX.: SUSTAIN,
- **Nível III** – evidência relativamente fraca derivada de estudos não comparativos, sem controlos, estudos descritivos, painel de consenso ou opinião de especialistas – EX.: PRONTO.



I. RECOMENDAÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

DMI precoce ou maculopatia precoce relacionada com a idade

1. Sintomas

- Perda lenta e progressiva de visão
- Dificuldade na leitura

2. Sinais clínicos

- **Drusas duras** - lesões amarelas, profundas e de limites bem definidos que representam os estádios precoces da DMI
- **Drusas moles** - lesões amarelas da retina com bordos mal definidos e maior tamanho relativamente às drusas duras
- **Descolamento drusenóide do epitélio pigmentado da retina (EPR)** - corresponde à coalescência de drusas moles e que, por vezes, simula a forma de um descolamento do EPR
- **Acumulação de pigmento** - indica lesões mais graves e pode estar adjacente a drusas
- **Drusas calcificadas** - drusas moles em reabsorção devido a degenerescência parcial das células do EPR
- **Atrofia focal do EPR** - atrofias do EPR <175 micra

DMI não exsudativa tardia ou atrofia geográfica

1. Sintomas

- perda progressiva de visão
- escotomas
- dificuldades de leitura

2. Sinais clínicos

- Atrofias do EPR ≥ 175 micra correspondem a DMI tardia com atrofia geográfica

3. Diagnóstico

O diagnóstico da DMI precoce ou tardia com atrofia geográfica faz-se pelo exame biomicroscópico. As retinografias devem ser realizadas para melhor estadiamento e registo. A Autofluorescência do fundo ocular e a Tomografia Óptica Coerente (OCT) podem ser úteis no seguimento destes doentes.

Nos casos suspeitos, com grande coalescência de drusas e descolamentos drusenóides do EPR é aconselhável excluir a presença de uma neovascularização coroideia (NVC), através de angiografia fluoresceínica (AF), OCT e, por vezes, angiografia com verde de indocianina (ICG).

É necessário estabelecer o diagnóstico diferencial com outras doenças que cursam com drusas e atrofia da coriocalilar e do EPR (incluindo distrofias, drusas dominantes, lesões viteliformes e atrofia areolar central).

Na visita inicial, o diagnóstico deverá ser estabelecido considerando:

- *Melhor acuidade visual corrigida* (sempre que possível com escalas ETDRS)
- *Angiografia Fluoresceínica*
- *Tomografia Óptica Coerente*
- *Angiografia com Verde de Indocianina* (que pode ser útil nas lesões ocultas ou minimamente clássicas)

DMI exsudativa

1. Sintomas

- Perda súbita ou progressiva da visão
- Escotoma central
- Dificuldade na leitura
- Metamorfopsia

2. Sinais clínicos

- Edema macular
- Descolamento da retina neurosensorial
- Descolamento do EPR
- Hemorragia intrarretiniana, subretiniana ou sub-EPR
- Exsudados lipídicos

3. Diagnóstico

Classificação das membranas neovasculares coroideias de acordo com a localização:

- **Subfoveal** - atingem o centro geométrico da área avascular central
- **Justafoveal** - entre 1 a 200 µm do centro da área avascular central
- **Extrafoveal** - a mais de 200 µm do centro da área avascular central

Classificação das lesões neovasculares coroideias de acordo com o comportamento angiográfico:

- **Predominantemente clássicas** - hiperfluorescência nas fases precoces que aumenta ao longo do exame, obscurecendo os seus bordos, excedendo mais de 50% da área da lesão
- **Minimamente clássicas** - componente clássico menor que 50% da área da lesão
- **Ocultas** - sem padrão evidente, podem aparecer como hiperfluorescência tardia de origem indeterminada ou descolamento fibrovascular do EPR
- **Proliferação Angiomatosa Retiniana (RAP)** - lesão neovascular que pode começar como intrarretiniana com extensão tardia ao espaço subretiniano criando uma anastomose retino-coroideia. Pode haver dois focos de neovascularização – um coroideu e um retiniano – que se podem unir.
- **Vasculopatia Coroideia Polipóide (VCP)** - dilatações polipóides vasculares na coroide associadas com hemorragias subretinianas de repetição.

A classificação das lesões neovasculares de acordo com o seu comportamento angiográfico era muito importante no passado por causa dos resultados diferenciados do laser térmico e da terapia fotodinâmica conforme os tipos de lesões neovasculares. Actualmente a terapêutica anti-VEGF permite tratar todos os tipos lesionais de DMI exsudativa e não é necessário realizar angiografias seriadas, pois os critérios de retratamento baseiam-se na acuidade visual, achados do OCT e fundoscopia. Contudo, é necessário realizar uma angiografia de diagnóstico, que é útil para orientar o tratamento e estabelecer o prognóstico: as membranas clássicas são mais agressivas que as membranas ocultas; o tratamento das ocultas pode ser atrasado se não apresentar sinais de actividade como perda de visão ou hemorragia, enquanto as membranas clássicas devem ser tratadas rapidamente, pois o risco de progressão e perda visual é maior.

A angiografia com ICG é útil no estudo das membranas ocultas para identificação das RAP e da VCP.

A tomografia óptica coerente (OCT) é o exame de excelência no seguimento da DMI exsudativa, pois é um exame não invasivo que permite quantificar os sinais de actividade e a resposta ao tratamento. É muito útil no diagnóstico e seguimento dos doentes submetidos a tratamento intravítreo com anti-angiogénicos.

Na DMI exsudativa não é recomendável a realização de terapêutica intravítrea sem a existência de meios auxiliares de diagnóstico necessários para o seguimento dos doentes.

É necessário estabelecer o diagnóstico diferencial com outras patologias que possam provocar descolamentos de retina exsudativos, com hemorragia intra ou subretiniana ou exsudados lipídicos, como por exemplo: corioidopatia serosa central em pacientes com mais de 50 anos, oclusões venosas da retina de longa duração, hemorragias subretinianas por macroaneurismas e tumores.⁸

Estratégias terapêuticas para a DMI não exsudativa

Nos estádios precoces da doença com drusas duras ($<63 \mu\text{m}$) ou intermédias ($\geq 63 \mu\text{m}$ e $<125 \mu\text{m}$) não é necessário iniciar tratamento específico, além de uma dieta rica em anti-oxidantes, zeaxantina, luteína (pigmentos presentes em fruta e vegetais) e ómega-3 (ácidos gordos polinsaturados presentes em peixes e frutos secos).

Quando existem drusas moles grandes ($\geq 125 \mu\text{m}$, que é igual à largura da veia no bordo da papila) e alterações pigmentares na fundoscopia, o risco de evolução para estádios avançados da DMI é elevado. Nestes casos recomenda-se o tratamento com vitaminas antioxidantes (vitamina E, C e A) e zinco.¹⁰

Estes suplementos também estão indicados em pacientes com DMI avançada num olho, quer do tipo exsudativo ou atrófico, apesar do tamanho das drusas no olho menos afectado, pois o risco de progressão para as formas avançadas da doença, nestes doentes, é elevado.¹⁰

Neste momento ainda não existe tratamento com eficácia clínica significativa para melhorar ou alterar a progressão deste tipo de DMI.¹¹

Para a reavaliação recomenda-se que a periodicidade seja semestral.

Estratégias terapêuticas para a DMI neovascular

A estratégia terapêutica apropriada deve ser implementada de forma individualizada, de acordo com a necessidade clínica de cada doente. A decisão de opção terapêutica deverá sempre ser baseada em informação válida do ponto de vista científico, clinicamente relevante, e de elevado nível de evidência.⁷

Tipos de Intervenção Terapêutica

Laser Fototérmico

Técnica que pressupõe o uso de laser para destruir termicamente a membrana neovascular. A retina neurosensorial adjacente é normalmente lesada e surge um escotoma no local tratado.

Estudo MPS

O Macular Photocoagulation Study (MPS) avaliou a eficácia e a durabilidade do laser térmico nas lesões bem definidas, de localização justa, extra e sub-foveal, e em lesões de diferentes dimensões.^{12,13} Actualmente, é apenas utilizado nas lesões extra-foveais (ex: lesões peri-pilares associadas a RAP ou a VCP). Este método nunca está indicado como tratamento de primeira linha das lesões sub-foveais nem das lesões justa-foveais.^{7,8}



Terapia Fotodinâmica (TFD) com Verteporfina (Visudyne®)

A TFD utiliza um fármaco fotossensível (verteporfina) com afinidade para as células endoteliais vasculares em multiplicação. O fármaco é administrado por via endovenosa e activado por um feixe de laser com comprimento de onda específico (vermelho - 689 nm). A TFD com Verteporfina promove fenómenos de oxidação a nível do endotélio vascular das membranas neovasculares coroideias sem que haja lesão apreciável do tecido que o rodeia. A função retiniana mantém-se relativamente preservada.

A verteporfina foi utilizada como terapêutica *standard* na DMI exsudativa com lesões de neovascularização coroideia predominantemente clássicas e ocultas menores do que 4 MPS discos de área, com critérios de progressão recente da doença.

Como vantagens desta terapêutica apontam-se a sua segurança e durabilidade da resposta ao tratamento. Apesar do tratamento, há um declínio da média da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) dos olhos tratados ao longo do tempo, ainda que menor do que nos doentes não submetidos a tratamento. O benefício ou estabilização alcançados nos dois primeiros anos são, de uma forma geral, mantidos ao longo de 4 anos, com necessidade mínima de intervenção terapêutica ao fim de 2 anos.^{14,15} A taxa média de tratamento no 1º ano, 3.4 tratamentos TFD, foi relativamente baixa. Assim, tendo em conta a durabilidade da resposta aos tratamentos, a menor frequência dos mesmos e os efeitos secundários, pode considerar-se a verteporfina uma alternativa adequada em doentes:

- com difícil mobilidade e, portanto, impossibilitados de um seguimento clínico mais frequente;
- com Vasculopatia Coroideia Polipóide;
- com AVC ou enfarte de miocárdio recente (até 6 meses antes).

O tamanho da lesão foi identificado como o mais importante factor de prognóstico, em que as lesões maiores se associam a piores resultados clínicos.¹ Actualmente, a verteporfina parece ser a melhor opção terapêutica nas vasculopatias polipóides, bem como nos doentes que apresentam contraindicações para a terapêutica anti-VEGF.

Terapia Fotodinâmica (TFD) com Verteporfina associada a Triamcinolona Intravítrea

A TFD não é completamente selectiva para as estruturas neovasculares, afectando, também, os vasos normais da coroideia e induzindo a expressão do factor de crescimento vascular endotelial (VEGF) e de mediadores da inflamação. Por outro lado, a administração intravítrea de esteróides, como a triamcinolona, que inibem tanto a expressão do VEGF como o processo inflamatório, mostrou ser eficaz, de forma transitória, na redução da permeabilidade dos neovasos coroideus. A associação de ambas tem por objectivo a obtenção de efeito cumulativo. Em alguns estudos, esta associação mostrou ser vantajosa comparativamente à verteporfina em monoterapia, reduzindo o número de tratamentos necessários.

A utilização de corticosteróides como procedimento *standard* (sempre em associação com outros fármacos) na terapêutica fotodinâmica, foi avaliada em ensaios clínicos que não comprovaram o seu benefício no tratamento da DMI. Há, ainda, que considerar que a intervenção intravítrea *per se* e os efeitos adversos associados aos corticosteróides requerem monitorização, incluindo avaliação dos factores de risco (ex: glaucoma pré-operatório) e seguimento rigoroso no pós-operatório de forma a controlar uma possível resposta inflamatória ou um aumento da pressão intraocular (PIO).

A combinação da verteporfina e triamcinolona intravítrea pode constituir uma alternativa válida em doentes que preferiram um número limitado de tratamentos e nas situações em que se perspectiva uma estabilização a longo prazo, mas sem benefícios adicionais na acuidade visual.

Pegaptanib Intravítreo (Macugen®)

O pegaptanib sódico é um aptamero de ácidos ribonucleicos que inibe selectivamente a isoforma 165 do VEGF-A (isoforma do VEGF implicada na destruição da barreira hematorretiniana e na neovascularização intraocular). A administração é intravítrea e requer que o procedimento seja repetido a cada 6 semanas, uma vez que o pegaptanib é degradado enzimaticamente por nucleases intraoculares.

Estudo VISION

Constitui indicação para o pegaptanib, todo o tipo de lesões neovasculares: clássicas, predominantemente clássicas, minimamente clássicas e ocultas sem componente clássico, até 12 discos de área (DA) e em que o componente neovascular é $\geq 50\%$ de toda a lesão. O prognóstico é independente do tamanho e composição das lesões neovasculares.

Aos 2 anos de tratamento com pegaptanib na dose recomendada de 0.3 mg, houve uma manutenção do benefício obtido, mas com diminuição progressiva da média da MAVC ao longo do tempo. Foi administrada uma média de 16 das 17 injeções possíveis ao longo dos 24 meses em estudo. A probabilidade de melhoria significativa da acuidade visual com o pegaptanib é relativamente baixa (6%).⁷ Por isso, o pegaptanib é um tratamento de segunda linha, em caso de, o ranibizumab estar contraindicado. A sua vantagem, em relação à TFD, é que pode ser utilizado em todo o tipo de lesões neovasculares.¹⁶

Ranibizumab Intravítreo (Lucentis®)

O ranibizumab é um fragmento Fab de um anticorpo monoclonal recombinado com elevada afinidade para o VEGF, ligando-se a uma cadeia de aminoácidos comum a todas as isoformas, inactivando-as, reduzindo a angiogénese retiniana e coroideia, assim como, o aumento da permeabilidade capilar. Demonstrou-se, em modelos animais, que o ranibizumab penetra

eficazmente na retina e no espaço subretiniano após a injeção intravítrea. A sua semi-vida no vítreo é curta (2 a 4 dias) e a *clearance* sistémica é muito rápida (horas), o que torna a sua administração extremamente segura.¹⁷

O ranibizumab foi aprovado como o fármaco de primeira escolha para todos os tipos de lesões da DMI exsudativa: predominantemente clássicas, minimamente clássicas e ocultas sem componente clássico, até 12 DA e em que o componente neovascular é de tamanho $\geq 50\%$ de toda a lesão.⁵ A dose recomendada é de 0.5 mg.

Estudos MARINA e ANCHOR

Os estudos de Fase III, MARINA e ANCHOR, demonstraram que a injeção intravítrea em regime fixo mensal durante um período de 2 anos se associa a melhoria da média da MAVC comparativamente à terapêutica fotodinâmica e ao placebo. Aos 12 meses, 25-40% dos doentes em tratamento com ranibizumab mostraram um ganho ≥ 15 letras (ETDRS) comparativamente a 5-6% dos doentes do grupo controlo ($p < 0.001$), tendo-se confirmado resultados similares aos 2 anos. Estes dois estudos estabeleceram o ranibizumab como a primeira terapêutica capaz não só de prevenir a perda de visão, como também de melhorá-la numa proporção substancial de doentes: 33% dos doentes tratados com ranibizumab no estudo MARINA e 41% no estudo ANCHOR ganharam, pelo menos, 15 letras de visão.¹⁸

Estudo PIER

No estudo PIER, foi avaliado um esquema terapêutico alternativo com 1 injeção mensal durante os 3 primeiros meses, seguida de 1 injeção trimestral, num total de 6 injeções num período de 1 ano. Depois de se observar um ganho inicial de visão de 4.8 letras no 3º mês, os doentes tratados com ranibizumab perderam 0.2 letras em média aos 12 meses, enquanto os doentes do grupo controlo perderam 16.3 letras de visão.¹⁹

Estes resultados indicam que o regime fixo de tratamento de 3/3 meses após a fase de indução levou a perda do ganho visual obtido, pelo que, deverão ser adoptados critérios individualizados para o tratamento em fase de manutenção, que permitam uma abordagem eficaz e prática em termos de *follow-up*, mantendo o ganho de visão, com máxima segurança sistémica e ocular.⁷

Neste sentido surgiram novos estudos para avaliar diferentes posologias:

Estudo EXCITE

Estudo de 12 meses, multicêntrico, randomizado, duplamente-cego que avaliava pacientes tratados com uma dose de carga inicial de 3 injeções mensais consecutivas de ranibizumab seguidas de uma fase de manutenção de 9 meses diferente nos 3 grupos: 0.3 mg trimestralmente, 0.5 mg trimestralmente e 0.3 mg mensalmente.

A melhoria na acuidade visual aos 12 meses foi, 4.9, 3.8 e 8.3 letras e a diminuição média da espessura central da retina foi 96.0 µm, 105.6 µm e 105.3 µm, respectivamente.

Após as 3 injeções mensais iniciais de ranibizumab, os tratamentos de manutenção (0.3 mg mensal e 0.3/0.5 mg trimestral) conseguiram manter a acuidade visual. Aos 12 meses o ganho nos pacientes com regime de tratamento fixo mensal foi maior que naqueles tratados trimestralmente em regime fixo, comprovando os dados do estudo PIER, que alertavam para a necessidade de adopção de critérios individualizados de tratamento face aos maus resultados dos esquemas fixos trimestrais.²⁰

Estudo SUSTAIN

Estudo multicêntrico de 12 meses que pretendia avaliar a segurança e a eficácia do ranibizumab em 3 injeções 0.3 mg iniciais mensais (posteriormente passando a 0.5 mg, após aprovação na Europa) seguindo-se 9 meses com retratamentos quando necessário (PRN – *pro re nata*) com base em critérios de retratamento previamente especificados.

O número médio de retratamentos entre os meses 3 e 11 foi de 2.7. A acuidade visual, nos primeiros 3 meses, melhorou 5.8 letras, diminuiu ligeiramente no segundo trimestre e permaneceu estável no último semestre, atingindo um ganho médio de 3.6 letras aos 12 meses.

A espessura média central da retina diminuiu 101.1 µm no primeiro trimestre e de 91.5 µm aos 12 meses.

A mesma eficácia foi conseguida com menor número de retratamentos. A acuidade visual máxima foi atingida no primeiro trimestre de injeções mensais, diminuiu ligeiramente nos 2 a 3 meses seguintes sob regime PRN e depois manteve-se no restante período de tratamento.²¹

Estudo PrONTO

Estudo prospectivo de 24 meses que pretendeu avaliar a eficácia a longo prazo de um regime dose-variável de ranibizumab com base no OCT.

Os pacientes receberam 3 injeções intravítreas de 0.5 mg ranibizumab mensais nos primeiros 3 meses, nos restantes 9 meses as injeções foram aplicadas segundo critérios de retratamento pré-estabelecidos (aumento de 100 µm na espessura central no OCT ou perda de 5 letras ou mais na acuidade visual). No segundo ano, os critérios de retratamento foram alterados para incluir qualquer líquido detectado no OCT.

Aos 12 meses, a acuidade visual média melhorou 11.1 letras ($p < 0.001$) e a espessura média central da retina diminuiu 212 µm ($p < 0.001$). A acuidade visual melhorou 15 letras ou mais em 43% dos pacientes. Para atingir estes resultados foram necessários, em média 9.9 injeções durante os 24 meses.

De um modo geral com o ranibizumab espera-se que a manutenção da visão ocorra em 90-95% dos doentes e que uma melhoria de, pelo menos, 3 linhas possa verificar-se em 30-40% dos doentes tratados. Os melhores resultados visuais são obtidos com regime fixo de retratamento de 4/4 semanas, havendo resultados satisfatórios com menor número de injeções mas com manutenção de consultas de seguimento de 4/4 semanas.²²

Terapia Fotodinâmica (TFD) Associada a Fármacos Anti-angiogénicos (Pegaptanib ou Ranibizumab)

O objectivo é associar a acção dos agentes anti-angiogénicos (inibição da permeabilidade capilar induzida pela neovascularização coroideia e redução do crescimento da lesão) à TFD, como procedimento esclerosante dos neovasos já estabelecidos. A associação da administração de agentes anti-VEGF com TFD com verteporfina tem por objectivo reduzir o número de re-tratamentos necessários e permitir a manutenção do benefício obtido com os primeiros.

A combinação da TFD a fármacos anti-angiogénicos demonstrou ser segura e eficaz nas lesões predominantemente clássicas, sendo limitada a experiência desta combinação noutros tipos de lesão. Esta combinação reduziu ligeiramente o número de injeções intravítreas necessárias, mas os resultados visuais não são tão bons como só com o tratamento anti-angiogénico.^{23,24}

Foram realizados ensaios clínicos para avaliar a utilidade da associação do ranibizumab com a TFD, nomeadamente os estudos MONT BLANC e DENALI. Não houve benefício na associação terapêutica, tendo sido inferiores os resultados visuais aos 12 meses no grupo tratado com terapia combinada relativamente ao grupo tratado em monoterapia com ranibizumab, sem uma redução significativa do número de injeções necessárias.

Bevacizumab Intravítreo (Avastin®)

O bevacizumab é um anticorpo monoclonal recombinante completo (quimicamente relacionado com o ranibizumab) e, como tal, com capacidade de ligação a todas as isoformas do VEGF-A, inibindo a ligação VEGF-receptor. Este anticorpo foi desenvolvido em formulação de administração endovenosa para o tratamento da angiogénese tumoral, tendo obtido indicação terapêutica para o cancro cólon-rectal metastizado. Uma vez que o padrão de ligação ao VEGF é semelhante ao do ranibizumab, colocou-se como hipótese a sua eficácia no tratamento da DMI neovascular, a qual poderá ser menor dado o seu maior peso molecular e a menor afinidade para o VEGF.

Devem considerar-se as diferenças entre os fármacos:

- Não partilham a mesma molécula. Apesar de derivarem do mesmo anticorpo monoclonal murino anti-VEGF-A, o local activo de ligação do ranibizumab é diferente do do bevacizumab, o que prediz uma resposta diferente para as duas moléculas. Através de um processo de maturação da afinidade, o ranibizumab apresenta afinidade de ligação ao VEGF-A 14 vezes superior ao bevacizumab.²⁵

- O peso molecular do bevacizumab (149 kDa) é maior do que o do ranibizumab (48 kDa), com diferentes perfis farmacocinéticos, coeficientes de permeabilidade e taxas de difusão.^{17,25}
- O bevacizumab é produzido num sistema de expressão de célula mamífera de ovário de hamster (glicosilado); enquanto que o ranibizumab é produzido num sistema de expressão de *Escherichia coli* (não glicosilado).¹⁷

Estas características diferenciam as duas moléculas na sua actividade, farmacocinética, taxas de *clearance* e, possivelmente, na sua segurança sistémica.¹⁷

Pelo facto do bevacizumab não ter sido avaliado em programa de desenvolvimento clínico na DMI, através de ensaios prospectivos e aleatorizados, a sua utilização carece de evidência cientificamente sólida, sendo desconhecida a sua eficácia e segurança a longo prazo. Por esse motivo, grande parte da informação existente acerca do bevacizumab, nesta patologia, baseia-se na avaliação não controlada e retrospectiva da sua utilização *off-label*.^{7,26,27} Realizou-se um ensaio de fase I, *Systemic Avastin for Neovascular AMD (SANA)* em 15 doentes, com a duração de 12 semanas. A administração sistémica deste anticorpo monoclonal (2 a 3 infusões, na dose de 5 mg/kg, com duas semanas de intervalo) melhorou a acuidade visual e as alterações documentadas por OCT e angiografia, à 1^a e às 12 semanas de seguimento.⁷

Estudo CATT

Os resultados do primeiro ano do estudo CATT foram publicados no *New England Journal of Medicine* e mostraram que existia uma diferença pequena entre os 4 braços do estudo. Neste estudo duplamente cego, multicêntrico, foram randomizados 1208 doentes com DMI neovascular para receber injeções intravítreas de ranibizumab ou bevacizumab, em regime fixo mensal ou 1+PRN após avaliação mensal. O objectivo primário foi avaliar a variação da acuidade visual média aos 12 meses. Comparando o bevacizumab, em administração mensal, o ganho de letras foi de 8.0 e 8.5, respectivamente. No esquema de administração 1+PRN, a comparação no ganho de letras entre o bevacizumab e ranibizumab foi de 5.9 e 6.8. O estudo concluiu que o ranibizumab 1+PRN era equivalente ao ranibizumab mensal enquanto no bevacizumab 1+PRN foi inconclusivo. Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas a nível de efeitos adversos potencialmente relacionáveis com o uso de fármacos anti-VEGF, entre os doentes tratados com um dos dois fármacos. Contudo, a proporção de pacientes com eventos sistémicos adversos graves foi maior nos doentes tratados com bevacizumab que nos doentes tratados com ranibizumab (24.1% vs 19,0%, risk ratio 1.29), o que necessita de mais investigação.²⁸

Os resultados do segundo ano do estudo CATT mostram que o ranibizumab e o bevacizumab têm um efeito semelhante na acuidade visual num período de 2 anos. O tratamento PRN resulta num ganho menor de letras na acuidade visual quer seja instituído desde o início quer após 1 ano de tratamento mensal. A troca de regime terapêutico mensal para PRN leva a uma maior diminuição da acuidade visual durante o segundo ano e maior quantidade de líquido no OCT. Não existe diferença significativa no risco de morte ou eventos arteriotrom-

bóticos. Existe um risco mais elevado de desenvolver eventos adversos graves e desordens gastro-intestinais nos pacientes tratados com bevacizumab.²⁹

IVAN

Estudo multicêntrico, randomizado, de não-inferioridade, que compara a eficácia do ranibizumab e do bevacizumab, aplicados mensalmente (tratamento contínuo) ou em regime PRN (tratamento descontínuo), no tratamento da DMI. Apresenta diferenças importantes em relação ao CATT: avaliação da acuidade visual para perto, da velocidade de leitura, da sensibilidade ao contraste, da qualidade de vida e dos custos, recolha de amostras séricas para analisar as concentrações do VEGF, em momentos específicos do estudo.

O objectivo primário do estudo foi definido aos 2 anos, mas este artigo apresenta a análise preliminar dos 610 participantes no primeiro ano do estudo: a comparação da acuidade visual entre o bevacizumab e o ranibizumab foi inconclusiva (1.99 letras melhor para o ranibizumab), o tratamento descontínuo foi equivalente ao tratamento contínuo (0.35 letras melhor para o contínuo), a espessura total da fóvea não apresentou diferenças significativas entre os dois fármacos, mas teve 9% menos no tratamento contínuo (com significado estatístico), alguns participantes tratados com bevacizumab tiveram um evento arteriotrombótico ou insuficiência cardíaca (odds ratio 0.23, $p < 0.03$) mas não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os dois fármacos no eventos adversos sistémicos graves (odds ratio 1.35, $p < 0.25$), o VEGF sérico foi menor nos participantes tratados com bevacizumab ($p < 0.0001$) e maior nos submetidos a tratamento descontínuo ($p < 0.004$), o custo foi significativamente menor nos tratamentos com bevacizumab ($p < 0.0001$). O estudo IVAN conclui que a comparação da acuidade visual, ao fim de 1 ano de tratamento, entre o bevacizumab e o ranibizumab foi inconclusiva, as acuidades visuais nos tratamentos contínuo e descontínuo foram equivalentes.³⁰

Outros Estudos

Um estudo retrospectivo (Nível III) efectuado em 146942 beneficiários da Medicare, com DMI exsudativa, não mostrou diferenças estatisticamente significativas nos riscos de mortalidade, enfarte do miocárdio, hemorragia e AVC nos doentes tratados com ranibizumab, bevacizumab, pegaptanib ou TFD. Numa análise secundária de 40841 doentes sem tratamento prévio, encontrou-se maior risco de mortalidade e AVC nos 21815 doentes tratados com bevacizumab comparativamente aos 19026 doentes tratados com ranibizumab.³¹

Num outro estudo retrospectivo, unicêntrico, com menor número de doentes (Nível III), comparativo entre o bevacizumab e o ranibizumab foi avaliada a incidência de eventos arteriais tromboembólicos. Verificou-se que o bevacizumab aumentava o risco de eventos arteriais tromboembólicos relativamente ao ranibizumab (AVC, AIT, enfarte agudo do miocárdio, angor, doença tromboembólica periférica, morte súbita).³²

Apesar da evidência já existente, o tratamento da DMI exsudativa com bevacizumab permanece em regime *off-label*. Este tratamento deverá ainda ser baseado num acordo entre médico e doente mediante assinatura de consentimento informado. O mesmo deve ser consequência de um esclarecimento completo e detalhado ao doente acerca das alternativas terapêuticas existentes, dos riscos não calculados e carência de experiência a longo prazo com o fármaco.^{7,33}

VEGF Trap Eye (Eylea®)

O VEGF Trap Eye é uma proteína de fusão solúvel, que consiste em dois receptores de citocinas extracelulares e uma região Fc humana de imunoglobulina G (IgG). Inclui componentes extracelulares específicos dos receptores VEGFR 1 e 2 fundidos com a região Fc da IgG1, que resultam em dois braços idênticos com porções seleccionadas de ambos os receptores, VEGFR1 e VEGFR2.

Estes componentes foram escolhidos pela elevada afinidade para o VEGF-A e para o factor de crescimento placentário (PIGF). A afinidade de ligação do VEGF-Trap ao VEGF é mais elevada que a do bevacizumab e a do ranibizumab.³⁴

Estudos VIEW-1 e VIEW-2

VIEW-1 é um estudo de não-inferioridade, fase III, realizado na América do Norte com 1217 pacientes randomizados em 4 braços: 0.5 mg de VEGF-Trap mensal, 2 mg de VEGF-Trap mensal, 2 mg VEGF-Trap a cada 2 meses (após uma dose de carga de 3 injeções mensais) e 0.5 mg ranibizumab mensal. A dose 2 mg mensal de VEGF-Trap mostrou ser significativamente melhor que o ranibizumab mensal na acuidade visual média da linha de base até à semana 52. As diferenças entre os outros grupos de VEGF-Trap e ranibizumab mensal não são significativas. A diferença na diminuição da espessura central da retina não foi significativa entre os grupos. O VEGF-Trap mensal ou a cada 2 meses não foi inferior ao ranibizumab mensal, foi bem tolerado e apresentou um perfil de segurança favorável.

O estudo VIEW-2 englobou 1240 pacientes da Europa, América Latina, Ásia e Austrália e os resultados são semelhantes aos do estudo VIEW-1, igualmente sem diferença estatisticamente significativa relativamente ao ranibizumab.

Outro ensaio clínico (CLEAR-IT 2), multicêntrico, randomizado e duplamente cego, com dados publicados recentemente, avalia os resultados anatómicos e visuais, a frequência das injeções e a segurança do VEGF-Trap.^{35,36}

Cirurgia

Nenhuma das técnicas cirúrgicas (translocação macular e cirurgia submacular) demonstrou evidência científica de benefício para o tratamento da DMI. Embora a sua utilização no trata-

mento desta patologia não seja consensual, pelo número elevado de complicações graves, são opções de tratamento potencialmente úteis. São necessários estudos randomizados que possam suportar o benefício da cirurgia em doentes seleccionados.³⁷

II. RECOMENDAÇÕES DO GRUPO DE ESTUDOS DA RETINA (GER) SOBRE A TERAPÊUTICA COM FÁRMACOS ANTI-VEGF

Apesar de não ser claramente conhecido o processo pelo qual a idade estimula a neovascularização patológica, sabe-se que o factor de crescimento endotelial vascular (VEGF-A) desempenha um papel fundamental na proliferação anómala dos vasos coróides. A interacção do VEGF com o seu receptor desencadeia a cascata de sinalização que culmina na angiogénese, constituindo, portanto, um alvo terapêutico no tratamento de várias patologias, entre elas a DMI neovascular. Este conceito de inibição da formação dos neovasos foi utilizado na investigação e desenvolvimento de fármacos para o tratamento da DMI neovascular, o pegaptanib e, mais recentemente, o ranibizumab e o VEGF-Trap.

As normas de consenso recomendadas abrangem linhas de orientação em relação às indicações clínicas, às doses e esquema terapêutico e aos procedimentos para administração intravítrea destes agentes anti-angiogénicos.³⁸

Tratamento

Actualmente a terapêutica de primeira linha da DMI exsudativa são os fármacos anti-angiogénicos. Foram consideradas como tendo indicação para o tratamento com fármacos anti-VEGF, as lesões activas de neovascularização coroideia subfoveal e justafoveal, sem tratamento prévio e em que exista expectativa de perda visual adicional.

Consideram-se ainda indicações possíveis para a terapêutica anti-VEGF os seguintes tipos de lesões:

- Neovascularização coroideia de outras causas (miopia, estrias angioides, idiopáticas, etc.),
- Lesões extrafoveais,
- Lesões de neovascularização coroideia subfoveal com componente neovascular <50% da área da lesão (hemorragia, descolamento seroso do EPR (DSEP)),
- Vasculopatia Coroideia Polipóide.

Na presença de lesões com indicação para tratamento com anti-VEGF, as recomendações para iniciar terapêutica são:

- Presença de lesões neovasculares predominantemente clássicas, minimamente clássicas, ocultas sem componente clássico e RAP, sub ou justafoveais,

- Qualquer acuidade visual e presença de sinais indirectos de actividade da lesão neovascular.

Como critérios de actividade da lesão neovascular consideram-se:

- espessamento anormal da retina, particularmente com evidência de acumulação de líquido sub-EPR, subretiniano ou intrarretiniano confirmado por OCT;
- presença (ou recorrência) de hemorragia intra ou sub-retiniana;
- difusão persistente ou de novo na AF;
- diminuição da acuidade visual relacionada com actividade lesional.

Pacientes com doença activa mas sem recomendação para tratamento com anti-angiogénico:

- Lesão foveal estrutural como fibrose subretiniana avançada ou atrofia geográfica significativa que envolve o centro da fóvea,
- Doença ocular grave que impossibilite o diagnóstico (hemovitreo ou hemorragia pré-retiniana que não permita observar a mácula, descolamento de retina – pode ser necessária vitrectomia *via pars plana*),
- Rasgaduras do EPR (controvérsia).

São considerados doentes de risco para o tratamento com fármacos anti-VEGF, aqueles que apresentam antecedentes de:

- descolamento de retina,
- blefarconjuntivite crónica, sinais de infecção ocular,
- eventos tromboembólicos graves e recentes (há menos de 6 meses).

Reavaliação

Para a reavaliação recomenda-se que:

- A periodicidade seja mensal, podendo a terapêutica ser suspensa após a 1ª ou a 2ª administração;
- Após o período de tempo de ≥ 3 meses sem necessidade de novo tratamento, prevê-se que o intervalo entre as reavaliações possa ser aumentado. A periodicidade recomendada pode incluir 3 injeções mensais iniciais (dose de carga) seguidas da fase de manutenção com regime de tratamento individualizado (PRN);
- Se tenham em conta os resultados obtidos no score ETDRS, fundoscopia ou retinografia estereoscópica, OCT e AF.

Critérios de retratamento:

- espessamento anormal da retina com evidência de líquido intra ou subretiniano no OCT,
- hemorragia intra ou subretiniana,
- difusão activa nova ou persistente na AF,
- aumento do tamanho da lesão neovascular na AF.

Na presença de lesões com indicação para tratamento com anti-VEGF, as recomendações para não fazer nova administração de terapêutica são:

1. Se o tratamento parecer ineficaz após 3 injeções:
 - Se houver manutenção ou aumento do fluído no OCT;
 - Progressão da lesão na angiografia.
2. Se ocorrerem efeitos secundários ou complicações:
 - Inflamação intraocular superior a 2+;
 - Perda ≥ 30 letras;
 - Hemovitreo;
 - Hemorragia subretiniana ou fibrose $>50\%$ da lesão;
 - Pressão intraocular >30 mmHg;
 - Infecção: conjuntivite, blefarite, abscesso da córnea, endoftalmite.

Até, pelo menos um ano, sem actividade da doença, os intervalos de seguimento não devem exceder mais de 3 meses. Os pacientes devem ser instruídos sobre a detecção precoce dos sinais e sintomas de recidiva da patologia, através do auto-exame da visão monocular do olho afectado. Se a visão diminuir, surgir novamente metamorfopsia ou aumentar metamorfopsia pré-existente, devem recorrer rapidamente ao oftalmologista. A grelha de Amsler é muito útil na detecção destas alterações precoces pelo paciente. No entanto, apenas a avaliação clínica mensal no primeiro ano permite uma monitorização cuidada da evolução clínica e da necessidade de retratamento

Quando o primeiro olho é afectado, devemos alertar o paciente sobre a natureza bilateral da doença, explicando que as formas atroficas tendem a tornar-se bilaterais e simétricas, com uma taxa de progressão de 1/10 de DA por ano. Nas formas neovasculares a taxa de progressão é em média de 10 $\mu\text{m}/\text{dia}$ com tendência à bilateralidade, isto é, o risco do segundo olho ser atingido é de 4% no 1º ano, 10% no 2º ano, 17% no 3º ano e 25% no 4º ano.

O paciente deve estar ciente da importância do diagnóstico precoce e procurar o oftalmologista com brevidade após o aparecimento dos primeiros sintomas.

Procedimento para injeção intravítrea

Preparação da pré-administração:

1. Antibioterapia de largo espectro (quinolonas de 3^a/4^a geração) administrada 4x/dia nos 3 dias que antecedem e nos 3 dias após a intervenção ou a aplicação, na hora anterior à injeção, de 4 gotas;
2. Avaliação na lâmpada de fenda ou microscópio, para excluir a existência de infecção (conjuntivite, blefarite);
3. Disponibilidade de meio de ampliação;
4. Antibioterapia – 1 frasco/doente;
5. Condições de assepsia:
 - Sala apropriada com acesso limitado;
 - Uso de material protector esterilizado (bata, touca, máscara e protecção de sapatos);
 - Desinfecção idêntica à do bloco operatório.

Preparação da administração:

1. Instilação de anestésico e antibioterapia tópicos;
2. Desinfecção da região periocular com iodopovidona 10%;
3. Luvas, campo cirúrgico estéril, colocação de blefaróstato;
4. Instilação de iodopovidona 5% no saco conjuntival (90 segundos).

Administração do fármaco:

1. Injeção intravítrea via pars plana (entre 3 a 4 mm do limbo, de acordo com o estado fático do olho);
2. Preferência pelos quadrantes temporais;
3. Administração lenta do fármaco;
4. Pressão suave do local de injeção no final do procedimento.

Procedimento pós-administração:

1. Avaliação da perfusão do disco óptico;
2. Instilação de antibiótico e instruir o doente para administrar um antimicrobiano de largo espectro em gotas oftálmicas no olho tratado, 4x/dia, durante 3 dias após o tratamento;

GUIDELINES DA DEGENERESCÊNCIA MACULAR DA IDADE (DMI)

3. Instruir o doente para informar imediatamente de quaisquer sinais de inflamação ou infecção, tais como, dor ou desconforto no olho, agravamento da vermelhidão do olho, sensibilidade à luz, manchas flutuantes ou alterações da visão;
4. Doentes poderão ser monitorizados durante a semana seguinte à injeção de forma a permitir o tratamento precoce em caso de ocorrência de infecção;
5. Reavaliação cerca de um mês após o tratamento.

III. CONCLUSÕES

As recomendações preconizadas neste documento baseiam-se em evidências já publicadas, bem como na prática clínica, do diagnóstico ao tratamento do doente com DMI exsudativa.

O GER reconhece que é imperativo continuar a utilizar a evidência clínica, o mais actual possível, procurando dar atenção aos actuais ensaios clínicos. É nossa responsabilidade, enquanto médicos, avaliar toda a informação disponível e, avaliá-la criteriosamente, de forma a oferecer a melhor opção terapêutica ao doente com DMI.

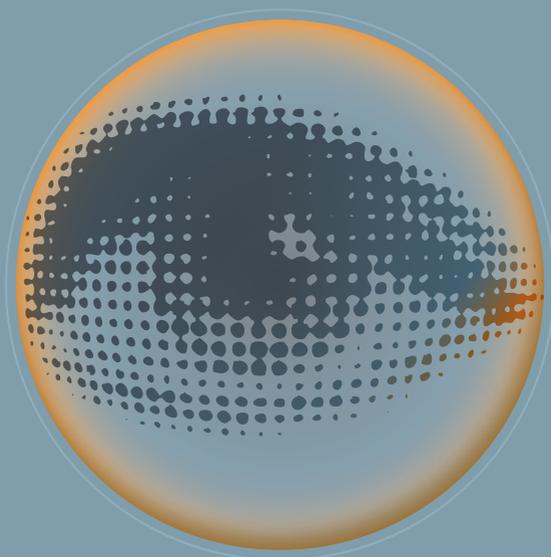
IV. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carneiro AM, Silva RM, Veludo MJ, Barbosa A, Ruiz-Moreno JM, Falcão MS, Brandão EM, Falcão-Reis FM. Ranibizumab treatment for choroidal neovascularization from causes other than age-related macular degeneration and pathological myopia. *Ophthalmologica*. 2011; 225(2): 81-88. Epub 2010 Sep 24.
2. Silva RM, Ruiz-Moreno JM, Rosa P, Carneiro A, Nascimento J, Rito LF, Cachulo ML, Carnevalheira F, Murta JN. Intravitreal Ranibizumab for myopic choroidal neovascularization: 12-month results. *Retina*. 2010 Mar; 30(3): 407-412.
3. Silva RM, Ruiz-Moreno JM, Nascimento J, Carneiro A, Rosa P, Barbosa A, Carnevalheira F, Abreu JR, Cunha-Vaz JG. Short-term efficacy and safety of intravitreal Ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. *Retina*. 2008 Oct; 28(8): 1117-1123.
4. Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH et al. A treat and extend regimen using Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology*. 2010 Nov; 117(11): 2134-2140.
5. Treat-and-extend therapy: a popular, cost-effective approach to treating neovascular AMD. *PCONSuperSite*. 2011 Feb.
6. Kovach JL. Monotherapy treatment strategies for neovascular AMD. *AMD update*. 2011 Jun, 52.
7. Schmidt-Erfurth UM, Richard G, Augustin A et al for the EURETINA Group. Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007; 85: 486-494.

8. Ruiz-Moreno JM, et al. Guidelines of clinical practice of the SERV: treatment of exudative age-related macular degeneration. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2009; 89: 333-344.
9. Mitchell T et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 2-13.
10. Krishnadev N, Meleth AD, Chew EY. Nutritional supplements for age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010 May; 21(3): 184-189.
11. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Me*. 2006; 355(14):1419-1431.
12. Macular Photocoagulation Study Group (MPSG). Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five years results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol*. 1991; 109: 1108-1114.
13. Macular Photocoagulation Study Group (MPSG). Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112: 500-509.
14. TAP Study Group. Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Four-year results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials. Tap report nº 7 *Arch Ophthalmol*. 2005; 123:1283-1285.
15. VIP Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2001; 13: 541-560.
16. D' Amico DJ, Masonson HN, Patel M, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Guyer DR, Katz B. VEGF Inhibition study in ocular neovascularization (VISION) clinical trial group. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicentre, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2006; 113: 992-1001.
17. Barros-Pereira R, Costa R, Falcão M, Mendonça L, Fonseca S, Gonçalves R, Gonçalves C, Falcão-Reis F, Soares R, Carneiro A. Plasma levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of Bevacizumab or Ranibizumab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *ARVO Meeting Abstracts*. 2011 April; 52:2319.
18. Blick S, et al. Ranibizumab. *Drugs*. 2007; 67 (8): 1199-1206.
19. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2 *Am J Ophthalmol* 2010 Sep; 150(3): 315-324.
20. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly Ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: The EXCITE study *Ophthalmology* 2011 May; 118(5):831-839. Epub 2010 Dec 13.
21. Holz FG, Amoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann RO, Weichselberger A, Staurengi G. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of Ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology*. 2011 Apr; 118(4):663-671.
22. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE et al. A variable-dosing regimen with intravitreal Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO study. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jul; 148(1):1-3.

23. Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al. Ranibizumab versus Verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006; 355(14):1432-1444.
24. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA et al. Ranibizumab combined with Verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year one results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:1532-1542.
25. Olsen T. Editorial. *Am J Ophthalmol*. 2007 Aug; 144, nº2.
26. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic Bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*. 2005; 112: 1035-1047.
27. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007 Feb;114(2):400.
28. CATT Research Group. Ranibizumab and Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364:1897-1908.
29. CATT Research Group. Ranibizumab and Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012 May 1. [Epub ahead of print]
30. The IVAN Study Investigators: Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, Reeves BC. Ranibizumab versus Bevacizumab to Treat Neovascular Age-related Macular Degeneration: One-Year Findings from the IVAN Randomized Trial. *Ophthalmology* 2012 May 10. [Epub ahead of print].
31. Curtis LH, Hammill BG, Schulman KA, Cousins SW. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2010; 128(10): 1273-1279. [Erratum, *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 1623].
32. Carneiro AM, Barthelmes D, Falcão MS, Mendonça LS, Fonseca SL, Gonçalves RM, Faria-Correia F, Falcão-Reis FM. Arterial thromboembolic events in patients with exudative age-related macular degeneration treated with intravitreal Bevacizumab or Ranibizumab. *Ophthalmologica* 2011; 225(4): 211-21. Epub 2011 Feb 18.
33. Grupo GER. Tratamento da DMI exsudativa: Ranibizumab e Bevacizumab. 2011.
34. Dixon JA, Oliver SC, Olson JL, Mandava N. VEGF Trap-Eye for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009 Oct; 18(10): 1573-80. Review.
35. Heier JS, Boyer D, Nguyen QD, Marcus D, Roth DB, Yancopoulos G, Stahl N, Ingerman A, Vitti R, Berliner AJ, Yang K, Brown DM; CLEAR-IT 2 Investigators. The 1-year results of CLEAR-IT 2, a phase 2 study of vascular endothelial growth factor trap-eye dosed as-needed after 12-week fixed dosing. *Ophthalmology* 2011 Jun; 118(6): 1098-106.
36. Brown DM, Heier JS, Ciulla T, Benz M, Abraham P, Yancopoulos G, Stahl N, Ingerman A, Vitti R, Berliner AJ, Yang K, Nguyen QD; CLEAR-IT 2 Investigators. Primary endpoint results of a phase II study of vascular endothelial growth factor trap-eye in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2011 Jun; 118(6): 1089-97.
37. Rosa P, Figueira J. Anti-VEGF in the treatment of AMD. In: AMD. Ed. GER Group. 2010. Loures, Portugal.
38. Grupo GER. Reunião de Consenso sobre a terapêutica com Ranibizumab na DMI. 2007 Abril.

2012 GUIDELINES DA
**DEGENERESCÊNCIA
MACULAR DA IDADE (DMI)**



GER
GRUPO DE
ESTUDOS
DA RETINA
PORTUGAL