

Resultados Anatômicos e Funcionais de Olhos com Edema Macular Diabético após Conversão de Terapêutica com Bevacizumab para Aflibercept

Marta Inês Martins Silva¹; Manuel Falcão^{1,2}; Vitor Rosas¹; Susana Penas^{1,2}; Vitor Adriano Fernandes¹; Ângela Carneiro^{1,2}; Fernando Falcão-Reis^{1,2}
¹Serviço de Oftalmologia, Centro Hospitalar de São João
²Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

RESUMO

Introdução: O edema macular diabético (EMD), uma manifestação da retinopatia diabética, é a principal causa de perda da acuidade visual em doentes com Diabetes Mellitus. O papel do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) é amplamente conhecido e as terapêuticas dirigidas à sua inibição, através de injeção intravítrea, têm eficácia e segurança comprovadas. No entanto alguns doentes apresentam uma má resposta ao bevacizumab. Os autores propõem-se a analisar os resultados anatômicos e funcionais de olhos com EMD com má resposta ao bevacizumab, cuja terapêutica foi modificada para aflibercept.

Material e Métodos: Trata-se de um estudo retrospectivo de olhos com EMD não respondedores ao bevacizumab, tendo sido a terapêutica modificada para aflibercept. Todos os doentes têm um follow-up mínimo antes da conversão de 3 meses e foram submetidos a pelo menos 3 injeções de bevacizumab previamente à troca. A variação na melhor acuidade visual corrigida e espessura macular central (EMC) avaliada na tomografia de coerência ótica foram analisadas.

Resultados: Foram incluídos 33 olhos de 22 doentes. Antes da conversão da terapêutica, em média, foram feitas 6.9 injeções de bevacizumab e após a troca, em média, foram realizadas 3.4 injeções de aflibercept, num período de follow-up de 6 meses após a conversão. A acuidade visual (AV) logMAR média prévia à troca era de 0.61 ± 0.35 . Aos 3 meses após a troca, a acuidade visual foi avaliada em 15 olhos. Nestes olhos, a AV logMAR prévia à troca era de 0.69 ± 0.40 , sendo, após a troca, em média, de 0.72 ± 0.56 , uma diferença que não se mostrou estatisticamente significativa ($p=0.933$). Aos 6 meses após o troca ($n=33$), a acuidade visual logMAR foi, em média, de 0.65 ± 0.46 , não sendo a diferença estatisticamente significativa ($p=0.434$).

A EMC média previamente à troca, nos 33 olhos, era de $463.58 \pm 161.06 \mu\text{m}$. Da amostra inicial, 23 olhos apresentam EMC avaliada aos 3 meses, nestes, a EMC inicial era de $487.00 \pm 174.98 \mu\text{m}$, sendo que após a troca esta era de $375.52 \pm 135.80 \mu\text{m}$, com diferença estatisticamente significativa ($p=0.001$). Aos 6 meses após a troca, 2 olhos da amostra inicial não possuem registo da EMC. Assim, a EMC inicial nos 31 olhos com avaliação aos 6 meses era de $467.00 \pm 164.68 \mu\text{m}$ e após a troca foi de $343.32 \pm 124.01 \mu\text{m}$, refletindo uma perda de, em média, $123.67 \pm 150.19 \mu\text{m}$ ($p < 0.001$).

Conclusão: Em olhos com EMD persistente e resistente à terapêutica com bevacizumab, a conversão para aflibercept contribuiu para uma melhoria anatômica significativa. Apesar de se observar uma tendência para a melhoria da acuidade visual com a troca de fármaco, sobretudo aos 6 meses, esta diferença não se mostrou estatisticamente significativa, talvez devido ao pequeno tamanho da amostra.

Palavras-chave: Retinopatia diabética, edema macular diabético refratário, bevacizumab, aflibercept, troca.

ABSTRACT

Introduction: Diabetic macular edema (DME), a manifestation of diabetic retinopathy, is the leading cause of visual acuity loss in patients with Diabetes Mellitus. The role of the vascular endothelial growth factor (VEGF) is widely known and therapeutics directed to its inhibition, by intravitreal injection, has proven efficacy and safety. However, some patients seem to have a bad response to intravitreal bevacizumab. The authors propose to analyze the anatomical and functional results of eyes with DME treated with intravitreal injections of bevacizumab, whose therapy was modified to aflibercept.

Materials and Methods: This is a retrospective study of eyes with DME that do not respond to subsequent intravitreal injections of bevacizumab, whose therapy has been modified to aflibercept. All patients have a minimum follow-up of 3 months before converting and were subjected to at least 3 bevacizumab injections prior to the exchange. The change in best corrected visual acuity and central macular thickness (CMT), evaluated by optical coherence tomography, were analyzed.

Results: A total of 33 eyes of 22 patients were considered for analyses. Before switch, on average, 6.9 bevacizumab injections were made and after the exchange, on average, there were made 3.4 aflibercept injections, in follow-up of 6 months after the conversion. Average logMAR visual acuity (VA) prior to the switch was 0.61 ± 0.35 . At 3 months after the switch, the visual acuity was measured in 15 eyes. In these eyes, the VA logMAR prior to the switch was 0.69 ± 0.40 , and after switch, on average, 0.72 ± 0.56 ; a difference that was not statistically significant ($p = 0.933$). At 6 months after the switch, logMAR visual acuity was, on average, 0.65 ± 0.46 , without a statistically significant difference ($p = 0.434$). Average CMT, prior to the switch, in 33 eyes, was $463.58 \pm 161.06 \mu\text{m}$. 23 eyes of the initial sample had EMC evaluated at 3 months, in these, the initial mean EMC was $487.00 \pm 174.98 \mu\text{m}$ and after the switch the mean CMT was $375.52 \pm 135.80 \mu\text{m}$, with a difference that is statistically significant ($p = 0.001$). At 6 months after the switch, 2 eyes did not have their OCT images recorded. As so, the initial average CMT was $467.00 \pm 164.68 \mu\text{m}$, reflecting a loss of, on average, $123.67 \pm 150.19 \mu\text{m}$ ($p < 0.001$).

Conclusion: In eyes with persistent and resistant to therapy with bevacizumab DME, conversion to aflibercept contributed to a significant anatomical improvement. Although we observed a trend for improvement of visual acuity with the exchange of drug, especially at 6 months, this difference was not statistically significant, perhaps due to the small sample size.

Key-words: Diabetic retinopathy, diabetic macular edema, bevacizumab, aflibercept, switch.

INTRODUÇÃO

O edema macular diabético (EMD), uma manifestação da retinopatia diabética, é a principal causa de perda da acuidade visual em doentes com Diabetes Mellitus¹. O papel do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) é amplamente conhecido e as terapêuticas dirigidas à sua inibição, através de injeção intravítrea, têm eficácia e segurança comprovada constituindo, actualmente, a primeira linha de tratamento do EMD^{2,3}. Três fármacos anti-VEGF encontram-se disponíveis na prática clínica, para injeção intravítrea, no tratamento do EMD. O ranibizumab, um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado que inibe o VEGF-A, foi o primeiro inibidor do VEGF a ser aprovado para utilização no EMD, em 2012⁴. Mais recentemente, o aflibercept, uma proteína de fusão constituída por porções dos domínios extracelulares dos recetores 1 e 2 do VEGF humano, com maior afinidade de ligação ao VEGF-A que o ranibizumab, recebeu igualmente aprovação para o seu uso no tratamento do EMD^{5,6}. Também tem atividade anti-VEGF-B e anti-fator de crescimento placentário (PIGF). Por último, o bevacizumab, um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que se liga a todas as isoformas de VEGF-A, tem sido utilizado de forma off-label no tratamento do EMD⁷, sobretudo devido ao seu custo-eficácia⁸. Actualmente, muitos doentes experimentam a troca de agentes anti-VEGF quando o edema macular se mostra resistente ao fármaco usado. A troca baseia-se no facto de os fármacos apresentarem diferente farmacocinética e farmacodinâmica, duração de ação e afinidade para o VEGF.

Um ensaio clínico multicêntrico e randomizado que avaliou a eficácia e segurança relativa dos três agentes anti-VEGF, no tratamento do EMD, mostrou que o aflibercept poderia ser mais eficaz na redução do EMD¹. Desta forma, os autores propõem-se a analisar os resultados anatômicos e funcionais de olhos com EMD que foram tratados com injeções intravítreas de bevacizumab, cuja terapêutica foi modificada para aflibercept, por o primeiro apresentar ausência de resposta ou resposta incompleta na resolução do EMD.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma análise retrospectiva de doentes tratados num serviço de oftalmologia de um centro hospitalar terciário – Centro Hospitalar de São João. Os registos eletrónicos de doentes com edema macular diabético, que foram aceites pelo hospital para receber tratamento com aflibercept, entre Janeiro de 2015 e Dezembro de 2015, foram revistos, entre Maio de 2016 e Julho de 2016. Os doentes foram seguidos e tratados por diferentes especialistas do departamento de retina diabética do Centro Hospitalar de São João (7). Foram incluídos no estudo doentes que tivessem recebido, pelo menos, três injeções de bevacizumab antes da mudança para aflibercept. A indicação para a troca de droga foi o edema macular persistente (espessura macular central superior a 300µm) após pelo menos 3 injeções de bevacizumab. Os critérios de exclusão foram: presença de retinopatia diabética proliferativa ativa; realização de outros procedimentos intravítreos, para além de injeções intravítreas de bevacizumab, 6 meses antes da troca; presença de outras doenças da retina, para além de EMD e retinopatia diabética, tais como oclusão arterial ou venosa, neovascularização coroideia, degenerescência macular da idade; trauma ocular; realização de procedimentos cirúrgicos intra-oculares 6 meses previamente à troca. Os doentes com registos eletrónicos incompletos, com ausência de registo da acuidade visual e/ou de imagens da tomografia de coerência ótica (OCT), também foram excluídos. Somente os doentes com pelo menos 3 meses de seguimento após a troca de fármaco foram considerados.

Foram recolhidos dos registos clínicos, dados relativos ao sexo, idade, tipo de diabetes, grau de retinopatia diabética e tratamentos prévios. Relativamente ao grau de retinopatia diabética, os doentes incluídos no estudo apresentavam na avaliação inicial retinopatia diabética não proliferativa moderada ou uma retinopatia diabética já tratada com panfotocoagulação laser (previamente proliferativa ou não proliferativa grave), pelo que apenas se consideraram estes dois estádios. Dos registos eletrónicos foram também recolhidas as melhores acuidades visuais corrigidas (MAVC), na escala de Snellen, aquando do diagnóstico de EMD, prévias à troca e aos 3 e 6 meses após a troca. Para efeitos de análise estatística, as acuidades visuais medidas na escala de

Snellen, foram posteriormente convertidas em equivalentes de logaritmo do mínimo ângulo de resolução (logMAR). As imagens de OCT de todos os doentes incluídos no estudo foram analisadas, registando-se os valores de espessura macular central (EMC). A plataforma usada para obter as imagens de tomografia de coerência ótica foi o Spectralis HRA-OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha). A EMC foi medida usando o software integrado dos aparelhos, sendo usados os valores de espessura na área de 1mm central.

A análise estatística foi efetuada utilizando o software de estatística SPSS versão 23. Foram calculadas as médias e desvios padrões para as variáveis em estudo. As variações das acuidades visuais e de espessura macular foram avaliadas com testes t emparelhados.

RESULTADOS

A troca terapêutica de bevacizumab para aflibercept ocorreu num total de 126 olhos, de 78 doentes, entre janeiro de 2015 e dezembro de 2015. Apenas 33 olhos de 22 pacientes cumpriam os critérios de inclusão e exclusão. A maioria dos pacientes (60.7%) eram homens e a idade média foi de 66.5 ± 7.5 anos. Todos os doentes tinham diabetes mellitus do tipo 2 e a maioria (93.9%) dos olhos tinham retinopatia diabética tratada com panfotocoagulação da retina e grelha macular, antes da conversão. Antes da mudança, o número médio de injeções de bevacizumab foi de 6.88 ± 4.23 . A média de follow-up, após a troca, foi de 11 meses.

De acordo com os tratamentos prévios: 7 olhos (21,2%) tinham já recebido injeções intravítreas de triancinolona, 1 olho (3.0%) tinha sido tratado com um implante de libertação lenta de dexametasona, e 5 olhos (15.2%) haviam sido submetidos a vitrectomia via pars plana, sendo que todos os procedimentos tinham sido realizados há mais de 6 meses antes da troca. Os dados demográficos e características oculares encontram-se na tabela 1.

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos doentes com edema macular diabético que fizeram conversão de terapêutica com bevacizumab para aflibercept (33 olhos de 22 doentes)

Idade (anos)	
Média (Desvio padrão)	66.5 (7.5)
Sexo	
Feminino	13 (39.4%)
Masculino	20 (60.6%)
Tipo de Retinopatia Diabética	
Retinopatia Diabética Moderada	2 (6.1%)
Retinopatia Diabética tratada com panfotocoagulação	31 (93.9%)
Tratamentos laser prévios	
Panfotocoagulação	31 (93.9%)
Laser macular	31 (93.9%)
Número de injeções de Bevacizumab pré-troca	
Média (Desvio padrão)	6.88 (4.23)
Follow-up após a troca	
Média (Desvio padrão)	11.5 (5.6)
Outros tratamentos (mais de 6 meses pré-troca)	
Triancinolona intravítreas	7 (31.2%)
Implante de libertação lenta de dexametasona	1 (3.0%)
Vitrectomia via pars plana	5 (15.2%)

RESULTADOS FUNCIONAIS APÓS A TROCA

A acuidade visual, na escala de Snellen, ao diagnóstico, dos 33 olhos que foram submetidos à troca terapêutica foi, em média, de 0.33 ± 0.22 (logMAR 0.62 ± 0.42). Previamente à troca, a acuidade visual destes doentes era, em média, de 0.31 ± 0.18 (logMAR 0.61 ± 0.35). Todos os olhos possuíam registo da MAVC ao diagnóstico, pré-troca e aos 6 meses, mas apenas 15 olhos tinham registada a acuidade visual aos 3 meses após a troca. A média de acuidades visuais logMAR encontra-se descrita na tabela 2.

Nos 15 olhos que tinham avaliação aos 3 meses após o switch, a MAVC média inicial era de 0.32 ± 0.28 (logMAR 0.69 ± 0.40), e após o switch esta era de 0.31 ± 0.27 (logMAR 0.72 ± 0.56). A diferença de MAVC mostrou-se, desta forma, sem significado estatístico ($p = 0.716$).

Aos 6 meses após o troca a média da MAVC dos 33 olhos incluídos era de 0.33 ± 0.26 (logMAR 0.645 ± 0.46); não havendo diferença estatisticamente significativa nas acuidades visuais pré-troca e 6 meses após troca ($p = 0.434$).

Dos doentes que possuíam avaliação aos 3 e 6 meses após o switch ($n = 15$), a diferença média, na MAVC logMAR entre os 3 e 6 meses após o switch, foi de -0.03 ($p = 0.728$).

Tabela 2 - Análise estatística de amostras emparelhadas para as acuidades visuais (AV) e espessura macular central (EMC)

	Média (Des. padrão) (logMAR)	N	Diferença Média (Desv. padrão)	P
AV inicial	0.619 (0.416)	33		
AV pré-troca	0.613 (0.350)	33	0.006 (0.412)	0.933
AV pré-troca	0.689 (0.396)	15		
AV após 3 meses	0.719 (0.563)	15	-0.029 (0.306)	0.716
AV pré-troca	0.613 (0.350)	33		
AV após 6 meses	0.645 (0.464)	33	-0.033 (0.237)	0.434
AV após 3 meses	0.719 (0.563)	15		
AV após 6 meses	0.721 (0.557)	15	-0.003 (0.291)	0.728
EMC inicial	479.226 (172.157)	31		
EMC pré-troca	463.193 (166.193)	31	16.032 (190.001)	0.642
EMC pré-troca	487.000 (174.976)	23		
EMC após 3 meses	375.523 (135.795)	23	111.478 (140.305)	0.001
EMC pré-troca	467.000 (164.678)	31		
EMC após 6 meses	343.322 (124.013)	31	123.677 (150.191)	<0.001
EMC após 3 meses	377.381 (140.784)	21		
EMC após 6 meses	353.238 (142.805)	21	24.143 (206.076)	0.597

RESULTADOS ANATÔMICOS APÓS A TROCA

As imagens de OCT dos 33 olhos incluídos no estudo foram analisadas para obtenção do valor de EMC. Todos os olhos estudados possuíam registos de imagens de OCT previamente à troca. A média de EMC nestes era de $463.58 \pm 161.06 \mu\text{m}$. Os dados relativos a EMC estão descritos na tabela 2.

Aos 3 meses após a troca apenas 23 olhos possuíam registo de imagens de OCT. Nestes, a média de EMC pré-troca era de $487.00 \pm 174.96 \mu\text{m}$. Após 3 meses da troca, a média de EMC era de $375.52 \pm 135.79 \mu\text{m}$. Desta forma, verificou-se uma perda de, em média, $111.48 \pm 140.30 \mu\text{m}$ ($p = 0.001$). Dos olhos com avaliação aos 3 meses, 21 também tiveram avaliação da EMC aos 6 meses. Nestes, a EMC média, 6 meses após o switch, foi de $353.24 \pm 142.81 \mu\text{m}$, com uma perda média de $24.14 \pm 206.08 \mu\text{m}$ entre os 3 e 6 meses após o switch. Esta variação não se mostrou estatisticamente significativa ($p = 0.597$).

As imagens de OCT aos 6 meses após o troca foram conseguidas em 31 olhos, dado que 2 olhos da amostra inicial falharam a avaliação aos 6 meses. Nestes, a média de EMC pré-troca era de $467.00 \pm 164.68 \mu\text{m}$ e aos 6 meses após o troca esta era de $343.32 \pm 124.01 \mu\text{m}$. A variação de EMC pré-troca e 6 meses após a troca foi de $123.68 \pm 150.19 \mu\text{m}$, uma diferença que se mostrou estatisticamente significativa ($p < 0.001$).

DISCUSSÃO

A conversão terapêutica de fármacos anti-VEGF encontra-se amplamente estudada e relatada na degenerescência macular da idade⁹⁻¹¹, ao contrário do que acontece no edema macular diabético. O estudo mais importante, que compara os 3 agentes anti-VEGF, disponíveis comercialmente, no tratamento do EMD, é conhecido como Protocolo T e foi conduzido pelo Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net)^{1,12}. Os resultados desse estudo mostraram que houve uma melhoria da acuidade visual com os 3 agentes, desde a baseline até ao fim de 1 ano, sendo que o aflibercept foi superior aos outros 2 agentes apenas quando a acuidade visual inicial era inferior ou igual a 20/50¹. Ao fim de 2 anos, todos os agentes mostraram melhoria da acuidade visual desde a baseline, sendo que em doentes com acuidade visual inicial inferior, o aflibercept foi superior ao bevacizumab, mas não ao ranibizumab¹². Os resultados anatômicos foram paralelos aos funcionais, com maior benefício da redução da espessura macular com o aflibercept, em comparação com o bevacizumab, ao fim de 1 e 2 anos de tratamento^{1,12}. Contudo, no Protocolo T, não foram considerados doentes que tinham feito injeção de anti-VEGF nos 12 meses prévios ao estudo e a maioria dos doentes era treatment-naïve. Este é um cenário pouco comum nas consultas de oftalmologia nos hospitais em Portugal.

Um estudo, realizado por Calugaru D. e Calugaru M., que avaliou os resultados anatômicos e funcionais de 50 olhos com EMD persistente, cuja terapêutica foi modificada de ranibizumab ou bevacizumab para aflibercept, mostrou melhorias anatômicas importantes com a troca do fármaco, ao fim de 4,6 meses¹³. Em média, houve também uma melhoria na acuidade visual, não estatisticamente significativa. Estes resultados corroboram com aqueles apresentados no presente estudo. Outros 3 estudos publicados, com menos de 30 olhos envolvidos e seguimentos mais curtos (≤ 5 meses), obtiveram resultados semelhantes¹⁴⁻¹⁶.

Os resultados apresentados parecem sugerir que o aflibercept constitui uma mais-valia na abordagem do EMD, no sentido da melhoria dos outcomes anatômicos. Contudo, a melhoria da acuidade visual não acompanhou a redução da espessura macular. Isto pode ser explicado pelo dano funcional irreversível que o edema macular de longa duração ou a isquemia macular secundária à retinopatia diabética pode acarretar¹⁷. Adicionalmente a troca terapêutica ocorreu numa fase relativamente tardia do tratamento do EMD, havendo elevada percentagem de doentes com laserterapia prévia e com um grande número de tratamentos prévios, o que pode comprometer as hipóteses de recuperação funcional destes doentes.

O sucesso anatômico do aflibercept poderá ser explicado pelo facto de este apresentar maior afinidade na ligação ao VEGF-A, que se encontra implicado na patogénese do EMD, relativamente ao bevacizumab¹⁸. Para além disso, o aflibercept também se liga ao PIGF, que se apresenta em níveis vítreos elevados na retinopatia diabética, relacionando-se com o desenvolvimento de EMD, ao facilitar a quebra da barreira hematorretiniana externa^{19,20}. Por outro lado, a perda de eficácia ou a redução da resposta terapêutica do edema macular com injeções subsequentes de bevacizumab pode prender-se, pelo menos nalguns casos, com o desenvolvimento de taquifilaxia²¹.

O estudo apresentado é limitado pela sua natureza retrospectiva, amostra de pequenas dimensões, perda de follow-up, regimes de tratamento e protocolos de troca não standardizados.

Apesar das limitações inerentes ao estudo, este apresenta dados que favorecem a conversão terapêutica para aflibercept em olhos com EMD persistente e resistente à terapêutica com bevacizumab. Apesar de os resultados funcionais serem inferiores aos anatômicos, a

troca de fármaco permite a manutenção da acuidade visual, observando-se ainda uma tendência para a melhoria da acuidade visual com a troca de fármaco, sobretudo aos 6 meses. Estudos com amostras de maiores dimensões e tempos de seguimento mais longos poderão fornecer dados adicionais quanto ao benefício da mudança terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Wells JA, Glassman AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1193-203.
2. Boyer DS, Hopkins JJ, Sorof J and Ehrlich JS. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2013; 4: 151-69.
3. Lally DR, Shah CP and Heier JS. Vascular endothelial growth factor and diabetic macular edema. *Surv Ophthalmol*. 2016.
4. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012; 119: 789-801.
5. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014; 121: 2247-54.
6. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2015; 122: 2044-52.
7. A Systematic Review of Intravitreal Bevacizumab for the Treatment of Diabetic Macular Edema. CADTH Report / Project in Briefs. Ottawa (ON)2011.
8. Ross EL, Hutton DW, Stein JD, et al. Cost-effectiveness of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Treatment: Analysis From the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Comparative Effectiveness Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2016; 134: 888-96.
9. Pinheiro-Costa J, Costa JM, Beato JN, et al. Switch to Aflibercept in the Treatment of Neovascular AMD: One-Year Results in Clinical Practice. *Ophthalmologica*. 2015; 233: 155-61.
10. Van Asten F, Klevering BJ and Hoyng CB. Switching to aflibercept in patients with neovascular age-related macular

degeneration not responding to bevacizumab: a pilot study. *Acta Ophthalmol.* 2016.

11. Van Lancker L, Petrarca R, Moutsouris K, Masaoutis P and Kampougeris G. Clinical experience of switching anti-VEGF therapy from ranibizumab to aflibercept in age-related choroidal neovascularization. *Eur J Ophthalmol.* 2016; 0.
12. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology.* 2016; 123: 1351-9.
13. Calugaru D and Calugaru M. Conversion to Aflibercept After Prior Anti-VEGF Therapy for Persistent Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol.* 2016; 168: 290-1.
14. Lim LS, Ng WY, Mathur R, et al. Conversion to aflibercept for diabetic macular edema unresponsive to ranibizumab or bevacizumab. *Clin Ophthalmol.* 2015; 9: 1715-8.
15. Shah CP and Heier JS. Aflibercept for Diabetic Macular Edema in Eyes Previously Treated With Ranibizumab and/or Bevacizumab May Further Improve Macular Thickness. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2016; 47: 836-9.
16. Heier JS, Bressler NM, Avery RL, et al. Comparison of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Treatment of Diabetic Macular Edema: Extrapolation of Data to Clinical Practice. *JAMA Ophthalmol.* 2016; 134: 95-9.
17. Scholl S, Kirchhof J and Augustin AJ. Pathophysiology of macular edema. *Ophthalmologica.* 2010; 224 Suppl 1: 8-15.
18. Stewart MW, Rosenfeld PJ, Penha FM, et al. Pharmacokinetic rationale for dosing every 2 weeks versus 4 weeks with intravitreal ranibizumab, bevacizumab, and aflibercept (vascular endothelial growth factor Trap-eye). *Retina.* 2012; 32: 434-57.
19. Miyamoto N, de Kozak Y, Jeanny JC, et al. Placental growth factor-1 and epithelial haemato-retinal barrier breakdown: potential implication in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 2007; 50: 461-70.
20. Miyamoto N, de Kozak Y, Normand N, et al. PIGF-1 and VEGFR-1 pathway regulation of the external epithelial hemato-ocular barrier. A model for retinal edema. *Ophthalmic Res.* 2008; 40: 203-7.
21. Forooghian F, Cukras C, Meyerle CB, Chew EY and Wong WT. Tachyphylaxis after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. *Retina.* 2009; 29: 723-31.

CONTACTO

Marta Inês Martins Silva
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto
E-mail: martainesilva@gmail.com

Trabalho não publicado cedendo os direitos de autor à Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.