



DEGENERESCÊNCIA MACULAR DA IDADE (DMI) - GUIDELINES DE TRATAMENTO 2018

Autores: Maria João Furtado, Carla Teixeira
 Coordenadores: Ângela Carneiro, Rufino Silva
 GER - Grupo de Estudos da Retina - Portugal

1. INTRODUÇÃO

A Degenerescência Macular da Idade (DMI) mantém-se como uma das principais causas de perda irreversível da visão nos países desenvolvidos. Afeta cerca de 10 a 13% dos adultos acima dos 65 anos e estima-se que, em 2030, a prevalência da DMI 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, referência e seguimento do doente com DMI.

Em 2013 foi proposta a seguinte classificação fenotípica da DMI:¹

CLASSIFICAÇÃO DA DMI	DEFINIÇÃO (lesões a ≤ 2 discos de diâmetro da fóvea em qualquer olho)
Sem alterações do envelhecimento	Sem drusas nem alterações pigmentares* de DMI
Alterações normais do envelhecimento	Apenas <i>drupelets</i> (drusas pequenas $\leq 63 \mu\text{m}$) e sem alterações pigmentares de DMI
DMI precoce	Drusas médias $>63 \mu\text{m}$ e $\leq 125 \mu\text{m}$ e sem alterações pigmentares de DMI
DMI intermédia	Drusas grandes $>125 \mu\text{m}$ e/ou alterações pigmentares de DMI
DMI tardia	DMI neovascular e/ou atrofia geográfica

*Alterações pigmentares de DMI – definidas como hiper ou hipopigmentação associada a drusas médias ou grandes, mas não associadas a outras patologias

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. A neovascularização coróideia (NVC) é classificada em clássica, oculta, Proliferação Angiomatosa Retiniana (RAP) e Vasculopatia Polipóide da Coroideia (PCV) ou neovascularização aneurismática tipo 1, de acordo com o padrão angiográfico com fluoresceína (AF) e com verde de indocianina (ICG). Esta classificação tem, habitualmente, implicações na gravidade do processo e na resposta às várias opções terapêuticas. Embora todas elas se correlacionem com um compromisso grave da visão, as membranas clássicas e as RAP apresentam, frequentemente, um crescimento mais rápido.

A esta classificação angiográfica associa-se uma outra baseada na tomografia ótica coerente (OCT), que é um meio auxiliar de diagnóstico muito importante na avaliação inicial e seguimento destes doentes. De acordo com os critérios tomográficos, as membranas podem classificar-se, em função da sua relação com o epitélio pigmentado da retina (EPR), em NVC tipo 1 (sub EPR), NVC tipo 2 (supra EPR), NVC tipo 3 (intrarretiniana) e Vasculopatia Polipóide da Coroideia. Nos últimos anos, assistimos ao advento de uma nova técnica tomográfica – angio-OCT ou OCTA – que, pela sua capacidade de detetar estruturas vasculares, sem administração endovenosa de corantes, poderá vir a mudar a nossa prática clínica no futuro, no que diz respeito ao diagnóstico e tratamento da DMI exsudativa.

Os mecanismos associados ao envelhecimento que constituem o estímulo patológico para a neovascularização não são completamente conhecidos. Sabe-se, contudo, que o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) – que promove a angiogênese e a permeabilidade vascular – desempenha um papel fundamental neste processo. O conhecimento deste e de outros aspetos relativamente à fisiopatologia da neovascularização permitiram, nos últimos anos, o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, alargando o espectro de indicações das mesmas e melhorando a eficácia do tratamento.

O aparecimento das terapêuticas anti-VEGF, em 2006, marcou a abordagem e curso da DMI: as taxas de sucesso terapêutico são significativamente mais elevadas com estes fármacos. Os ensaios clínicos mostraram que a inibição intravítrea do VEGF-A bloqueia com eficácia o processo fisiopatológico da DMI neovascular, restaurando a morfologia retiniana e melhorando ou mantendo a visão em muitos doentes.

Na prática clínica real, não se conseguem mimetizar os resultados dos ensaios clínicos, por múltiplas razões, nomeadamente contingências económicas, que muitas vezes condicionam o fármaco a escolher, regimes terapêuticos diferentes e dificuldades na monitorização dos doentes, dado o grande volume de consultas e injeções intravítreas.^{2,3}

O objetivo primordial deste documento de consenso do Grupo de Especialistas de Retina consiste no desenvolvimento de recomendações para o diagnóstico, critérios de tratamento e seguimento dos doentes com DMI, bem como uma revisão do valor clínico das várias opções terapêuticas.

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

- **Nível I** – evidência forte (ensaios clínicos bem desenhados, aleatorizados, controlados) – MARINA, ANCHOR, PIER, EXCITE, SAILOR, CATT, IVAN, LUCAS, MEDICARE, SECURE, VIEW 1 e 2, TREND

- **Nível II** – evidência substancial mas com falta de algumas qualidades do estudo (ex.: derivados de ensaios clínicos aleatorizados, mas a que falta grupo controle ou seguimento suficientemente longo) – SUSTAIN

- **Nível III** – evidência relativamente fraca (ex.: derivados de estudos não comparativos, sem controlos, estudos descritivos, painel de consenso ou opinião de especialistas) – PRONTO.

I. Recomendações para o Diagnóstico e Tratamento da DMI

Na visita inicial, o diagnóstico deverá ser estabelecido considerando:

1. AV (score ETDRS);
2. Retinografia e Angiografia Fluoresceínica (AF);
3. Tomografia Ótica Coerente (OCT);
4. Autofluorescência;
5. Angiografia com Verde de Indocianina (ICG) pode ser útil nas lesões ocultas ou minimamente clássicas, RAP e PCV;
6. OCT angiografia (angio-OCT ou OCTA).

DMI NÃO EXSUDATIVA

1. Sintomas

- Perda progressiva de visão
- Dificuldade na leitura
- Metamorfopsia

2. Sinais clínicos

- Drusas duras (lesões amarelas, profundas, com diâmetro >63 µm, de limites bem definidos; o aparecimento destas lesões é um processo normal de envelhecimento; se ≤63 µm – *drupelets* – e surgirem numa área limitada, não são consideradas DMI; a presença de drusas duras numa área mais alargada (>9086 µm²) representa um estágio precoce da DMI),

- Drusas moles (lesões amarelas da retina com bordos mal definidos e maior tamanho relativamente às drusas duras), pseudodrusas reticuladas ou depósitos drusenóides subretinianos (frequentemente associados a RAP),

- Descolamento drusenóide do EPR (corresponde à coalescência de drusas moles que, por vezes, simula a forma de um descolamento do EPR),

- Acumulação de pigmento (indica lesões mais graves e pode estar adjacente a drusas moles),

- Atrofia geográfica (forma avançada da doença que se deve a degenerescência das células do EPR).

3. Diagnóstico

O diagnóstico inicial da DMI faz-se pelo exame biomicroscópico. A identificação de qualquer sinal acima descrito é suficiente para estabelecer o diagnóstico. As retinografias devem ser realizadas para melhor estadiamento e registo.

Todos os doentes devem ser instruídos sobre os sinais de agravamento no sentido de detetar precocemente a evolução para DMI exsudativa. O teste da grelha de *Amsler* realizado, em casa, pelo doente, pode ser muito útil nestes casos (como foi demonstrado nos estudos *Age-related Eye Disease Study* e *HOME Study*).^{4,5}

Nos casos suspeitos, com grande coalescência de drusas e descolamentos drusenóides do EPR, é aconselhável excluir a presença de uma NVC através de exames auxiliares de diagnóstico como a AF, autofluorescência, OCT, OCTA e ICG. Por vezes, são detetadas lesões de NVC tipo 1 não associadas a exsudação intra ou subretiniana, consideradas NVC quiescentes ou subclínicas. Dada a ausência de evidência científica que fundamente o início da terapêutica intravítrea antiangiogénica nestas situações particulares, é fundamental uma observação periódica atenta, complementada pelos achados tomográficos, angiográficos e do OCTA, no sentido de avaliar o crescimento e progressão destas lesões subclínicas e deteção precoce de manifestações exsudativas.

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

4. Tratamento

Nos estádios precoces da doença não é necessário iniciar tratamento específico, além de uma dieta rica em antioxidantes, 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 nos dois olhos (categoria AREDS 3), o risco de evolução para estádios avançados da DMI é elevado. Nestes casos, recomenda-se o tratamento

com vitaminas antioxidantes (vitamina E, C e beta-carotenos) e zinco. O estudo AREDS 2 sugere uma formulação específica dos suplementos alimentares com as seguintes dosagens: vitamina C 500mg, vitamina E 400 IU, 10 mg luteína, 2mg de zeaxantina e 25mg de óxido de zinco. A inclusão da luteína e da zeaxantina como substitutos do beta-caroteno é recomendada em fumadores e ex-fumadores, dado o aumento do risco de cancro do pulmão provocado pelo beta-caroteno nestes doentes. A adição dos ácidos gordos de cadeia longa à formulação AREDS não parece demonstrar benefício adicional na diminuição do risco de progressão dos doentes das categorias AREDS 3 e 4 para a DMI neovascular, de acordo com os resultados do estudo AREDS2. Estes suplementos também estão indicados em doentes com DMI avançada num olho (do tipo exsudativo ou atrófico) e drusas grandes e alterações pigmentares no olho adelfo (categoria AREDS 4), pois o risco de progressão para as formas avançadas da doença é também elevado. Estes doentes devem ser reavaliados com uma periodicidade semestral.⁶⁻⁹

Neste momento ainda não existe tratamento com eficácia clínica significativa para prevenção das formas precoces ou reversão das lesões já estabelecidas, bem como para a diminuição do risco de desenvolvimento de atrofia geográfica. Existem, contudo, vários ensaios clínicos em curso que têm por objetivo avaliar a eficácia de novas moléculas.

DMI EXSUDATIVA

1. Sintomas

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

2. Sinais clínicos

Achados na área macular:

- Descolamento da retina neurosensorial
- Descolamentos do EPR
- Hemorragias (intrarretiniana, subretiniana e/ou sub-EPR)
- Exsudados lipídicos
- Fibrose subretiniana

3. Diagnóstico

Classificação das lesões de NVC de acordo com a localização, baseada na angiografia fluoresceínica:

- Subfoveal (atinge o centro da fóvea)
- Justafoveal (entre 1 a 200 micra do centro da fóvea)
- Extrafoveal (a mais de 200 micra do centro da fóvea)

Classificação das lesões de NVC de acordo com o comportamento na angiografia fluoresceínica:

- Predominantemente clássicas – hiperfluorescência nas fases precoces que aumenta ao longo do exame, obscurecendo os seus bordos e que excede mais de 50% da área total da lesão

- Minimamente clássicas – componente clássico menor que 50% da área total 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 começa como intrarretiniana com extensão tardia ao espaço subretiniano, criando uma anastomose retinocoroideia, caracteriza-se por hemorragia focal, edema, exsudados lipídicos e descolamento vascularizado do epitélio pigmentado (DEP); a angiografia com ICG é muito útil para distinguir a anastomose entre a retina e a coróide.

- Vasculopatia Polipóide da Coroideia Idiopática (PCV, na literatura mais recente denominada Neovascularização Aneurismática tipo 1)¹⁰ – dilatações polipóides vasculares na coróide, associadas a hemorragias subretinianas ou sub-EPR de repetição e descolamentos serosos e/ou hemorrágicos do epitélio pigmentado.

A classificação das lesões neovasculares de acordo com o seu comportamento angiográfico era muito importante no passado, dada a resposta distinta dos diferentes subtipos ao tratamento com laser térmico e à terapia fotodinâmica. Atualmente, a terapêutica anti-VEGF permite uma melhoria da acuidade visual em 1/3 dos doentes com DMI exsudativa e é dispensável a realização de angiografias seriadas, uma vez que os critérios de retratamento baseiam-se essencialmente na acuidade visual, no OCT e na fundoscopia. Contudo, é importante a realização de uma angiografia de diagnóstico, que poderá ter também um valor prognóstico: as membranas clássicas são mais agressivas que as membranas ocultas; o tratamento das lesões ocultas pode ser atrasado, na ausência de sinais de atividade como

perda de visão ou hemorragia; por oposição, as membranas clássicas devem ser tratadas rapidamente, pois o risco de progressão e perda visual é maior.

A AF deve ser repetida no seguimento de doentes em que a tomografia não consegue dar as informações necessárias, como doentes com alta miopia, com lesões extrafoveais ou reativação da neovascularização no bordo de uma lesão fibrótica. Nos restantes doentes, a AF deve repetir-se quando há uma reativação da neovascularização, quando se observam novas hemorragias ou DEP ou quando há uma perda visual sem motivo aparente na fundoscopia e no OCT.

A angiografia com ICG é útil no estudo das lesões de NVC oculta para identificação da RAP e da neovascularização aneurismática tipo 1 (PCV).

Classificação da NVC de acordo com a tomografia ótica de coerência (OCT), que considera a localização do complexo neovascular em relação ao EPR:

- NVC tipo 1 – a neovascularização localiza-se sob o epitélio pigmentado da retina (EPR), criando um descolamento vascularizado fibrovascular ou seroso do EPR, com líquido subretiniano e/ou cistos intrarretinianos;

- NVC tipo 2 – a neovascularização localiza-se no espaço subretiniano associando-se a espessamento da retina, descolamento do EPR, líquido subretiniano e cistos intrarretinianos;

- NVC tipo 3 ou RAP (Proliferação Angiomatosa Retiniana) – pequenas erosões ou elevações do EPR com líquido subretiniano e/ou intrarretiniano;

- Vasculopatia Polipóide da Coroideia – elevações do EPR com protusões abruptas em cúpula, associadas a líquido subretiniano e, raramente, líquido intrarretiniano.

O OCT é o exame de excelência no seguimento da DMI exsudativa, pois permite quantificar os sinais de atividade e a resposta ao tratamento de uma forma não invasiva. É muito útil no diagnóstico e avaliação dos doentes em tratamento intravítreo com antiangiogénicos. Segundo estudos recentes, a localização do fluído tem impacto na função visual: o fluído subretiniano e o descolamento de epitélio pigmentado têm impacto positivo, enquanto a presença de cistos intrarretinianos tem um impacto negativo. A presença de cistos intrarretinianos na NVC tipo 1 no contexto de DMI exsudativa é um fator de pior

prognóstico visual e é um marcador de doença mais avançada e crônica.

Muito precocemente na evolução da DMI neovascular assiste-se a uma dissociação entre acuidade visual e a espessura macular central, facto que deve ser tido em conta durante a monitorização dos doentes.

Na DMI exsudativa não é recomendável instituir terapêutica intravítrea sem a realização prévia das técnicas auxiliares de diagnóstico essenciais ao estudo comparativo subsequente e à avaliação da resposta terapêutica, durante o período de 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 a coriorretinopatia serosa central em doentes com mais de 50 anos, lesões viteliformes maculares, oclusões venosas da retina de longa duração, hemorragias subretinianas por macroaneurismas e mesmo alguns tumores.

4. Tratamento

Atualmente a terapêutica de primeira linha da DMI exsudativa são os fármacos antiangiogénicos. Consideram-se indicações para a terapêutica anti-VEGF todos os tipos de lesões de NVC com sinais de atividade, desde que haja hipótese de recuperação funcional ou em que a perda visual adicional, no olho em causa, interfira com a qualidade de vida do doente.

Como critérios de actividade 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 subretiniana;
- difusão persistente ou de novo na AF;
- crescimento da lesão de NVC;
- diminuição da acuidade visual (perda superior a 5 letras ETDRS).

Os critérios de tratamento também têm vindo a ser adaptados, de tal forma que atualmente se defende o conceito de “tolerância zero” nos critérios de retratamento.

Consideram-se pacientes com doença ativa, mas sem recomendação para tratamento com antiangiogénico aqueles que apresentam:

- lesão foveal estrutural como fibrose subretiniana extensa ou atrofia geográfica significativa que envolve o centro da fóvea,
- doença ocular grave que impossibilita o diagnóstico, em particular hemovítreo ou hemorragia pré-retiniana que não permita observar a mácula e descolamento de retina (pode ser necessária vitrectomia *via pars plana* antes de iniciar o tratamento)

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

- descolamento de retina,
- blefarconjuntivite crônica,
- eventos tromboembólicos graves e recentes (com menos de 6 meses de evolução).

RECOMENDAÇÕES PARA REAVALIAÇÃO

A reavaliação dos doentes com DMI exsudativa deve ser feita, idealmente, com uma periodicidade mensal. No entanto, consoante os regimes terapêuticos adotados para cada doente e que serão abordados mais adiante, os intervalos de reavaliação poderão ser ajustados e individualizados. Se, após a dose de carga de 3 injeções consecutivas mensais, for implementado um regime *pro re nata* (PRN), a reavaliação deve ser imperiosamente mensal. Após um período de tempo superior ou igual a 3 meses sem necessidade de novo tratamento, prevê-se que o intervalo entre as reavaliações possa ser aumentado.

Nas consultas de seguimento, devem ser considerados os resultados obtidos no *score* ETDRS, na fundoscopia, retinografia, OCT, OCTA, AF e autofluorescência. É também importante a realização da biomicroscopia e a medição da pressão intra-ocular.

Na presença de efeitos secundários ou complicações da terapêutica com um anti-VEGF intravítreo (como inflamação intraocular superior a 2+, perda visual ≥ 30 letras, hemovítreo, hemorragia subretiniana ou fibrose que comprometam as hipóteses de recuperação funcional, pressão intraocular >30 mmHg não controlável com medicação, infecção periocular como conjuntivite, blefarite, abscesso da córnea, endoftalmite)

é recomendável interromper o tratamento ou, nalgumas situações, considerar a hipótese de *switch*.

Até pelo menos um ano sem atividade da doença, os intervalos de seguimento não devem exceder mais de 3 meses. Os doentes devem ser instruídos sobre a deteção precoce dos sinais e sintomas de recidiva da patologia, através do auto-exame da visão monocular do olho afetado. Se a visão diminuir, surgir novamente metamorfopsia ou aumentar a metamorfopsia preexistente, devem recorrer rapidamente ao Oftalmologista. O teste da grelha de *Amsler* é muito útil na deteção precoce destas alterações pelo doente. Nos olhos com DMI unilateral, o olho adelfo deve ser sempre vigiado com OCT para assegurar a deteção precoce de doença neovascular.

Quando o primeiro olho é afetado, devemos avisar o doente sobre a natureza bilateral da patologia, explicando que as formas atróficas tendem a tornar-se bilaterais e simétricas, com uma taxa de progressão de 1/10 de áreas de disco (DA) por ano. Nas formas neovasculares, a taxa de progressão é, em média, de cerca de 10 µm/dia com tendência à bilateralidade. O risco do segundo olho ser atingido é variável; segundo alguns estudos é de 4% no 1º ano, 10% no 2º ano, 17% no 3º ano e 25% no 4º ano.

O doente deve estar consciente da importância do diagnóstico precoce e procurar o Oftalmologista com brevidade após o aparecimento dos primeiros sintomas.

2. ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS PARA A DMI NEOVASCULAR

A DMI é a principal causa de perda irreversível de visão nos indivíduos com mais de 65 anos, nos países desenvolvidos.² Em paralelo com os restantes países europeus, em Portugal, a prevalência de DMI exsudativa tem aumentado, devido ao envelhecimento considerável da população e à presença de fatores de risco modificáveis para a doença, como o tabagismo e, com níveis de evidência mais baixos, as doenças cardiovasculares, a obesidade e a exposição à luz solar.^{2,11}

A DMI exsudativa tem, frequentemente, um início súbito mas evolui de forma crónica e progressiva, pondo em risco a visão central. Caracteriza-se pela formação e

proliferação de vasos anómalos, na área macular, com consequente acumulação de fluido e risco de hemorragias sub ou intrarretinianas. Na ausência de tratamento, a progressão para fibrose com perda de visão irreversível é inevitável, razão pela qual o tratamento precoce é fundamental. Até há pouco mais de dez anos, não era expectável qualquer melhoria de acuidade visual após o diagnóstico, mesmo nos doentes tratados com as armas terapêuticas existentes à data. A administração intravítrea dos fármacos antiangiogénicos veio revolucionar o paradigma do tratamento e, consequentemente, o prognóstico da doença.¹²

A deteção precoce da neovascularização coroideia é fundamental, uma vez que o prognóstico funcional é tanto melhor quanto melhor a acuidade visual inicial. Deste modo, o tratamento deve ser iniciado o mais rapidamente possível após o diagnóstico.^{11,12}

O VEGF é considerado o principal fator de crescimento responsável pela angiogénese intraocular, assumindo um papel central na fisiopatologia da DMI exsudativa. A inibição farmacológica deste fator de crescimento promove a regressão da neovascularização coroideia, a redução da hiperpermeabilidade do complexo neovascular e a diminuição do fluido intra ou subretiniano, com consequente estabilização e/ou melhoria da acuidade visual na maioria dos doentes.¹³

Antes da era dos anti-angiogénicos no tratamento da DMI neovascular, as únicas opções terapêuticas capazes de modificar a evolução natural da doença eram a fotocoagulação LASER e a Terapia Fotodinâmica com Verteporfina, com uma eficácia muito limitada.

A estratégia terapêutica apropriada deve ser implementada de forma individualizada para cada doente, fundamentada em informação científica com níveis de evidência elevados e fruto de um plano de tratamento definido conjuntamente com o doente, de forma a assegurar a adesão terapêutica.

LASER TÉRMICO

A eficácia do LASER depende da transparência da retina neurossensorial e do conteúdo em melanina do EPR, para poder garantir um efeito seletivo nas camadas externas

da retina. O laser exerce um efeito térmico, capaz de destruir a membrana neovascular. A retina neurosensorial adjacente é normalmente lesada e surge um escotoma no local tratado.^{14,15} O estudo *MPS* (*Macular Photocoagulation Study*) avaliou a eficácia e a durabilidade do laser térmico nas lesões de localização justa, extra e subfoveal, com dimensões variáveis. O LASER diminuiu o risco de perda visual severa (≥ 6 linhas), ainda que muitos olhos com lesões justa ou extrafoveais tenham continuado a perder visão devido à persistência ou recorrência da neovascularização. Atualmente, a utilização do LASER na DMI exsudativa é residual e está limitada às lesões de NVC extra-foveais.^{16,17}

TERAPIA FOTODINÂMICA COM VERTEPORFINA (*Visudyne*[®])

A terapia fotodinâmica (TFD) foi considerada o primeiro tratamento farmacológico seletivo e eficaz da DMI exsudativa. Consiste na administração endovenosa de um fármaco fotossensível, a verteporfina, com afinidade para as células endoteliais vasculares em replicação. A verteporfina é ativada por um feixe de laser com comprimento de onda específico (vermelho - 689 nm) e induz fenômenos de oxidação ao nível do endotélio vascular, sem que ocorra lesão apreciável do tecido adjacente.

Em 1999, os estudos *TAP* e *VIP* demonstraram a eficácia da TFD no tratamento de membranas neovasculares predominantemente clássicas e ocultas, respetivamente, no contexto de DMI exsudativa. Ambos os estudos revelaram um menor risco de perda visual moderada a grave nos doentes tratados com TFD, mas este resultado apenas foi estatisticamente significativo no estudo *TAP*.¹⁸ Por este motivo, a TFD foi considerada mais adequada ao tratamento das membranas clássicas, preferencialmente com menos de 4 *MPS* áreas de disco (DA). A TFD revelou-se um procedimento seguro, com uma duração de ação prolongada (média de 3.4 tratamentos no primeiro ano). Ao longo do tempo, pode induzir atrofia das camadas externas da retina e fibrose, com consequente deterioração da acuidade visual, aparentemente menor do que com a evolução natural da doença.^{18,19}

Atualmente, na era do antiangiogénicos, a utilização da TFD em monoterapia não é recomendada. No entanto, a

aplicação em subgrupos específicos de doentes, renovou o seu interesse e as suas potenciais indicações, como é o caso da Vasculopatia Polipóide da Coroideia (associada aos anti-VEGF),^{20,21} das neovascularizações coroideias peripapilares, das neovascularizações coroideias refratárias aos anti-VEGF (como possível adjuvante)²², em doentes com contra-indicações para a terapêutica anti-VEGF e, eventualmente, em doentes com mobilidade reduzida, sem condições para um seguimento clínico frequente.

A combinação da verteporfina com o tratamento antiangiogénico tem revelado resultados contraditórios. Os estudos *DENALI* e *MONTBLANC* não mostraram superioridade da combinação comparativamente ao ranibizumab em monoterapia para tratamento da DMI exsudativa; a terapêutica combinada não só não proporcionou um ganho funcional mais significativo, como também não reduziu o número de tratamentos intravítreos necessários.²³⁻²⁶

Estudos mais recentes, alguns retrospectivos e outros aleatorizados controlados, entre os quais o EVEREST II, mostram um efeito favorável da associação da TFD ao ranibizumab na Vasculopatia Polipóide da Coroideia.²¹

Nos últimos dez anos, a terapêutica intravítrea com fármacos anti-angiogénicos revolucionou a abordagem dos doentes com DMI neovascular e, como já foi referido, modificou de forma significativa o seu prognóstico visual. Cerca de dois anos depois da comercialização e utilização na prática clínica do pegaptanib (*Macugen*[®]) em 2004,²⁷ surgiu o ranibizumab (*Lucentis*[®]) que ainda hoje é utilizado e considerado uma das alternativas terapêuticas mais eficazes e seguras.^{28,29} A utilização *off-label* do bevacizumab (*Avastin*[®])³⁰ surgiu em 2005 e mantém-se até à presente data, com evidência de não inferioridade em termos de eficácia e segurança comparativamente ao ranibizumab e custos significativamente mais baixos por tratamento. Em 2012, foi aprovada a utilização de um outro fármaco anti-VEGF, o aflibercept (*Eylea*[®]), que trouxe algumas mais valias na abordagem da DMI exsudativa, sendo uma alternativa *on-label* ao ranibizumab.³¹

Os fármacos anti-angiogénicos são a opção terapêutica de primeira linha na Neovascularização Coroideia ativa, no contexto de DMI exsudativa. Atualmente são muito poucas as contra-indicações ao início do tratamento, assumindo



LUCENTIS®
RANIBIZUMAB

POTENTE.

Eficácia assegurada na melhoria e manutenção da visão¹⁻⁵

PRECISO.

Desenhado especificamente para uso ocular com uma reduzida exposição sistêmica^{1,6,7}

(COM)PROVADO.

A confiança obtida através de 200 ensaios clínicos realizados ao longo de 10 anos, nas 5 indicações terapêuticas^{1,8}

Referências: 1. RCM de LUCENTIS® data da última atualização 14/11/2016; 2. Ho AC, et al. Ophthalmology. 2014; 121(11): 2181-2192.; 3. Elman MJ, et al. Ophthalmology. 2015; 122(2): 375-381. 4. Campochiaro PA, et al. Ophthalmology. 2014; 121: 209-219. 5. Wolf S, et al. Ophthalmology. 2014; 121: 682-692. 6. Ferrara N and Adamis AP. Nat Rev Drug Discov. 2016 Jan 18. doi: 10.1038/nrd.2015.17. [Epub ahead of print]. 7. Zehetner C, et al. Acta Ophthalmol. 2015; 93(2): E154-159. 8. Novartis Data on File. LUCENTIS® Clinical Trials. Novartis Pharma AG, August 2014.

LUCENTIS, 10 mg/ml solução injetável

NOTA: Antes de prescrever consulte o Resumo das Características do Medicamento (RCM). APRESENTAÇÃO: Frasco: Cada frasco para injetáveis contém 2,3 mg de ranibizumab em 0,23 ml de solução. **Seringa pré-cheia:** Cada seringa pré-cheia contém 0,165 ml, equivalente a 1,65 mg de ranibizumab em 0,165 ml de solução. **INDICAÇÕES:** LUCENTIS está indicado em adultos no tratamento de degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida), no tratamento da perda de visão devida a edema macular diabético (EMD), no tratamento da perda de visão devida a neovascularização corioideia (NVC), no tratamento da perda de visão devida a edema macular secundário a oclusão da veia retiniana (Oclusão de Ramo da Veia Retiniana (ORVR) ou Oclusão da Veia Central da Retina (OVCV)). **POSOLOGIA:** A dose recomendada é de 0,5 mg (volume de injeção de 0,05 ml), administrada através de uma injeção intravítrea de dose única. O tratamento é iniciado com uma injeção por mês até a acuidade visual máxima ser atingida e/ou não existam sinais de atividade da doença, i.e. sem alterações na acuidade visual e sem outros sinais e sintomas de doença sob tratamento continuado. Inicialmente, podem ser necessárias três ou mais injeções mensais consecutivas em doentes com DMI húmida, EMD e OVR. Posteriormente, a monitorização e os intervalos de tratamento devem ser determinados pelo médico e devem ser baseados na atividade da doença, conforme avaliado pela acuidade visual e/ou parâmetros anatómicos. ♦ Se, na opinião do médico, os parâmetros visuais e anatómicos indicarem que o doente não está a beneficiar da continuação do tratamento, Lucentis deve ser descontinuado. ♦ A monitorização da atividade da doença pode incluir exame clínico, avaliação funcional ou técnicas de imagem (ex. tomografia de coerência ótica ou angiografia fluoresceínica). ♦ Se os doentes estiverem a ser tratados de acordo com um regime "tratar e estender" ("treat-and-extend"), uma vez atingida a acuidade visual máxima e/ou não existam sinais de atividade da doença, os intervalos de tratamento podem ser estendidos passo a passo até que se verifique recorrência de sinais de atividade da doença ou perda de visão. Os intervalos de tratamento devem ser estendidos por não mais de duas semanas de cada vez para a DMI húmida e podem ser estendidos até um mês de cada vez para o EMD. Para a OVR, os intervalos de tratamento podem também ser gradualmente estendidos; no entanto, existem dados insuficientes para concluir sobre a duração desses intervalos. Se recorrer atividade de doença, o intervalo de tratamento deve ser encurtado em conformidade. ♦ O tratamento da perda de visão devida a NVC deve ser determinado individualmente por doente com base na atividade da doença. Alguns doentes podem necessitar apenas de uma injeção durante os primeiros 12 meses; outros doentes podem necessitar de tratamento mais frequente, incluindo uma injeção mensal. Para a NVC secundária a miopia patológica (MP), muitos doentes podem necessitar apenas de uma ou duas injeções durante o primeiro ano. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade ao ranibizumab ou a qualquer um dos excipientes, doentes com infeções oculares ou periculares ativas ou suspeitas, doentes com inflamação intraocular grave ativa. **ADVERTÊNCIAS/PRECAUÇÕES:** As injeções intravitreas estão associadas a endoftalmite, inflamação intraocular, descolamento regmatogénico da retina, rasgaduras da retina e catarata traumática iatrogénica, pelo que devem ser utilizadas técnicas assépticas apropriadas. Os doentes devem ser monitorizados durante uma semana após a injeção, de modo a permitir o tratamento precoce de eventuais infeções. ♦ Foram observadas situações transitórias de aumento da pressão intraocular (PIO) no intervalo de até 60 minutos após a injeção de Lucentis. Foram também identificados aumentos continuados da PIO. A pressão intraocular e a perfusão da cabeça do nervo ótico devem ser monitorizadas e tratadas apropriadamente. ♦ Os dados disponíveis não sugerem um risco aumentado de acontecimentos adversos sistémicos com o tratamento bilateral. ♦ Tal como com outras proteínas terapêuticas, existe um risco de imunogenicidade com Lucentis. Dado que existe o potencial para um aumento da exposição sistémica em indivíduos com EMD, não pode ser excluído um aumento do risco de desenvolvimento de hipersensibilidade nesta população de doentes. ♦ Lucentis não deve ser administrado concomitantemente com outros agentes anti-VEGF (sistémicos ou oculares). ♦ Não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se claramente necessário; não se recomenda o uso durante a amamentação. ♦ Após o tratamento, os doentes poderão desenvolver distúrbios visuais transitórios que podem interferir com a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Os doentes não devem conduzir ou utilizar máquinas enquanto os sintomas persistirem. ♦ Existe pouca experiência no tratamento de indivíduos com EMD devido a diabetes tipo I. Lucentis não foi estudado em doentes que tenham sido previamente tratados com injeções intravitreas, em doentes com infeções sistémicas ativas, retinopatia diabética proliferativa, ou em doentes com outras doenças oculares paralelas, tais como descolamento da retina ou buraco macular. Não existe também experiência de tratamento com Lucentis em doentes diabéticos com HbA1c superior a 12% e hipertensão arterial não controlada. Em doentes com MP, existem dados limitados sobre o efeito de Lucentis em doentes previamente tratados sem sucesso com terapêutica fotodinâmica com verteporfina (vTFD). Adicionalmente, enquanto foi observado um efeito consistente em indivíduos com lesões subfoveais e justafoveais, os dados existentes são insuficientes para concluir sobre o efeito de Lucentis em doentes com MP com lesões extrafoveais. ♦ Foram notificados eventos adversos sistémicos incluindo hemorragias não oculares e eventos tromboembólicos arteriais após injeção intravítrea de inibidores do VEGF. Existem poucos dados de segurança no tratamento de doentes com EMD, edema macular devido a OVR e NVC secundária a MP com antecedentes de acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório. ♦ Não existem dados suficientes que permitam concluir sobre o efeito de Lucentis em doentes com OVR apresentando perda da função visual isquémica irreversível. **INTERAÇÕES:** Não foram realizados estudos formais de interações medicamentosas. Em estudos clínicos para o tratamento da perda de visão secundária a EMD, o resultado no que respeita a acuidade visual ou à espessura central da retina em doentes tratados com Lucentis não foi afetado pelo tratamento concomitante com tiazolidinedionas. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** ♦ reações adversas muito frequentes: vertige, descolamento do vítreo, hemorragia da retina, perturbação da visão, dor ocular, flocos vítreos, hemorragia conjuntival, irritação ocular, sensação de corpo estranho no olho, lacrimejo aumentado, blefarite, olho seco, hiperemia ocular, prurido ocular, aumento da pressão intraocular, nasofaringite, cefaleias, artralhas ♦ reações adversas frequentes: degenerescência retiniana, doença da retina, descolamento da retina, rasgadura da retina, descolamento do epitélio pigmentado da retina, rasgadura do epitélio pigmentado da retina, hemorragia do vítreo, doença do vítreo, uveíte, irite, iridoclitite, catarata, catarata subcapsular, opacificação da cápsula posterior, queratite ponteadas, abrasão da córnea, inflamação da câmara anterior, visão turva, redução da acuidade visual, hemorragia no local de injeção, hemorragia ocular, conjuntivite, conjuntivite alérgica, exsudado ocular, fotopsia, fotofobia, desconforto ocular, edema palpebral, dor palpebral, hiperemia conjuntival, anemia, ansiedade, tosse, náuseas, hipersensibilidade, reações alérgicas (erupção cutânea, prurido, urticária, eritema), infeção do trato urinário (observada apenas na população com EMD). ♦ reações adversas pouco frequentes: cegueira, endoftalmite, hipópio, hifema, queratopatia, adesão da íris, depósitos na córnea, edema da córnea, estrias na córnea, dor no local da injeção, irritação no local da injeção, sensação estranha no olho, irritação palpebral. **INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO. PARA MAIS INFORMAÇÕES, CONSULTAR O TITULAR DE AUTORIZAÇÃO NO MERCADO OU O REPRESENTANTE LOCAL DO TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO. MEDICAMENTO SUJEITO A RECEITA MÉDICA RESTRITA, DE UTILIZAÇÃO RESERVADA A CERTOS MEIOS ESPECIALIZADOS.**
LUC_RCM20161114_IEC_V11

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.

Sede Social: Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, nº 10E, Taguspark, 2740-255 Porto Salvo
Pessoa coletiva 500 063 524 C R C Cascais Sociedade Anónima Capital Social: EUR 2.400.000
www.novartis.com

NOVARTIS

particular relevo a evidência de infecção ocular ou periocular, inflamação intraocular ativa severa e/ou hipersensibilidade conhecida ao fármaco. Como contra-indicações relativas, consideram-se situações de glaucoma terminal ou hipertensão ocular não controlada e a ocorrência de um evento cardiovascular recente (< 6 meses), situação para a qual o risco/benefício do tratamento deve ser bem ponderado.^{2,13}

É importante portanto compreender as principais diferenças entre as alternativas terapêuticas, assim como conhecer os possíveis regimes de tratamento a instituir e algumas particularidades do tratamento.

FÁRMACOS ANTI-FATOR DE CRESCIMENTO VASCULAR ENDOTELIAL

Pegaptanib (MACUGEN®)

O Pegaptanib (Macugen®) é um aptâmero de ácidos ribonucleicos que inibe seletivamente a isoforma 165 do VEGF-A, uma das moléculas implicadas na destruição da barreira hematorretiniana e no desenvolvimento de neovascularização intraocular patológica.³² A eficácia do pegaptanib no tratamento da DMI exsudativa foi avaliada no estudo *VISION*, que revelou que os olhos tratados com pegaptanib apresentaram maior probabilidade de estabilização ou ganho de acuidade visual, comparativamente aos olhos tratados com placebo. A probabilidade de perda severa de acuidade visual também foi menor nos grupos tratados com pegaptanib. Às 54 semanas, a variação média de acuidade visual foi de -7.95 letras nos grupos tratados com 0.3mg de pegaptanib e -15.05 letras no grupo placebo. Aos dois anos, a probabilidade de melhoria significativa de acuidade visual foi baixa (6%). O pegaptanib surgiu em 2004 mas, apesar de inovador à data, comprovou-se que não assegurava um ganho visual, razão pela qual não representa, atualmente, uma alternativa terapêutica com boa relação custo-benefício, comparativamente aos outros fármacos anti-VEGF.²⁷

Os resultados do tratamento com o bevacizumab (Avastin®) e o ranibizumab (Lucentis®), que surgiram logo depois, superaram claramente os resultados do pegaptanib, em termos anatómicos e funcionais.

Ranibizumab (LUCENTIS®)

O ranibizumab é um fragmento Fab recombinante de um anticorpo monoclonal humanizado, produzido em células de *Escherichia coli*, através de tecnologia de ADN recombinante. Apresenta alta afinidade para o VEGF A, sendo capaz de inativar todas as isoformas solúveis (110, 121 e 165) e ligadas aos tecidos (189 e 206). O ranibizumab inibe a angiogénese retiniana e corioideia e reduz a permeabilidade capilar. A sua estrutura molecular confere-lhe características particulares, vantajosas em termos farmacocinéticos. O rápido *clearance* da circulação sistémica é assegurado pela ausência do fragmento Fc e o peso molecular reduzido (48kDa) garante uma boa penetração retiniana.^{2,28}

Desde a sua aprovação pela FDA em Julho de 2006 e pela EMA em Janeiro de 2007, o ranibizumab revolucionou o paradigma de tratamento da DMI exsudativa, condicionando uma clara melhoria do prognóstico visual dos doentes com membranas clássicas, predominantemente clássicas, minimamente clássicas e ocultas sem componente clássico, até 12 DA. A dose recomendada de ranibizumab para administração intravítrea é de 0.5 mg e os melhores resultados obtiveram-se com o tratamento em regime mensal fixo.^{29,30} Em alternativa, pode optar-se por um regime mais flexível, reativo, como o *PRN*,^{31,32} com monitorização mensal baseada no SD-OCT e retratamento na presença de evidência tomográfica de fluido, ou proativo, como o *Treat and Extend (T&E)*,³³ no qual o tratamento é administrado antes da reativação da doença. No RCM oficial do ranibizumab na Europa, é recomendada a administração mensal até a máxima acuidade visual ser atingida ou não existirem sinais de atividade da doença. Posteriormente, a monitorização e os intervalos de tratamento devem ser determinados pelo médico e baseados na atividade da doença. Recentemente, foram comercializadas seringas de ranibizumab pré-carregadas que facilitam o procedimento da injeção intravítrea.

A fundamentação dos regimes de tratamento utilizados com o ranibizumab tem por base inúmeros estudos com um nível de evidência elevado. Os protocolos fixos foram avaliados pelos estudos *MARINA*²⁹, *ANCHOR*³⁰, *PIER*,^{34,35} e *EXCITE*,³⁶ entre outros. Os protocolos de tratamento flexíveis, que pretendem minimizar o impacto socioeconómico e reduzir os riscos de tratamentos repetidos, foram avaliados pelos estudos *PRONTO*³² e *SUSTAIN*³⁷, no

caso dos esquemas *PRN* (*pro re nata*), e pelos estudos TREX-AMD,³⁸ e TREND³⁹, entre outros, no caso dos regimes T&E. Outros estudos como o CATT,^{40,41} IVAN,^{42,43} GEFAL,⁴⁴ HORIZON,⁴⁵ HARBOR,⁴⁶ LUCAS,⁴⁷ entre outros, compararam os diferentes regimes de tratamento entre si.

Abaixo apresentam-se, de forma breve, os resultados de alguns destes estudos.

AValiação de Regimes Fixos

Estudos MARINA, ANCHOR

Os estudos de Fase III, MARINA e ANCHOR, demonstram que, num grande número de doentes com membranas minimamente clássicas ou ocultas e predominantemente clássicas, respetivamente, a injeção intravítrea mensal durante um período de 2 anos se associa não apenas a uma redução do risco de perda de visão (aos 24 meses, 90% perderam menos de 15 letras), mas a um ganho médio significativo da melhor acuidade visual corrigida (MAVC), em comparação com a terapêutica fotodinâmica e o placebo. Aos 12 meses, 25 a 40% dos doentes em tratamento com ranibizumab mensal mostraram um ganho superior ou igual a 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 de não só prevenir a perda de visão, como também de melhorá-la numa proporção substancial de doentes. Cerca de 33% dos doentes tratados com ranibizumab, no estudo MARINA, e 41%, no estudo ANCHOR, ganharam pelo menos 15 letras de visão. Aos 24 meses, o ganho médio de acuidade visual foi de 7 e 11 letras, respetivamente, no estudo MARINA e ANCHOR.^{29,30}

Estudo PIER

O estudo PIER foi um estudo prospetivo de fase III, aleatorizado, controlado, duplamente cego, que incluiu 182 doentes com todo o tipo de membranas neovasculares. Pretendeu avaliar um esquema terapêutico fixo alternativo, de 1 injeção mensal durante os 3 primeiros meses, seguida de 1 injeção trimestral, num total de 6 injeções num período de 1 ano. Nos doentes tratados com ranibizumab, verificou-se um ganho de visão de 4.8 letras no 3º mês, com uma redução média de 0.2 letras aos 12

meses, enquanto os doentes do grupo controlo perderam 16.3 letras de visão. No segundo ano, todos os doentes receberam uma injeção mensal de ranibizumab 0.5mg e ao fim de 4 meses, o ganho médio de visão variou entre 2.2 e 4.1 letras. Estes resultados indicam que o regime fixo de tratamento de 3 em 3 meses, após a fase de indução, levou a um menor ganho visual, pelo que deverão ser adotados critérios individualizados para o tratamento, na fase de manutenção, que permitam uma abordagem eficaz, com máxima segurança sistémica e ocular.^{34,35}

Tendo em conta estes resultados, surgiram novos estudos para avaliar outros esquemas terapêuticos fixos.

Estudo EXCITE

Estudo de 12 meses, multicêntrico, aleatorizado, duplamente-cego que incluiu 353 doentes com todo o tipo de membranas neovasculares, 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 trimestral, 0.5 mg trimestral e 0.3 mg mensal. Aos 12 meses, o ganho visual nos doentes com regime de tratamento fixo mensal na fase de manutenção foi maior que naqueles tratados trimestralmente, 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.³⁶

Os estudos PIER e EXCITE estabeleceram a superioridade dos regimes mensais fixos em detrimento dos trimestrais.

AValiação de Regimes Flexíveis

Estudo PrONTO

Estudo prospetivo de 24 meses, não controlado, que pretendia avaliar a eficácia a longo prazo de um regime flexível de ranibizumab com critérios de retratamento baseados no OCT. Incluiu 40 doentes que, durante o primeiro ano do estudo, foram avaliados mensalmente e submetidos a tratamento intravítreo com 0.5 mg de ranibizumab mensal, caso apresentassem um aumento de pelo menos 100 μ m na espessura central da retina no OCT e/ou perda de acuidade visual de 5 ou mais letras, NVC clássica ou hemorragia macular de novo. No segundo ano, os critérios tomográficos de retratamento foram alterados, contemplando qualquer aumento de líquido 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 doentes. Para atingir estes resultados foram necessários, em média 9.9 injeções durante os 24 meses. Ainda que difícil de comparar com o MARINA e o ANCHOR pelas diferenças no desenho, este estudo mostrou que um regime de tratamento flexível, guiado por OCT, pode manter o ganho de acuidade visual, com um menor número de tratamentos.³²

Estudo SUSTAIN

Estudo multicêntrico de 12 meses, *single-arm*, que pretendia avaliar a segurança e a eficácia do ranibizumab em 3 injeções de 0.3 mg mensais (com troca subsequente para 0.5 mg, após aprovação na Europa) seguidas de retratamento conforme necessário (*PRN*), durante 9 meses, com base em critérios previamente especificados, baseados na acuidade visual e OCT.

Entre os 513 doentes incluídos no estudo, foram reportados efeitos adversos oculares em 48.5% (1.2% efeitos adversos oculares graves – catarata, hemorragia retiniana, hemovítreo, rasgadura do EPR, perda de visão), morte em 1.5% e eventos arteriais tromboembólicos em 3.7%. Foram necessários em média 2.7 retratamentos entre os 3 e os 11 meses. 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 redução média da espessura central da retina foi de 101.1 μm no primeiro trimestre e de 91.5 μm aos 12 meses.³⁷

Tal como outro estudo semelhante (SAILOR), o SUSTAIN mostra que a estratégia *PRN* não oferece os melhores resultados na DMI exsudativa.

Estudos SECURE e HORIZON

Os estudos SECURE e HORIZON são extensões prospetivas dos estudos EXCITE e SUSTAIN e do MARINA, ANCHOR e FOCUS, respetivamente. Têm por objetivo determinar a eficácia e segurança a longo prazo do ranibizumab intravítreo na DMI exsudativa.

Os resultados do estudo HORIZON mostram uma perda do benefício visual obtido com o ranibizumab

mensal no MARINA e no ANCHOR. Dois anos após o final do seguimento dos estudos MARINA e ANCHOR, os doentes foram tratados em regime *PRN* sem critérios de retratamento pré-definidos, o que levou a uma redução média de 7.5 letras na MAVC. Esta perda de acuidade visual reflete a natureza crónica e progressiva da DMI neovascular e salienta a necessidade de monitorização contínua dos doentes, com critérios apertados de retratamento.⁴⁵

O estudo SECURE é uma extensão de 4 anos do seguimento dos doentes que completaram 1 ano de tratamento nos estudos EXCITE e SUSTAIN e os resultados obtidos vão de encontro aos do HORIZON.⁴⁸

Mais evidência científica para a utilização do ranibizumab em regimes fixos e flexíveis, *PRN* e T&E, proveniente dos estudos CATT, IVAN, HARBOR, TREX, SALUTE, CAN TREAT e TREND será apresentada mais adiante.

Bevacizumab (AVASTIN®)

O bevacizumab é um anticorpo monoclonal recombinante completo, bivalente, que se liga a todas as isoformas do VEGF A, inibindo deste modo a ligação do VEGF com o respetivo recetor. O bevacizumab foi desenvolvido para inibir a angiogénese intratumoral e aprovado pela FDA em 2004 para administração endovenosa no tratamento do carcinoma colorretal metastizado. A presença do fragmento Fc na estrutura do bevacizumab acarreta uma retenção sistémica prolongada e, assim, uma semivida sistémica superior a 20 dias, resultante da ligação ao recetor de células endoteliais. A utilização *off-label* para tratamento da DMI exsudativa teve início em 2005. Apesar de derivarem do mesmo anticorpo monoclonal murino anti-VEGF A, o local ativo de ligação do bevacizumab é diferente do do ranibizumab, o que condiciona uma resposta diferente; por outro lado, o peso molecular do bevacizumab e do ranibizumab é de 149kDa e 48kDa, respetivamente, o que acarreta diferentes perfis farmacocinéticos, diferentes coeficientes de permeabilidade e taxas de difusão. Os processos de produção das duas moléculas são também distintos: o ranibizumab é submetido a um processo de maturação de afinidade que aumenta a capacidade de ligação ao VEGF A de forma muito significativa.^{28,49}

A administração sistêmica de bevacizumab em doentes com cancro colorretal aumenta o risco de eventos tromboembólicos arteriais, hemorragias gastrointestinais, crise hipertensiva e síndrome nefrótica. No entanto, considerando que a dose intraocular é 1/400 inferior à dose sistêmica, a administração intravítrea em doentes saudáveis não revelou esses mesmos riscos.⁵⁰

Apesar da ausência de aprovação para administração intravítrea, *Rosenfeld* publicou os primeiros trabalhos sobre o efeito do bevacizumab *off-label* no tratamento de algumas patologias intraoculares, nomeadamente a DMI exsudativa e o Edema Macular secundário a Oclusão Venosa Retiniana. Nos primeiros anos, a administração intravítrea do bevacizumab carecia de evidência científica sólida. De referir um ensaio de fase I, Systemic Avastin for neovascular AMD (SANA) em 15 doentes, com a duração de 12 semanas, no qual a administração sistêmica de bevacizumab (2 a 3 infusões, na dose de 5 mg/kg, com duas semanas de intervalo) melhorou a acuidade visual e as alterações angiográficas e tomográficas, no final da 1ª e da 12ª semana de seguimento.^{51,52}

Nos anos seguintes, a não inferioridade do bevacizumab comparativamente ao ranibizumab veio a ser demonstrada em estudos aleatorizados comparativos, com níveis de evidência elevada, como o CATT,^{40,41} o IVAN,^{42,43} o GEFAL⁴⁴ e o MANTA.⁵³ A evidência de não-inferioridade em conjunto com a segurança relativa e o baixo custo de cada tratamento justificam a sua utilização *off-label*.

Estudo ABC 2010

O estudo ABC 2010 decorreu no Reino Unido e pretendia avaliar a eficácia e segurança do bevacizumab intravítreo, comparando 1.25mg de bevacizumab intravítreo com a terapêutica convencional da DMI neovascular à data: injeção intravítrea de 0.3mg pegabtanib, TFD ou injeção intravítrea de placebo. Ao fim de 1 ano, no grupo tratado com bevacizumab verificou-se um ganho médio de 7 letras e cerca de 1/3 melhorou 15 ou mais letras.⁵⁴

Estudo CATT

Os resultados do primeiro ano do estudo CATT foram publicados no *New England Journal of Medicine* em 2011 e mostraram que existia uma diferença pequena entre os 4 braços do estudo.

O estudo CATT foi um marco na avaliação da eficácia e segurança dos anti-VEGF e trata-se de um estudo aleatorizado, multicêntrico, de não inferioridade, que pretende comparar a eficácia e segurança de 0.5mg de ranibizumab e 1.25mg de bevacizumab, em regime fixo e 1+PRN (sem dose de carga). Foram aleatorizados 1208 doentes de 44 centros americanos num de quatro grupos: ranibizumab 0.5mg mensal, ranibizumab 0.5mg PRN, bevacizumab 1.25mg mensal e bevacizumab 1.25mg PRN. Ao fim de um ano, o ganho médio de acuidade visual foi equivalente entre o ranibizumab e o bevacizumab, mensal ou PRN. A comparação entre bevacizumab PRN e mensal foi inconclusiva, assim como entre o bevacizumab PRN e o ranibizumab mensal. O ganho médio de acuidade visual foi de 8.5 letras no ranibizumab mensal, 8.0 letras no bevacizumab mensal, 6.8 letras no ranibizumab PRN e 5.9 letras no bevacizumab PRN ($P = 0.16$). O número médio de tratamentos no primeiro ano foi 6.9 para o ranibizumab PRN e 7.7 para o bevacizumab PRN ($P < 0.01$). A redução média da espessura macular central foi maior no grupo de ranibizumab mensal ($p=0.03$). Nos grupos sob regime mensal, a área média da lesão não aumentou, enquanto que nos PRN houve um aumento ligeiro. A ocorrência de efeitos adversos graves ou eventos arteriotrombóticos foi semelhante entre os grupos ($P = 0.11$). Ao fim de 1 ano, o bevacizumab e o ranibizumab mostraram ter uma eficácia semelhante, quando administrados em esquemas de tratamento equivalentes.⁴⁰

No segundo ano de tratamento, os doentes que pertenciam aos grupos de tratamento mensal foram aleatorizados para tratamento mensal ou PRN, mantendo o mesmo fármaco, enquanto que os participantes em regime PRN assim se mantiveram. No final do segundo ano, o ganho médio de acuidade visual foi de 8.8 e 7.8 letras nos braços de ranibizumab e bevacizumab mensal e 6.7 e 5.0 letras nos braços de ranibizumab e bevacizumab PRN, respetivamente. O ganho médio foi superior nos regimes mensais ($P = 0.046$). Novamente, a mortalidade e a ocorrência de eventos arteriotrombóticos foi semelhante nos 2 grupos, mas a proporção de doentes com um ou mais eventos adversos sistémicos graves foi superior no bevacizumab ($P = 0.009$). No segundo ano do estudo CATT, o bevacizumab PRN não preencheu os critérios de não inferioridade e o regime PRN resultou num ganho menor de letras quer seja instituído desde o início quer após 1 ano de tratamento mensal.

A troca do regime terapêutico mensal para *PRN* leva a uma redução do ganho de acuidade visual no segundo ano e a maior quantidade de fluido no OCT. Mediante estes resultados, a utilização do bevacizumab permite atingir melhores resultados quando em regime mensal. Não se constatou diferença significativa no risco de morte ou eventos arteriotrombóticos, mas o risco de eventos adversos graves e perturbações gastrointestinais foi maior nos doentes tratados com bevacizumab.⁴¹

Cinco anos depois do recrutamento para o estudo CATT, cerca de 70% dos participantes com vida foram reavaliados (3 anos depois de terem completado os 2 anos de estudo). Constatou-se que o ganho visual conquistado ao longo dos 2 anos de estudo não foi mantido, mas apesar disso, 50% dos doentes mantiveram uma acuidade visual superior ou igual a 20/40, o que reforça, mesmo assim, o efeito benéfico dos anti-VEGF a longo prazo no tratamento da DMI exsudativa.⁵⁵

Por fim, a associação entre regimes de tratamento mensal e o desenvolvimento de atrofia geográfica foi sugerida no CATT aos 2 e 5 anos e noutros estudos como o IVAN,^{42,43} o HORIZON,⁴⁵ o SEVEN-UP⁵⁶ e o HARBOR⁴⁶.

Estudo IVAN

Estudo multicêntrico, aleatorizado, de não inferioridade, que comparou a eficácia do ranibizumab e do bevacizumab mensais e em regime *PRN*, no tratamento da DMI exsudativa. Apresenta diferenças importantes em relação ao CATT; contempla a avaliação da acuidade visual para perto, da velocidade de leitura, da sensibilidade ao contraste, da qualidade de vida, dos custos de tratamento e a recolha de amostras séricas para análise das concentrações do VEGF plasmático, em momentos específicos do estudo. O objetivo primário foi definido aos 2 anos, mas foi publicada uma análise preliminar, no final do primeiro ano, que revelou não existirem diferenças significativas entre os 2 fármacos e os 2 regimes terapêuticos.

Alguns participantes tratados com bevacizumab sofreram um evento arteriotrombótico ou insuficiência cardíaca (odds ratio 0.23, $p < 0.03$), mas não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os dois fármacos na ocorrência de eventos adversos sistêmicos

graves. O nível plasmático de VEGF foi menor nos participantes tratados com bevacizumab ($p < 0.0001$) e maior nos submetidos a tratamento descontínuo ($p < 0.004$). O custo do tratamento foi significativamente menor nos grupos tratados com bevacizumab ($p < 0.0001$). De notar que o esquema *PRN* adotado neste estudo difere do habitual, uma vez que cada retratamento obrigava a 3 injeções mensais consecutivas.^{39,43}

Estudos GEFAL e MANTA

Os estudos GEFAL e MANTA, respetivamente em França e na Áustria, compararam o ranibizumab e o bevacizumab em regime *PRN*. Ambos demonstraram a não inferioridade do bevacizumab em termos de ganho funcional e anatómico e o número de tratamentos necessários, ao fim de um ano, foi semelhante com os 2 fármacos.^{44,53}

Cada tratamento, em regime *off-label*, com bevacizumab entra, de acordo com a legislação portuguesa, no âmbito da medicação de experimentação, devendo obedecer às regras de aprovação subjacentes à mesma. Segundo a declaração de Helsínquia, a utilização de fármacos *off-label* deve ter lugar apenas em situações críticas, excepcionais e sob responsabilidade médica, de acordo com os seguintes pressupostos:

- Inexistência de alternativa terapêutica aprovada;
- Ineficácia do tratamento existente;
- Convicção do médico de que o medicamento oferece esperança de vida ou restabelecimento excecional da saúde do doente.

O tratamento com bevacizumab deverá ser baseado num acordo entre médico e doente, mediante assinatura de Consentimento Informado, idealmente acompanhado de uma nota informativa para o doente. O Oftalmologista é responsável pelo esclarecimento completo e detalhado do doente acerca das alternativas terapêuticas existentes e dos riscos não calculados.

Aflibercept (EYLEA®)

O Aflibercept ou VEGF Trap Eye é uma proteína de fusão solúvel, que consiste em dois recetores de citocinas extracelulares e uma região Fc humana de imunoglobulina G (IgG). É uma molécula composta por componentes extracelulares específicos dos recetores VEGF 1 e 2 fundidos com a região Fc da IgG1, resultando em dois

DESENHADO PARA FAZER A DIFERENÇA

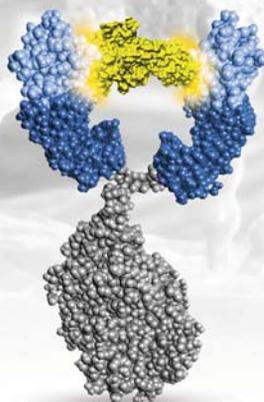
LONGA DURAÇÃO DE AÇÃO¹

ESPECTRO DE AÇÃO ALARGADO²

ALTA AFINIDADE DE LIGAÇÃO^{3,4}

5 INDICAÇÕES APROVADAS EM APENAS 3 ANOS⁵:

DMI | OVCR | ORVR | EMD | NVCM



- DMI** - Degenerescência macular relacionada com a idade neovascular (húmida)
- OVR** - Perda da visão devida a edema macular secundário a oclusão da veia retiniana (Oclusão de Ramo da Veia Retiniana (ORVR) ou Oclusão da Veia Central da Retina (OVCR))
- EMD** - Perda da visão devida a edema macular diabético
- NVCM** - Perda da visão devida a neovascularização corioideia associada a miopia patológica

Referências:

1. Stewart MW, Afibercept (VEGF Trap-Eye): the newest anti-VEGF drug. Br J Ophthalmol, 2012 Sep; 96(9): 1157-2. Browning DJ, et al. Afibercept for Age-Related Macular Degeneration: A Game-Changer or Quiet Addition? - AM J Ophthalmol, 2012, 154, 222-226 3. Stewart MW, Rosenfield PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. Br J Ophthalmol, 2008;92(5):667-668 4. Padadopoulos N, Martin J, Ruan Q et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF-Trap, ranibizumab and bevacizumab, Angiogenesis, 2012;15(2):171-185 5. Resumo das Características do Medicamento Eylea[®], Outubro 2015.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. **Nome:** Eylea 40 mg/ml solução injetável num frasco para injetáveis. **Composição:** 1 ml de solução injetável contém 40 mg de afibercept. **Forma Farmacéutica:** Solução injetável. **Indicações terapêuticas:** Eylea é indicado em adultos para o tratamento de degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida), perda da visão devida a edema macular secundário a oclusão da veia retiniana (Oclusão de Ramo da Veia Retiniana (ORVR) ou Oclusão da Veia Central da Retina (OVCR)), perda da visão devida a edema macular diabético (EMD) e perda da visão devida a neovascularização corioideia associada à miopia patológica (NVCM). **Posologia e modo de administração:** Eylea é apenas para injeção intravítrea. **DMI húmida:** A dose recomendada para Eylea é de 2 mg de afibercept, equivalente a 50 microlitros. O tratamento com Eylea é iniciado com uma injeção por mês durante três doses consecutivas, seguido de uma injeção a cada dois meses. Não há necessidade de monitorização entre injeções. Após os primeiros 12 meses de tratamento com Eylea, o intervalo entre tratamentos pode ser prolongado com base nos resultados visuais e/ou anatómicos. Neste caso o esquema de monitorização deve ser determinado pelo médico assistente e pode ser mais frequente do que o esquema de injeções. **Edema Macular Secundário a OVR (Oclusão de Ramo da Veia Retiniana (ORVR) ou Oclusão da Veia Central da Retina (OVCR)):** A dose recomendada para Eylea é de 2 mg de afibercept, equivalente a 50 microlitros. Após a injeção inicial, o tratamento é administrado mensalmente. O intervalo entre duas doses não deve ser inferior a um mês. Se os resultados visuais e anatómicos indicarem que o doente não está a beneficiar com a continuação do tratamento, Eylea deve ser interrompido. O tratamento mensal continua até a acuidade visual máxima ser atingida e/ou não existam sinais de atividade de doença. Poderão ser necessárias três ou mais injeções mensais consecutivas. O tratamento pode posteriormente continuar com um regime de "tratar e estender" ("treat and extend") aumentando gradualmente os intervalos de tratamento a fim de manter os resultados visuais e/ou anatómicos estáveis. Contudo existem dados insuficientes para concluir sobre a duração destes intervalos. Caso os resultados visuais e/ou anatómicos se deteriorarem, o intervalo de tratamento deve ser reduzido em conformidade. **Edema Macular Diabético:** A dose recomendada para Eylea é de 2 mg de afibercept, equivalente a 50 microlitros. O tratamento com Eylea é iniciado com uma injeção por mês durante cinco doses consecutivas, seguido de uma injeção a cada dois meses. Não há necessidade de monitorização entre injeções. Após os primeiros 12 meses de tratamento com Eylea, o intervalo entre tratamentos pode ser prolongado com base nos resultados visuais e/ou anatómicos. O esquema de monitorização deve ser determinado pelo médico assistente. Se os resultados visuais e anatómicos indicarem que o doente não está a beneficiar com a continuação do tratamento, Eylea deve ser interrompido. Na NVCM a dose recomendada é de uma única injeção intravítrea de 2 mg de afibercept, equivalente a 50 microlitros. Poderão ser administradas doses adicionais se os resultados visuais e anatómicos indicarem que a doença persiste. As recorrências devem ser tratadas como nova manifestação da doença. O intervalo entre duas doses não deve ser inferior a um mês. Cada frasco para injetáveis deve ser utilizado apenas para o tratamento de um olho. O frasco para injetáveis contém mais do que a dose recomendada de 2 mg de afibercept. O volume extraído do frasco para injetáveis (100 microlitros) não é para ser utilizado no total. O excesso de volume deve ser eliminado antes de injeção. Injetar a totalidade do volume do frasco para injetáveis poderá resultar em sobredosagem. **Populações especiais:** **Compromisso hepático e/ou compromisso renal:** Não foram realizados estudos específicos com Eylea em doentes com compromisso hepático e/ou compromisso renal. Os dados disponíveis não sugerem a necessidade de ajustes posológicos com Eylea nestes doentes. **População idosa:** Não são necessárias considerações especiais. **População pediátrica:** A segurança e a eficácia em crianças e adolescentes não foram estabelecidas. **Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa afibercept ou a qualquer um dos excipientes. Infecção ocular ou periocular ativa ou suspeita. Inflamação intraocular ativa grave. **Advertências e precauções especiais de utilização:** Reações relacionadas com a injeção intravítrea; Imunogenicidade; Efeitos sistémicos; Doentes com fatores de risco associados ao desenvolvimento de rasgadura do epitélio pigmentado da retina. Doentes com descolamento regmatógeno da retina ou com buracos maculares de fase 3 ou 4; Doentes com descolamento da retina; Nos casos de uma redução na acuidade visual corrigida (BCVA) de ≥ 30 letras em comparação com a última avaliação da acuidade visual, de uma hemorragia subretiniana envolvendo o centro da fóvea, ou, se a dimensão da hemorragia for $\geq 50\%$ da área total da lesão, de uma cirurgia intracocular realizada nos 28 dias anteriores ou planeada para os próximos 28 dias. Eylea não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o potencial benefício justifique o potencial risco para o feto. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 3 meses após a última injeção intravítrea de afibercept. A experiência é limitada no tratamento de doentes com OVCR e ORVR isquémicas. Não é recomendado o tratamento, em doentes que apresentem sinais clínicos da perda da função visual isquémica irreversível. **Interações medicamentosas:** Não foram realizados estudos de interação. A utilização adjacente de terapêutica fotodinâmica (TFD) com verteporfina e Eylea não foi estudada, por este motivo o perfil de segurança não está estabelecido. **Efeitos indesejáveis:** Acuidade visual reduzida; Hemorragia conjuntival; Rasgadura do epitélio pigmentado da retina; Descolamento do epitélio pigmentado da retina; Degenerescência retiniana; Hemorragia do vítreo; dor ocular; Catarata; Catarata nuclear; Catarata subcapsular; Catarata cortical; Erosão da córnea; Abrasão da córnea; Aumento da pressão intraocular; Visão turva; Flocos vítreos; Edema da córnea; Descolamento do vítreo; Dor no local de injeção; Dor ocular; Sensação de corpo estranho nos olhos; Aumento da lacrimação; Edema palpebral; Hemorragia no local de injeção; Quezite puntiforme; Hipermetropia conjuntival; Hipermetropia ocular; Hipersensibilidade; Cegueira; Endoftalmite; Descolamento da retina; Rasgadura da retina; Iríte; Uveíte; Iridociclite; Opacidades do cristalino; Deficiência do epitélio da córnea; Irritação no local da injeção; Sensação anormal no olho; Irritação palpebral; Flare da câmara anterior; Cegueira; Catarata traumática; Vitrite; Hipópio; Acontecimentos tromboembólicos arteriais (enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou morte vascular (incluindo mortes de causa desconhecida)); Potencial imunogenicidade. **Número da AJ.M.:** Frasco para injetáveis: 5487376. **Data de revisão do texto:** dezembro 2015.

Medicamento sujeito a receita médica restrita. Para mais informações deverá contactar o titular de AIM.

braços idênticos com porções selecionadas de ambos os recetores, VEGFR1 e VEGFR2. Estes componentes foram escolhidos pela elevada afinidade para todas as isoformas do VEGF A e B e para o fator de crescimento placentário (PIGF). A afinidade de ligação do aflibercept ao VEGF é significativamente maior do que a do ranibizumab e bevacizumab. O tempo de semi-vida intravítrea do aflibercept é de 4.8 dias e está entre a do ranibizumab (3.2 dias) e a do bevacizumab (5.6 dias). O aflibercept apresenta uma semivida sistêmica de 5 a 6 dias após administração endovenosa.

No RCM europeu do aflibercept, é recomendada a injeção intravítrea de 2.0mg de aflibercept, num esquema de três injeções mensais consecutivas, seguidas de uma injeção a cada 8 semanas, não sendo necessária a monitorização entre tratamentos. No final dos primeiros 12 meses de tratamento, os intervalos podem ser alargados em função de critérios anatómicos e funcionais, segundo um protocolo T&E. O acréscimo ideal ao intervalo de tratamento ainda não está definido. Mediante evidência anatómica e/ou funcional de agravamento da doença, o intervalo entre tratamentos deve ser encurtado.

O planeamento das consultas de monitorização deve ser estabelecido pelo médico e pode ser mais frequente do que o período entre tratamentos.

Os resultados de alguns estudos recentemente publicados sugerem uma possível superioridade do aflibercept na resolução do fluido subretiniano e dos descolamentos do epitélio pigmentado da retina (EPR), sem que isto se traduza, no entanto, numa vantagem em termos de acuidade visual.^{13,57,58} Também na Vasculopatia Polipóide da Coroideia, a terapêutica com aflibercept apresenta resultados favoráveis, proporcionando uma elevada taxa de regressão das lesões polipóides, nomeadamente em monoterapia.⁵⁹⁻⁶¹ No futuro, seria importante conhecer o resultado de estudos aleatorizados a comparar a eficácia do aflibercept e outros anti-VEGFs na PCV, no sentido de orientar as decisões terapêuticas.

Estudos VIEW 1 e VIEW 2

O VIEW-1 é um estudo de não inferioridade, fase III, realizado na América do Norte com 1217 doentes aleatorizados em 4 braços: 0.5 mg de aflibercept mensal (A0.5q4), 2 mg de aflibercept (A2q4) mensal, 2 mg

aflibercept a cada 2 meses (A2q8) após uma dose de carga de 3 injeções mensais e 0.5 mg ranibizumab mensal (R0.5q4). No segundo ano do estudo, todos os participantes foram tratados num braço único, num regime *capped PRN*.⁶²

O estudo VIEW-2 incluiu 1240 doentes da Europa, América Latina, Ásia e Austrália e o seu desenho e resultados foram semelhantes aos do VIEW-1.

No estudo VIEW 1, a dose de 2 mg de aflibercept mensal proporcionou um ganho médio de acuidade visual significativamente maior que o ranibizumab mensal (diferença de 3 letras) da linha de base até à semana 52. No entanto, as diferenças no ganho médio de acuidade visual entre os 4 grupos de tratamento na análise integrada dos estudos VIEW 1 e 2 não foram estatisticamente significativas no final das semanas 52 e 96.

A diferença em termos de redução da espessura central da retina também não se revelou clínica ou estatisticamente significativa entre os grupos de aflibercept e ranibizumab, nos resultados integrados dos 2 estudos, no final do primeiro ano.

No final dos 2 anos, os estudos VIEW demonstraram a não inferioridade do aflibercept bimensal em termos visuais e anatómicos e um bom perfil de segurança; os diferentes esquemas terapêuticos de aflibercept foram equivalentes ao ranibizumab mensal, no que diz respeito ao ganho de acuidade visual, redução da espessura retiniana e dimensão da neovascularização coroideia, tendo-se constatado uma discreta deterioração dos ganhos funcionais e anatómicos no segundo ano de tratamento, o que aliás também sucedeu no estudo CATT, com a transição para esquemas de tratamento flexíveis, reativos. Durante o segundo ano, a quantidade de doentes sem fluido no OCT diminuiu em todos os grupos de aflibercept e ranibizumab, mas uma proporção maior de doentes tratados com aflibercept manteve-se sem fluido (49.8% vs 45.5%). A diferença no número médio de injeções durante o segundo ano, no regime de “capped” *PRN*, foi de 1 injeção adicional no grupo de ranibizumab. Ao fim de 2 anos, o grupo A2q8 fez em média menos 5 injeções comparativamente ao ranibizumab mensal. No final do segundo ano de seguimento, não foram encontradas diferenças no risco de eventos adversos sistémicos graves

entre os grupos tratados com aflibercept e ranibizumab e o risco de eventos adversos oculares graves foi maior no braço do ranibizumab.⁶²

Análises *post hoc* dos estudos VIEW sugerem que, ao longo de 2 anos, um regime fixo (2q8) pode ser mais previsível em termos anatômicos e funcionais, impedindo a deterioração dos ganhos obtidos no primeiro ano de tratamento, sem um acréscimo significativo do número médio de tratamentos por ano (4.2 vs 5.0). Noutra subanálise, é referido que os doentes com maior atividade da doença podem precisar de menos injeções se tratados com aflibercept, o que sugere uma eficácia morfológica superior desta molécula, nomeadamente na redução do fluido subretiniano, do fluido intrarretiniano e dos descolamentos do EPR. Doentes com marcadores de mau prognóstico, como os espaços císticos intrarretinianos na *baseline* ou após a *loading* dose, podem beneficiar do regime mensal para evitar as flutuações bimensais observadas no regime 2q8 em termos de espessura retiniana e de acuidade visual.^{2,59,63,64}

Estudo CLEAR-IT 2

Outro ensaio clínico (CLEAR-IT 2), multicêntrico, aleatorizado e duplamente cego, de fase II, avalia os resultados anatômicos e visuais, a frequência das injeções e a segurança do VEGF-Trap na DMI neovascular. Apesar de incluir um número reduzido de doentes, os resultados funcionais e anatômicos, após a administração do aflibercept em regime flexível *PRN*, foram bons, sobretudo após uma dose de carga inicial.⁶⁵

TERAPÊUTICA COMBINADA: TFD E ANTI-VEGF

A combinação dos antiangiogénicos com a TFD na DMI exsudativa foi avaliada nos estudos MONTBLANC e DENALI. No estudo MONTBLANC, a terapêutica combinada mostrou ser não inferior ao ranibizumab em monoterapia em termos de ganho médio de acuidade visual aos 12 meses (2.5 vs 4.4 letras). No entanto, no grupo submetido a terapêutica combinada, não houve redução do número de injeções intravítreas necessárias ao longo dos 12 meses.²⁶

No estudo DENALI, foi comparada a eficácia da monoterapia com ranibizumab *versus* a combinação do ranibizumab com a TFD de fluência normal ou de fluência

reduzida. A combinação de tratamentos mostrou-se não inferior à monoterapia com ranibizumab em regime mensal fixo, mas o ganho médio de acuidade visual no final do estudo foi superior para o ranibizumab em monoterapia (8.1 letras vs 5.3 e 4.4 letras para a combinação com TFD standard e fluência reduzida, respetivamente). Tendo em conta estes resultados, a terapêutica combinada é recomendada apenas em situações pontuais no tratamento da DMI exsudativa.²⁵

Na literatura, encontram-se vários trabalhos, de dimensão e desenhos distintos, sobre a eficácia do bevacizumab na Vasculopatia Polipóide da Coroideia.⁶⁰⁻⁶⁴ Mais recentemente foram conhecidos os resultados de estudos aleatorizados multicêntricos que pretendem avaliar a eficácia e segurança do ranibizumab e do aflibercept combinados com a TFD, na PCV.^{20,21,71,72}

No estudo EVEREST I, a terapêutica combinada (ranibizumab+TFD) permitiu uma taxa mais alta de encerramento dos pólipos comparativamente ao ranibizumab em monoterapia (77.8% vs 28.6%). Apesar do desenho do estudo não prever a avaliação da variação de acuidade visual, o grupo da terapêutica combinada obteve os maiores ganhos de visão (10.9 letras).²⁰

O estudo EVEREST II veio demonstrar uma vantagem da combinação da TFD com o ranibizumab em termos de ganho médio de acuidade visual, encerramento dos pólipos e redução do número de injeções necessárias no primeiro ano do estudo.²¹

No estudo PLANET, foi avaliado o efeito da terapêutica combinada do aflibercept com a TFD diferida (de resgate). Todos os doentes foram tratados com uma dose de carga de 3 injeções consecutivas mensais de aflibercept, seguidas de tratamentos intravítreos bimensais. A grande maioria dos doentes não preencheu os critérios para TFD de resgate após a dose de carga de aflibercept (87.9% na monoterapia e 85.7% no braço do tratamento combinado) e menos de 15% dos participantes do braço de tratamento combinado acabaram por receber a TFD. O ganho médio de acuidade visual (10.7 vs 10.9 letras) e a taxa de regressão das lesões polipóides (38.9% vs 44.8%) foram semelhantes nos 2 braços do estudo, respetivamente a monoterapia com aflibercept e o tratamento combinado. Ao fim de 1 ano, cerca de 80% dos

participantes não apresentavam pólipos ativos. Nos doentes submetidos a TFD de resgate o resultado funcional foi pior. O estudo PLANET sugeriu a ausência de benefício adicional no que se refere à combinação da TFD de resgate com o aflibercept intravítreo em regime fixo bimensal.⁷²

Aguardam-se, com expectativa, os resultados do estudo ATLANTIC que é um estudo aleatorizado, controlado, multicêntrico, de fase IV, desenvolvido em Portugal e Espanha, que pretende comparar a eficácia e segurança do aflibercept em monoterapia *versus* aflibercept combinado com TFD, num regime *T&E*.⁷³

Na RAP, a evidência da eficácia da terapêutica combinada provém de estudos pequenos, geralmente séries de casos, que sugerem bons resultados em termos anatómicos e funcionais. No entanto, são necessários outros estudos de maior dimensão. Ainda que sem evidência proveniente de estudos controlados aleatorizados, os anti-VEGF em monoterapia são, atualmente, a terapêutica de primeira linha nas RAPs. Relativamente a eventuais diferenças entre os fármacos, um estudo recente demonstrou resultados semelhantes entre o ranibizumab e o aflibercept num regime 3+*PRN*, ainda que os olhos tratados com aflibercept tenham desenvolvido atrofia geográfica com mais frequência (65.3% extrafoveal). Apesar de, tal como na DMI exsudativa típica, o regime mensal poder trazer mais-valias a curto prazo, também na RAP o risco de desenvolver atrofia geográfica é significativo e por isso será importante no futuro definir a melhor estratégia terapêutica a longo prazo.⁷⁴⁻⁷⁹

TX COMBINADA: CORTICOSTEROIDE E ANTI-VEGF

Existe um componente de inflamação de baixo grau na DMI.⁸⁰ Quando se usam corticosteroides em conjunto com os anti-VEGF, uma ação sinérgica no componente inflamatório e na regulação da angiogénese pode, teoricamente, ser obtida.⁸¹ Foram propostos efeitos possíveis dos corticosteroides na estabilização das barreiras hematorretinianas, no aumento da densidade dos desmosomas das células endoteliais dos capilares, na diminuição do ICAM 1 (Intercellular Adhesion Molecule-1)⁸² e da ação do SDF-1 (Stromal-cell Derived Factor-1),⁸³ na inibição da fosfolipase A2 e na diminuição

da remodelação da matriz extracelular, com consequente diminuição da neovascularização e da produção do VEGF.⁸¹

No passado, a corticoterapia associada à TFD com verteporfina foi utilizada, mas não foi demonstrado benefício da terapêutica combinada relativamente à TFD em monoterapia. Mais recentemente existem na literatura alguns ensaios clínicos, com grau de evidência de nível III, que investigaram o efeito da utilização da terapêutica intravítrea combinada de anti-VEGF com corticosteroides.⁸⁴

No estudo LuceDex, investigou-se o papel do implante de dexametasona associada ao ranibizumab intravítreo no tratamento da DMI neovascular. Este estudo sugeriu um possível benefício da associação da dexametasona intravítrea ao ranibizumab, nomeadamente pela diminuição do tamanho da membrana neovascular coroideia.⁸⁵ Um outro estudo sugeriu que a terapia adjuvante com o implante de dexametasona (Ozurdex[®]) poderá permitir o alargamento do intervalo entre injeções de ranibizumab e reduzir o número de tratamentos necessários com ranibizumab.⁸⁶

Embora exista um racional para a utilização de corticosteroides na DMI exsudativa como terapia adjuvante dos anti-VEGF, são necessários mais estudos que permitam confirmar estes achados. Não existe pois evidência científica que permita recomendar a utilização destes fármacos na DMI ainda que apenas como terapêutica adjuvante. Não devemos ainda esquecer os seus efeitos adversos, nomeadamente o seu potencial cataratogénico e indutor de aumento da pressão intraocular.^{87,88}

SEGURANÇA

Os fármacos anti-VEGF têm sido utilizados no tratamento de diferentes doenças oculares por via intravítrea, em modo *on* e *off-label*, revelando um ótimo perfil de segurança. Há, no entanto, uma preocupação com a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos sistémicos e oculares, sobretudo dada a necessidade de tratamentos repetidos.

Após administração intravítrea, a exposição sistémica do ranibizumab é mínima e transitória, ao contrário do bevacizumab e, em menor grau, do aflibercept. Deste modo, o ranibizumab parece ter um efeito reduzido na supressão do VEGF sistémico, ao contrário do

bevacizumab, que condiciona uma redução significativa do VEGF circulante, com efeito cumulativo após injeções repetidas; alguns trabalhos mostram uma redução das concentrações do VEGF plasmático até 28 dias após injeção intravítrea, em doentes com DMI neovascular. O aflibercept é detetado em concentrações séricas intermédias entre o ranibizumab e o bevacizumab, após injeção intravítrea. No entanto, o aflibercept parece condicionar a maior redução do VEGF plasmático, possivelmente devido a maior afinidade do aflibercept para o VEGF.⁸⁹⁻⁹¹

A utilização na área de Oncologia, revelou que a inibição sistémica do VEGF está associada a uma série de efeitos laterais “de classe” entre os quais se destacam a hipertensão arterial, a proteinúria, os eventos tromboembólicos arteriais, hemorragias, perfuração gastrointestinal, entre outros.^{44,45} Apesar das doses utilizadas na Oftalmologia serem baixas (1/400 da dose sistémica), a elevada potência destes fármacos permite que, mesmo em concentrações sistémicas reduzidas, o VEGF circulante seja suprimido. No estudo CATT, ao fim de 1 e 2 anos, verificou-se uma maior incidência de eventos adversos graves, com significado estatístico, nos doentes tratados com bevacizumab, ainda que nem todos pareçam ser consequência da inibição do VEGF. Aos 2 anos, a mortalidade e a taxa de eventos arteriotrombóticos foram semelhantes nos braços do ranibizumab e bevacizumab, embora a proporção de participantes com 1 ou mais eventos adversos sistémicos graves tenha sido superior com o bevacizumab (39.9% vs 31.7%, p 0.009). É de facto questionável se este tipo de eventos adversos, em particular as perturbações gastrointestinais, são consequência de mecanismos induzidos pela inibição do VEGF sistémico ou se surgem devido a desequilíbrios nas características de base dos doentes, devido ao acaso ou a um risco aumentado previamente. No estudo IVAN, a redução do VEGF plasmático livre foi significativamente maior com o bevacizumab aos 12 e 24 meses, mas aparentemente não houve diferença na incidência de eventos adversos sistémicos graves (9.6%rbz vs 12.5%bvz; p= 0.25).^{42,43,92-96}

Um estudo retrospectivo efectuado em 146 942 beneficiários da Medicare com DMI exsudativa, numa análise secundária de cerca de 40 000 doentes sem tratamento prévio, encontrou maior risco de mortalidade e

AVC nos 21 815 doentes tratados com bevacizumab comparativamente aos 19 026 doentes tratados com ranibizumab.⁹²

Diferentes metanálises confirmam os resultados do estudo CATT e IVAN relativamente à ausência de diferenças significativas no perfil de segurança do bevacizumab e do ranibizumab, nomeadamente em termos de ocorrência de eventos arteriotrombóticos ou hemorragias não oculares.⁹⁷⁻¹⁰⁰

Uma metanálise dos estudos CATT, IVAN, GEFAL, MANTA e LUCAS confirmou uma incidência superior (aproximadamente o dobro), com significado estatístico, de eventos adversos do foro gastrointestinal nos doentes tratados com bevacizumab. A natureza destes eventos é variada (vómitos, dor abdominal, obstrução e perfuração intestinal) e a causa não está bem estabelecida.⁹⁵ Um outro trabalho recente refere um possível aumento do risco de morte em doentes diabéticos submetidos a anti-VEGF mensal ao longo de 2 anos, pelo que é sugerido que em situações particulares com história recente de AVC, EAM ou Diabetes, o risco do tratamento seja bem avaliado e ponderado.¹⁰⁰

Uma revisão da *Cochrane Database*, que incluiu 3365 participantes de estudos aleatorizados controlados, concluiu não existir evidência que fundamente a utilização do ranibizumab em detrimento do bevacizumab por questões de segurança. Se existir alguma diferença entre os dois fármacos, deverá ser pequena e poderá depender do risco individual de cada doente. Não foi demonstrada uma diferença na ocorrência de morte e eventos adversos sistémicos graves entre o ranibizumab e bevacizumab, à exceção de perturbações gastrointestinais.¹⁰¹

Os estudos de extensão como o SECURE e o HORIZON forneceram mais informação relativamente à segurança do tratamento. Foram registados eventos tromboembólicos (EAM, hemorragia cerebral, doença cerebrovascular isquémica, eventos arteriais trombóticos e embólicos) em 5.6% dos participantes no estudo SECURE e em 5.3% no HORIZON, valores que estão de acordo com os 4.4% e 5% do MARINA e do ANCHOR, respetivamente. A taxa de Endoftalmite foi de 0.9% no SECURE e 0.2% no HORIZON.^{45,48}

O programa LUMINOUS é um estudo que inclui 30000 participantes, prospectivo, observacional, multicêntrico, com duração de 5 anos, que teve início em 2011. Pretende avaliar a eficácia, segurança e os regimes de tratamento com ranibizumab na DMI neovascular, no Edema Macular Diabético, na Oclusão Venosa Retiniana e na Neovascularização Coroideia Miópica, num contexto da vida real. Aparentemente, entre os resultados já divulgados não surgiram novas questões relacionadas com a segurança do fármaco e parece existir uma relação entre a melhoria da acuidade visual e o número de injeções realizadas a cada doente.¹⁰²

Por fim, entre os efeitos oculares graves, a incidência de Endoftalmite reportada na literatura varia entre 0.02% e 0.3%, mas, considerando o risco cumulativo dos tratamentos repetidos ao longo do tempo, pode chegar a 1%. Um artigo de revisão publicado já em 2018 mostra um aumento do risco associado à antibioterapia tópica peri-injeção. A única medida que até ao momento se mostrou eficaz na prevenção da Endoftalmite infecciosa pós-operatória foi a desinfecção prévia com iodopovidona.^{103,104}

Estudos recentes relatam um risco acrescido de inflamação intraocular grave aguda, nos primeiros 5 dias após aflibercept intravítreo, cuja causa não foi definida. Especula-se, no entanto, acerca do papel da região Fc do aflibercept que poderá interagir com recetores retinianos, desencadeando uma resposta inflamatória em indivíduos suscetíveis. Este estudo consta de uma revisão de 400000 injeções de 80000 doentes da prática clínica, nos EUA.¹⁰⁴

Considerando ainda os efeitos oculares do tratamento intravítreo com fármacos anti-VEGF, o estímulo adicional, além da evolução natural da própria doença, para o desenvolvimento de atrofia geográfica a longo prazo é uma preocupação crescente. O estudo SEVEN-UP avaliou os resultados 7 anos após o início do tratamento com ranibizumab mensal em 65 participantes dos estudos MARINA, ANCHOR e HORIZON. Cerca de 1/3 dos doentes apresentaram uma acuidade visual inferior a 20/200 e 1/4 superior a 20/40. Verificou-se uma redução média de 8.6 letras desde o início do follow-up no MARINA e no ANCHOR, com 50% dos doentes estáveis e 1/3 a perder 15 ou mais letras. A análise em subgrupos permitiu concluir que os doentes submetidos a um maior número de injeções após o estudo HORIZON obtiveram o

maior ganho de acuidade visual. A autofluorescência permitiu detetar atrofia macular em 98% dos doentes (em 90% com envolvimento foveal), diretamente relacionada com um pior resultado funcional. O seguimento continuado no estudo Seven-up sugere a persistência de doença ativa ao longo do tempo.⁵⁶

Também os resultados do estudo CATT a 2 e 5 anos mostraram o desenvolvimento de atrofia geográfica em 20 e 41% dos participantes, respetivamente, parecendo existir uma relação significativa com o ranibizumab e o regime mensal (já o estudo IVAN não confirma esta relação entre ranibizumab e atrofia).^{41,55}

O risco de perda visual mantém-se ao longo do tempo com necessidade de continuar o tratamento anti-VEGF numa proporção substancial de doentes por um período de tempo indeterminado. Aguardam-se os resultados de um estudo que pretende comparar o desenvolvimento de atrofia geográfica com o aflibercept e o ranibizumab em regime T&E ao longo de 24 meses.

REGIMES TERAPÊUTICOS

A estratégia ideal de tratamento é uma preocupação de qualquer Oftalmologista que acompanha um doente com DMI exsudativa. A ausência ou o atraso do tratamento pode ter consequências graves, irreversíveis, em termos de prognóstico visual. Além disso, a gestão da sobrecarga de consultas e exames de monitorização, dos custos e riscos inerentes a cada tratamento e por fim das exigências de natureza socioeconómica sobre o próprio doente, acabam, de alguma forma, por influenciar os regimes de tratamento a instituir.

Por outro lado, têm sido publicados vários estudos que alertam para as diferenças nos resultados anatómicos e funcionais dos doentes tratados em ensaios clínicos aleatorizados, controlados, comparativamente aos obtidos na prática clínica da vida real.

O regime fixo mensal, preconizado pelo MARINA e ANCHOR, é considerado por muitos autores o *gold-standard*, isto é, o regime que consegue obter melhores resultados funcionais.^{29,30} Os resultados do estudo PIER mostraram que, se para alguns doentes, o regime fixo trimestral foi equivalente ao regime fixo mensal, na

maioria dos participantes isso não aconteceu e o tratamento fixo trimestral foi inferior.^{34,35} Estes achados levaram à necessidade de individualizar o regime terapêutico através de uma monitorização periódica: *pro re nata* (PRN).

Neste sentido e no sentido de aliviar a sobrecarga para os sistemas de saúde e para o doente, foram testadas estratégias de tratamento mais flexíveis com o PRN (regime reativo) e o T&E (regime proativo).

O estudo CATT mostrou que o ranibizumab e o bevacizumab em regime 1+PRN não conseguiram ganhos de acuidade visual tão elevados como o regime fixo mensal, embora a diferença não fosse estatisticamente significativa. No segundo ano, a mudança de regime fixo mensal para PRN levou a uma perda de ganho visual estatisticamente significativa.^{40,41,105} Os estudos de extensão como o HORIZON e o SEVEN-UP permitiram concluir uma tendência para subtratar os doentes ao longo do seguimento.

O estudo HORIZON também mostrou uma quebra do ganho funcional, reflexo da alteração do regime fixo mensal para PRN.^{45,56}

No contexto de *vida real*, vários trabalhos publicados, como os estudos LUMIERE, AURA e REVIEW, mostraram uma clara deterioração de ganho visual ao longo do tempo, devido ao incumprimento do regime PRN rigoroso (e do princípio “tolerância zero”), que tem por base uma monitorização mensal e tratamento na presença de sinais de atividade. Deste modo, o regime terapêutico PRN, apesar de permitir a redução do número de tratamentos, não minimiza o número de consultas de monitorização e pode, em particular quando aplicado no contexto de vida real, comprometer significativamente o prognóstico visual dos doentes.¹⁰⁶⁻¹⁰⁹

Freund e, posteriormente, Spaide propuseram injetar aquando da visita de monitorização, independentemente da atividade da doença, alargando sucessivamente os intervalos entre visitas. Lançaram então a base do regime *Treat and Extend* (T&E) que permite reduzir o número de consultas, ainda que à custa de um número superior de injeções quando comparado com o PRN. Os regimes T&E têm vindo a ganhar popularidade e são atualmente a

abordagem terapêutica preferida na DMI exsudativa para muitos especialistas de retina. Os protocolos T&E podem ter algumas variações, mas é geralmente proposto que se façam tratamentos mensais até à máxima acuidade visual e ausência de sinais de doença ativa, no OCT e na fundoscopia. A partir daí o intervalo de observação e tratamento será alargado 2 semanas (a extensão pode variar entre 1 a 4 semanas) até um intervalo máximo de 12 semanas.^{33,110-117}

Estudos recentes que comparam os protocolos PRN e T&E mostram, com este último, uma redução no impacto económico dos tratamentos intravítreos com anti-VEGF, além de um melhor resultado funcional; a eficácia do T&E é comparável à do regime mensal, com um menor número de injeções. A transição de um regime PRN para T&E pode ser benéfica em termos de ganho funcional.^{33,102,120,121}

Os estudos LUCAS, TREX-AMD e, mais recentemente, o estudo TREND comprovaram a não inferioridade do ranibizumab em regime T&E quando comparado com o regime fixo mensal. No protocolo LUCAS, o bevacizumab e ranibizumab em regime T&E foram equivalentes em termos de efeito na acuidade visual e espessura retiniana central ao fim de 1 ano e o ganho de acuidade visual foi comparável ao dos regimes mensais no estudo CATT.^{38,39,110}

O estudo TREND, publicado em 2018, comparou o ranibizumab 0.5mg em regime T&E versus regime mensal e demonstrou a não inferioridade do T&E em termos de ganho médio de acuidade visual (6.2 vs 8.1letras) e redução da espessura central da retina, com um menor número de tratamentos (8.7 vs 11.1) e visitas (8.9 vs 11.2).³⁹

DeCroos et al demonstrou recentemente, num estudo prospetivo com o aflibercept T&E, um número médio de injeções de 8.0 e 6.5, no 1º e 2º ano de tratamento, respetivamente, e um ganho médio de acuidade visual 11.5 e 7.5 letras. Mais de 1/3 dos doentes atingiram um intervalo de 12 semanas entre tratamentos, no primeiro e segundo ano do estudo.¹¹⁶

Os resultados do 1º ano do estudo ALTAIR (aleatorizado controlado, fase IV) demonstraram uma

eficácia comparável de dois protocolos distintos do aflibercept em regime T&E, um deles com o intervalo de alargamento mais habitual de 2 semanas e o outro de 4 semanas.¹²²

Em conclusão, o regime T&E permite ganhos funcionais superiores ao *PRN* e equivalentes ao regime fixo mensal (ranibizumab) ou 3+2q8 (aflibercept) com menor número de tratamentos e visitas. De notar, no entanto, que existe alguma variabilidade nos protocolos, nomeadamente no que se refere aos intervalos de tratamento.

Nas recomendações publicadas no ano de 2017 para a utilização do aflibercept na DMI exsudativa, no Reino Unido, foi sugerido um regime T&E após o primeiro ano de tratamento 3+2q8, na presença de estabilidade da acuidade visual e dos critérios tomográficos, com extensões progressivas de 1 a 2 semanas dos intervalos de tratamento, até um intervalo máximo *fluid-free* de 12 semanas. Depois de 3 injeções nesse intervalo sem fluído, pode tentar-se alargar os intervalos ou parar os tratamentos, caso as 12 semanas já tenham sido atingidas.¹²³

Nos diferentes trabalhos publicados que envolvem regimes T&E, é recomendado suspender o tratamento ao fim de 3 injeções espaçadas de 12 semanas, quando na avaliação 12 semanas após a última dessas 3 injeções, o doente se mantém sem fluído.

Em conclusão, entre os regimes flexíveis reativo e proativo existem algumas diferenças importantes. O T&E permite definir um plano previsível dos tratamentos que assegura bons resultados visuais a longo prazo, comparável aos regimes fixos mensal ou bimensal, após a dose de carga. No *PRN*, os tratamentos são mais imprevisíveis e os resultados visuais estão muito dependentes de avaliações mensais consecutivas e de critérios de monitorização e retratamento rigorosos.¹¹⁴

Todos os trabalhos acima referidos, visam encontrar o regime ideal capaz de dar uma resposta eficaz ao elevado número de doentes que necessitam de tratamento, com uma boa gestão dos encargos socio-económicos e dos recursos técnicos e humanos. No entanto, e considerando que estamos a tratar doentes com características

particulares e distintas, é recomendável a procura do intervalo máximo *fluid-free* para cada doente, de forma a definir um esquema terapêutico individualizado, sempre que possível.

DOSE DE CARGA

A administração de uma dose de carga de 3 injeções consecutivas mensais no início do tratamento da DMI exsudativa é habitual e existem vários estudos que comparam os regimes terapêuticos, em particular o *PRN*, com ou sem dose de carga de 3 injeções mensais. Os resultados dos estudos MARINA E ANCHOR e de outros estudos mais recentes (IVAN, VIEW 1 e 2), nomeadamente com regimes flexíveis reativos ou proativos, justificam esta tendência, demonstrando que o maior ganho de acuidade visual é obtido no final das primeiras três injeções mensais, com estabilização no período subsequente. No entanto, esta perceção não é consensual e no desenho do estudo CATT, por exemplo, a dose de carga não foi contemplada, facto que não pareceu explicar as diferenças visuais entre os grupos, observadas aos 12 e aos 24 meses.^{29,30,46,62} De notar, no entanto, que os critérios de retratamento utilizados no estudo CATT foram muito rigorosos (“tolerância zero”) e condicionaram um limiar baixo para o retratamento, indicado mediante qualquer sinal de atividade da doença, sem um valor *cut-off* definido de espessura retiniana no OCT. Seria aliás interessante, conhecer a percentagem de olhos que acabaram por fazer 3 injeções mensais iniciais consecutivas, nos grupos *PRN* do estudo CATT.

SWITCH TERAPÊUTICO

Apesar de limitativo, é habitual considerar-se um “não respondedor” aquele doente que mantém sinais de atividade exsudativa, mesmo quando tratado com três injeções consecutivas mensais em 3 meses ou pelo menos quatro injeções mensais em 6 meses. É fundamental, no entanto, fazer a distinção entre um “não respondedor” e um doente com tempo inadequado de retratamento, isto é, um “respondedor”, mas com uma recorrência precoce, que antecede o retratamento. Um outro aspeto importante, perante um possível “não respondedor”, será a exclusão de diagnósticos alternativos, como a Distrofia Pseudoviteliforme do Adulto, a Coriorretinopatia Central Serosa crónica ou subtipos particulares de DMI (por

exemplo, a Proliferação Angiomatosa da Retina ou a Vasculopatia Coroideia Polipóide) que podem responder de modo insuficiente aos anti-VEGFs.

Estão identificadas algumas causas para a ausência de resposta à terapêutica nos casos de DMI exsudativa, sendo as mais relevantes a tolerância e a taquifilaxia, explicadas por mecanismos moleculares. *Levezuel et al* detetaram a presença de anticorpos anti-ranibizumab em aproximadamente 15% de doentes e verificaram que quanto maior o número de injeções, maior o grau de imunização.¹²⁴

Existem várias publicações que sugerem diferentes estratégias para contornar a ausência de resposta ao tratamento com um determinado fármaco anti-VEGF. Entre elas destacam-se o aumento da frequência de tratamento (encurtamento dos intervalos entre cada injeção), aumento da dose de anti-VEGF, combinação com outra modalidade de tratamento, como a TFD, e, mais frequentemente, troca ou *switch* de anti-VEGF. Esta última opção acaba por ser a mais comum e há um número maior de trabalhos sobre o *switch* de bevacizumab ou ranibizumab para aflibercept.

Numa meta-análise publicada em 2017 de 28 estudos previamente selecionados de um total de 82 publicações, *Spooner et al* concluíram que o *switch* terapêutico permitiu uma melhoria anatômica significativa, com redução da espessura retiniana central e da altura dos descolamentos do epitélio pigmentado da retina, sem no entanto haver tradução em termos de ganho funcional. Para os autores, a cronicidade, à qual se associam alterações estruturais irreversíveis da retina (como fibrose e atrofia) e um número elevado de injeções previamente ao *switch*, limita o ganho funcional. O benefício funcional é, portanto, proporcional à acuidade visual no momento do *switch*. Por outro lado, um outro aspeto importante será a otimização terapêutica após o *switch*, já que a natureza mais agressiva da DMI exsudativa dos doentes que não respondem, ou que respondem apenas parcialmente, exige uma individualização e ajuste do esquema terapêutico no momento do *switch*. Muito autores preconizam a realização de nova dose de carga de 3 injeções mensais, seguida de *PRN*, T&E ou, na incapacidade de monitorização adequada, de regime fixo.¹²⁵⁻¹²⁸

HIPERDOSE

No que se refere ao aumento da dose do fármaco utilizada a cada tratamento, existem diferentes trabalhos publicados, alguns com resultados contraditórios. O estudo HARBOR, por exemplo, mostra a ausência de benefício funcional com uma dose de ranibizumab 4 vezes superior à habitual, em doentes *naive* com DMI exsudativa, reforçando a máxima eficácia do ranibizumab 0.5mg em regime mensal. A dose de 2mg de ranibizumab não apresentou riscos significativamente acrescidos, em termos de efeitos adversos, relativamente à dose de 0.5mg.⁴⁶

O estudo LAST, por outro lado, mostra vantagens da hiperdose no tratamento de doentes com fluido intra ou subretiniano, persistente ou recorrente, tratados previamente com injeções mensais de anti-VEGF na dose convencional.¹²⁹ O estudo SAVE mostrou que uma dose de 2.0mg de ranibizumab pode trazer vantagens nos casos mais agressivos e refratários de DMI.¹³⁰ Num regime *PRN* foram necessárias injeções em quase todas as visitas ao longo do estudo e, apesar da melhoria funcional e anatômica em comparação com os esquemas prévios de tratamento, constatou-se a presença de fluido na maioria dos doentes (70%) no final do seguimento. Por fim, o estudo TURF, revelou que o aflibercept 2.0mg conseguiu manter o benefício funcional obtido com a hiperdose de ranibizumab em participantes do estudo SAVE com DMI recalcitrante, na maioria dos casos num regime mensal.^{131,132}

3. ABORDAGEM DA NEOVASCULARIZAÇÃO COROIDEIA SUBCLÍNICA OU QUIESCENTE

A NVC subclínica ou quiescente caracteriza-se pela identificação de um plexo neovascular coroideu na angiografia e/ou OCTA, sem evidência de sinais de exsudação ativa intra e/ou subretiniana. Está, contudo, associada a um risco significativamente aumentado de exsudação intra e subretiniana ao longo do tempo. Até ao momento não há, no entanto, evidência científica suficiente para recomendar o tratamento dos casos de NVC subclínica com fármacos anti-VEGF.¹³³ É aconselhável uma vigilância apertada, não apenas com o exame oftalmológico complementado pelos achados do SD OCT, mas também com o estudo angiográfico (com fluoresceína e verde de indocianina), a realizar sempre que necessário, e, mais recentemente, o OCTA, exame que poderá trazer uma mais valia na deteção precoce e seguimento das NVC quiescentes.¹³³⁻¹³⁷

4. RESULTADOS DOS ESTUDOS DE EXTENSÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS

A DMI é uma doença crónica progressiva que exige avaliação e tratamento para o resto da vida. Vários ensaios clínicos foram prolongados no sentido de avaliar a necessidade e frequência dos tratamentos após os 2 anos iniciais, assim como a eficácia, a segurança e a tolerância dos vários fármacos.

Estes estudos demonstraram que os regimes PRN podem ser tão eficazes como os regimes mensais, desde que existam critérios de retratamento objetivos e rigorosos (ex. acuidade visual, espessura retiniana e outros critérios tomográficos) e o seguimento a longo prazo seja intensivo. Se os retratamentos forem pouco frequentes, os ganhos visuais alcançados podem perder-se ao longo do seguimento da doença.

Estudo HORIZON

Este estudo *open-label* de 2 anos incluiu os doentes com DMI que completaram 24 meses de tratamento com ranibizumab mensal nos estudos MARINA, ANCHOR e FOCUS e que o investigador considerou existir benefício

na continuidade do tratamento com ranibizumab para além dos 2 anos iniciais. Os doentes elegíveis passaram a receber injeções de 0.5 mg de ranibizumab em intervalos ≥ 30 dias (≤ 12 injeções/ano). O retratamento era decidido pelo investigador, não tendo sido estabelecidos critérios de retratamento. Inicialmente, as visitas de seguimento eram de 6/6 meses mas, após a publicação dos resultados do estudo MARINA, as visitas passaram a ser de 3/3 meses (embora o investigador tivesse liberdade para avaliar o doente fora das visitas protocoladas).⁴⁵

O objetivo primário do HORIZON consistiu em obter informação a longo prazo sobre a segurança ocular e sistémica do tratamento intravítreo com ranibizumab. A taxa de efeitos adversos oculares foi baixa e semelhante à encontrada nos estudos prévios. O efeito adverso ocular mais frequente foi a progressão da DMI e a perda do ganho visual máximo alcançado com o tratamento mensal prévio, após o *switch* para o regime PRN determinado pelo investigador.

A diminuição da acuidade visual durante este estudo (-7 letras para 70 letras ou 20/80) pode dever-se ao menor número de retratamentos (em média 4 injeções/2 anos), menor frequência de visitas de seguimento e falta de critérios de retratamento rigorosos e objetivos (ex. OCT). O regime PRN instituído neste estudo pareceu beneficiar os doentes com pior acuidade visual, que receberam mais injeções e foram avaliados mais frequentemente durante o período do estudo, em detrimento dos doentes com melhor acuidade visual, que receberam menor número de injeções e menos visitas de seguimento.

As decisões de retratamento durante o primeiro ano do estudo HORIZON foram realizadas sem os resultados dos estudos MARINA e ANCHOR serem conhecidos, ou seja, os critérios de retratamento subjetivos dos investigadores não se basearam na evidência do benefício do tratamento mensal para a melhoria da acuidade visual. A acuidade visual média no final do estudo HORIZON era semelhante à acuidade visual *baseline* no estudo inicial (MARINA, ANCHOR E FOCUS), ou seja, a acuidade visual foi preservada durante os 4 anos de estudo.

Em conclusão, o estudo HORIZON estabeleceu que as injeções intravítreas de ranibizumab são bem toleradas durante 4 anos pelos doentes com DMI neovascular, com

poucos efeitos adversos sistêmicos e oculares e com manutenção da acuidade visual.⁴⁵

Estudo SEVEN-UP

Este estudo multicêntrico transversal aos 7-8 anos de seguimento dos doentes inicialmente tratados com ranibizumab nos estudos MARINA, ANCHOR e que continuaram o tratamento com ranibizumab no estudo HORIZON. Não foram excluídos os doentes tratados, após o HORIZON, com outros fármacos e todos os regimes de tratamento foram incluídos. Não foram incluídos os participantes do estudo FOCUS porque todos foram tratados com terapia fotodinâmica, não havendo nenhum grupo de ranibizumab em monoterapia.⁵⁶

O objetivo primário do estudo SEVEN-UP foi avaliar os resultados a longo-prazo em termos de acuidade visual ($\geq 20/70$) e o objetivo secundário foi quantificar a percentagem de doentes com boa acuidade visual ($\geq 20/40$) e baixa acuidade visual ($\leq 20/100$) e estadiar a DMI (doença quiescente, atrofia macular central), 7 a 8 anos após o início do tratamento intensivo com ranibizumab. Para além disso, pretendia-se avaliar o risco de perda de visão entre os 4 e os 8 anos, após o final do estudo HORIZON.

O estudo revelou que, mesmo tardiamente, o risco de perda de visão e a atividade da doença mantêm-se, bem como, a necessidade de realizar injeções de anti-VEGF numa quantidade substancial de doentes.

No 7º ano após o início do tratamento intensivo com ranibizumab, cerca de $\frac{1}{3}$ dos doentes tinham acuidade visual $\geq 20/70$, quase $\frac{1}{4}$ tinham acuidade visual $\geq 20/40$ e $\frac{1}{3}$ tinham baixa acuidade visual ($\leq 20/200$). Cerca de $\frac{1}{2}$ dos olhos adelfos também tinham DMI exsudativa e cerca de 6% dos participantes eram legalmente cegos (com acuidade visual $\leq 20/200$ em ambos os olhos). Comparativamente à acuidade visual *baseline* no início do estudo MARINA E ANCHOR, aproximadamente $\frac{1}{2}$ dos doentes apresentava visão estável ou melhorada (≥ 0 letras de ganho) mas, no geral, verificou-se uma diminuição média de 8.2 letras, durante os 7-8 anos de seguimento. Em média 3.4 anos após o final do estudo HORIZON, cerca de $\frac{1}{3}$ dos olhos mantinham-se estáveis ou melhoraram a acuidade visual (≥ 0 letras de ganho), mas aproximadamente $\frac{1}{2}$ perderam ≥ 5 letras.

A presença de líquido intra ou subretiniano no OCT em cerca de $\frac{2}{3}$ dos doentes e o facto de quase $\frac{1}{2}$ dos olhos em estudo ter recebido uma injeção de anti-VEGF nos 6 meses anteriores demonstraram que a monitorização clínica e o tratamento devem ser mantidos durante muitos anos, possivelmente até ao final da vida. A ausência de lesões fibróticas em cerca de 40% dos olhos sugere uma possível modificação da evolução natural da DMI exsudativa pelo tratamento anti-VEGF. No final do seguimento, cerca de $\frac{1}{3}$ dos olhos apresentavam uma cicatriz fibrótica, $\frac{1}{2}$ NVC ativa e todos os olhos desenvolveram atrofia macular. A atrofia macular parece estar diretamente relacionada com a baixa acuidade visual.

A análise retrospectiva do tratamento, durante o intervalo entre o final do estudo HORIZON e a avaliação no estudo SEVEN-UP, revelou uma média de 1.6 injeções/olho/ano de anti-VEGF. Esta baixa frequência de retratamento pode ter contribuído para a diminuição da acuidade visual. Pacientes com mais tratamentos (≥ 11 injeções) após o HORIZON tiveram um ganho maior (média 3.9 letras).⁵⁶

Estudo SECURE

Estudo *open-label*, multicêntrico, prospetivo, de extensão de 2 anos que incluiu os doentes com NVC subfoveal previamente tratados com ranibizumab, durante 12 meses, nos estudos EXCITE e SUSTAIN.⁴⁸

Os doentes receberam injeções intravítreas de 0.5 mg de ranibizumab a intervalos superiores ou iguais a 30 dias durante 24 meses. O critério de retratamento, neste estudo, foi a diminuição da acuidade visual de 5 ou mais letras (regime flexível baseado na acuidade visual).

O objetivo primário do estudo consistiu em avaliar a segurança do ranibizumab no tratamento da DMI neovascular. Como objetivos secundários destaca-se a avaliação da variação da acuidade visual aos 6, 12, 18 e 24 meses e o número de injeções de ranibizumab no período de duração do estudo.

Os resultados demonstraram que o ranibizumab administrado durante 3 anos (2 da extensão do estudo e 1 ano do estudo inicial) associa-se a uma baixa incidência de efeitos adversos sistêmicos e oculares. Os efeitos adversos mais frequentes foram a hemorragia retiniana

(12.8%), catarata (11.5%) e aumento da pressão intraocular (6.4%). Os efeitos adversos sistêmicos surgiram em 5.6% dos doentes deste estudo.

A acuidade visual média, no estudo SECURE, diminuiu ao longo dos 2 anos cerca de 4 letras relativamente à *baseline*, o que representa um aumento global de 4 letras comparativamente à acuidade visual inicial dos estudos EXCITE e SUSTAIN. O número médio de injeções foi de 6.1 em 2 anos (média 3.4 no 1º ano e 2.8 no 2º ano). Quanto ao número de visitas, 41.9% dos doentes fizeram 7 ou mais visitas sem administração do fármaco.

Neste estudo, o sub-tratamento poderá ser o reflexo do critério de retratamento utilizado, baseado na acuidade visual e que se revela subjetivo, não apenas no que diz respeito à avaliação do doente mas também à decisão do investigador. Este facto pode justificar que o ganho funcional obtido nos estudos prévios não tenha sido mantido na extensão do estudo.⁴⁸

Estudo CATT: follow-up de 5 anos

Neste estudo, foram incluídos 70.8% dos doentes sobreviventes que participaram no estudo *Comparison of AMD Treatments Trials* (CATT), com seguimento médio de 5.5 anos após o início do tratamento com ranibizumab ou bevacizumab. Não foram excluídos os doentes que fizeram *switch*, após o CATT, e todos os regimes de tratamento foram incluídos.⁵⁵

A acuidade visual média diminuiu 3 letras em relação à *baseline* e 11 letras (para 59 letras ou 20/63) comparativamente à acuidade visual no final dos 2 anos do estudo CATT. Cerca de 50% dos doentes apresentaram acuidade visual maior ou igual a 20/40, 10% de 20/20 e apenas 20% \leq 20/200.

A avaliação dos doentes revelou alterações morfológicas que podem justificar a diminuição da acuidade visual, em particular, o aumento do tamanho das lesões neovasculares, a formação de cicatriz ou atrofia e a persistência de fluído no OCT. Em cerca de 50% dos doentes verificou-se aumento das lesões neovasculares num período médio de 3.5 anos. A percentagem de doentes com retina mais fina ($<120 \mu\text{m}$) aumentou de 22% aos 2 anos, no estudo CATT, para 36% aos 5 anos, no estudo

CATT *Follow-up*. Relativamente à atrofia geográfica, foi reportado que 20% dos doentes desenvolveram esta complicação, aos 2 anos, mas aos 5 anos a proporção foi de 41%. Estes achados revelam que, no seguimento destes doentes, é necessário prevenir ou minimizar o aparecimento da atrofia geográfica e a expansão das lesões neovasculares. No que diz respeito à persistência de fluído, cerca de 70% dos olhos apresentavam fluído intra ou subretiniano e sub-EPR.

Os bons resultados encontrados podem explicar-se pelo facto de 71% da população do estudo CATT *Follow-up* ser constituída por doentes 2 anos mais jovens que o grupo de doentes não recrutados, com acuidade visual melhor na *baseline* (3 letras) e ter recebido, durante a extensão de seguimento, uma média de 15.4 injeções (4-5 injeções/ano) de anti-VEGF, assim como visitas de seguimento frequentes.

Em termos de segurança, entre o final do estudo CATT e a visita do estudo CATT *Follow-up*, verificou-se que os eventos arteriotrombóticos foram mais frequentes em doentes previamente tratados com ranibizumab do que nos previamente tratados com bevacizumab (7.6% vs 4.5%, $p=0.04$). Contudo, como nos 2 primeiros anos, em que os tratamentos eram administrados mais regularmente, não se verificou uma diferença significativa nos efeitos adversos (4.7% vs 5.0%, $p=0.62$), este aumento de eventos arteriotrombóticos não foi considerado significativo.⁵⁵

Estudo VIEW 1 EXTENSION

Estudo multicêntrico *open-label* de extensão de 2 anos, após o estudo VIEW 1, que avalia a segurança e a tolerância a longo prazo do tratamento intravítreo com aflibercept na DMI exsudativa. Foram recrutados, para o estudo de extensão, os doentes do estudo VIEW entre as semanas 52 e 96, em que a última injeção de aflibercept tivesse ocorrido até 12 semanas (+7 dias) da *baseline* do estudo de extensão, na presença de critérios, segundo o investigador, para continuação do tratamento.¹³⁸

Todos os doentes receberam injeções de 2mg de aflibercept a cada 3 meses. Mais tarde, este esquema foi modificado, nos doentes americanos, para injeções a cada 8 semanas. As visitas de avaliação ocorreram, pelo menos, a cada 12 semanas com avaliações opcionais permitidas a cada 4 semanas.

Os critérios de retratamento foram os mesmos do estudo VIEW 1: fluido persistente ou de novo no OCT, aumento da espessura retiniana central $>100\mu\text{m}$, perda ≥ 5 letras, aparecimento de novo de NVC clássica, difusão persistente ou de novo na AF e hemorragia macular de novo.

O objetivo primário do estudo consistiu em avaliar a segurança e tolerância ao tratamento durante o período de extensão. Como objetivo secundário definiu-se a avaliação da variação média da acuidade visual desde a *baseline* do período de extensão.

Os ganhos na acuidade visual média do estudo VIEW 1 foram mantidos durante a extensão do estudo: a maioria dos doentes (64.9%) perdeu menos de 5 letras e apenas 8.2% apresentaram uma perda significativa (≥ 15 letras) de visão. Cerca de 3.4% dos doentes na extensão do estudo ganharam 15 ou mais letras.

Verificou-se uma grande variabilidade na atividade da doença, já que cerca de 11% dos doentes fizeram 5 ou menos injeções e 12% necessitaram de 20 ou mais injeções de aflibercept. Os olhos com baixa visão, na *baseline* do VIEW 1 (<50 letras), tiveram um ganho médio 10 letras superior ao dos olhos com melhor acuidade visual (≥ 50 letras). Este resultado pode explicar-se pelo facto de haver um maior potencial de melhoria nos casos com acuidade visual inicial mais baixa. O perfil de segurança do aflibercept corroborou os achados do estudo VIEW 1: o tratamento a longo prazo com aflibercept intravítreo foi bem tolerado e teve poucos efeitos adversos sistémicos e oculares.¹³⁸

5. RESULTADOS DOS ESTUDOS DE VIDA REAL

A maioria dos estudos de extensão publicados até ao momento, e em particular os que utilizam regimes *PRN*, mostra uma deterioração do ganho funcional no período de seguimento que sucede à participação em ensaios clínicos como o MARINA, ANCHOR, CATT e SUSTAIN. Apesar da perda de acuidade visual, os resultados no final dos períodos de extensão superam a evolução natural da DMI exsudativa não tratada, o que vem reforçar a importância do tratamento a longo prazo.

A causa da deterioração funcional ao longo do tempo nos olhos submetidos a tratamento anti-VEGF ainda não está totalmente definida, mas poderá ser consequência, por um lado, da reativação da exsudação, consequência de uma flexibilização dos critérios de retratamento, e, por outro lado, do desenvolvimento de atrofia geográfica. A análise retrospectiva dos resultados do tratamento dos doentes com DMI exsudativa na vida real é também pertinente e, nesse sentido, têm vindo a ser publicados diferentes trabalhos. A maioria destas publicações sensibiliza os Oftalmologistas para uma tendência de subtratamento dos casos de DMI exsudativa na prática clínica da vida real.

Estudo LUMIERE

Estudo retrospectivo, observacional, conduzido em França, que pretende avaliar a *compliance* às recomendações de tratamento com ranibizumab intravítreo num regime 3+*PRN*, em doentes com NVC subfoveal no contexto de DMI exsudativa, diagnosticada e tratada entre 2006 e 2009. Foram incluídos 551 doentes tratados com ranibizumab intravítreo no período de 12 meses. O ganho médio de acuidade visual foi de 3.2 letras no final dos 12 meses. Menos de 40% dos doentes receberam a dose de carga com 3 injeções mensais iniciais. Aos 3 meses, o ganho funcional foi superior nos doentes que receberam a dose de carga recomendada (efeito que se perdeu aos 12 meses) e em o intervalo entre o diagnóstico e o tratamento foi menor. Em cerca de 20%, obtiveram-se resultados semelhantes, em termos de melhoria e estabilização da acuidade visual, aos dos estudos prospetivos com regimes de tratamento variáveis e fixos. Aos 12 meses, foram feitas em média 5.1 injeções e

nenhum doente foi avaliado mensalmente conforme as recomendações. Este estudo salienta a importância de um curto intervalo de tempo entre o diagnóstico de DMI exsudativa e o início do tratamento e revela uma tendência para a melhoria da prática clínica no que diz respeito ao intervalo entre diagnóstico e tratamento, ao rigor da monitorização e à administração da dose de carga.¹⁰⁶

O estudo TWIN foi desenvolvido posteriormente e teve por objetivo rever os resultados funcionais e morfológicos do tratamento da DMI exsudativa com ranibizumab intravítreo em 2010 e 2011, na prática clínica em França. Constatou-se um ganho médio de acuidade visual de 4.3 letras (*versus* 3.2 letras no estudo LUMIERE), uma redução do intervalo de tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento e uma maior proporção de doentes a fazer a dose de carga de 3 injeções mensais iniciais. No entanto, a eficácia do tratamento manteve-se ainda abaixo do esperado, possivelmente devido à baixa frequência das visitas de monitorização.¹⁰⁶

Estudo AURA

Estudo retrospectivo, observacional, multicêntrico, conduzido no Canadá, França, Alemanha, Irlanda, Itália, Holanda, Reino Unido e Venezuela entre 2009 e 2011. Envolve 2227 doentes com DMI exsudativa que iniciaram tratamento com ranibizumab intravítreo entre Janeiro e Agosto de 2009 e que fizeram pelo menos uma injeção de anti-VEGF e uma avaliação da acuidade visual pré e pós tratamento. O estudo teve como objetivo primário a avaliação da variação da acuidade visual após o início do tratamento anti-VEGF. A análise dos regimes terapêuticos e dos esquemas de monitorização foram definidos como os objetivos secundários.¹⁰⁷

Neste estudo, constatou-se que um ganho funcional até ao 120º dia após o início do tratamento e a partir daí verificou-se uma redução da acuidade visual com perda do ganho visual inicial. O número de visitas e tratamentos variou significativamente entre países. O ganho médio de acuidade visual foi de 2.4 e 0.6 letras e o número médio de injeções foi de 5.5 e 2.2, no primeiro e segundo ano do estudo, respetivamente. Um número maior de visitas e tratamentos intravítreos pode associar-se a melhores resultados visuais e manutenção do ganho funcional inicialmente conseguido. Neste estudo, pôde concluir-se que, na prática clínica, são administradas menos injeções

do que nos ensaios clínicos, facto que inviabiliza a manutenção dos ganhos funcionais iniciais ao longo do tempo.¹⁰⁷

Estudo REVIEW

Estudo retrospectivo, observacional, multicêntrico, com um desenho similar ao do estudo AURA. Pretendeu caracterizar a utilização e avaliar os resultados do ranibizumab no tratamento da DMI exsudativa na prática clínica da vida real, em Portugal. Participaram 128 doentes com DMI exsudativa, não submetida a tratamentos prévios, provenientes de diferentes centros e com o diagnóstico estabelecido entre Janeiro e Dezembro de 2009. A informação clínica foi recolhida até Abril de 2013, ainda que o seguimento de 3 anos não tenha sido apresentado devido ao reduzido número de doentes que completou o *follow-up*. Todos os participantes foram tratados com um regime PRN implementado pelo Oftalmologista assistente e de acordo com as *guidelines* em vigor à data. A avaliação da variação da acuidade visual foi definida como o objetivo primário do estudo. Como objetivos secundários, destacam-se a quantificação dos recursos utilizados (nº de visitas e de injeções) e a caracterização do perfil socio-demográfico dos doentes.¹³⁹

O tempo médio entre o diagnóstico e a primeira injeção intravítrea de ranibizumab foi de 73.4 dias. A variação média da acuidade visual no final do primeiro e segundo ano de seguimento foi, respetivamente, de -1.6 e -5.1 letras, ainda que sem significado estatístico comparativamente à *baseline*. O número médio de injeções foi de 3.8 e 1.6, no primeiro e segundo ano de tratamento. Nos primeiros 125 dias, 38.3% receberam a dose de carga de 3 injeções e apenas 4.7% dos doentes receberam 4 injeções. No primeiro ano, foram realizadas, em média, 8.6 visitas e 5.0 no segundo ano. O OCT foi o exame complementar de diagnóstico mais utilizado: em 75% dos doentes no primeiro ano e em 56.3% no segundo ano. Do primeiro para o segundo ano de tratamento, verificou-se um aumento substancial do fluido subretiniano (de 29.2% para 39.4%), apesar de uma redução inicial após a dose de carga. A presença de atrofia geográfica foi referida em 7.1% dos doentes no diagnóstico, em 14.1% no final do primeiro ano e em 20.6% no final do segundo ano.

Este estudo revelou uma deterioração da acuidade visual ao longo do tempo, com um ganho funcional inicial reduzido, em comparação com outros estudos observacionais de vida real. Este facto poderá ser consequência da baixa proporção de doentes tratada com dose de carga inicial (38.3%) e do número reduzido de tratamentos intravítreos realizados no período de seguimento. De salientar o atraso significativo entre o diagnóstico e o início do tratamento que também não favorece a otimização dos resultados funcionais. Em conclusão, constatou-se uma tendência para o subtratamento na amostra de doentes com DMI exsudativa analisada, o que pode condicionar um ganho visual subótimo na prática clínica da vida real.¹³⁹

Outros estudos observacionais como o WAVE¹⁴⁰ e o COMPASS¹⁴¹, realizados na Alemanha, apresentaram resultados semelhantes aos do LUMIERE¹⁰⁶, em França, e aos do REVIEW¹³⁹, em Portugal. Na prática, os resultados visuais favoráveis, obtidos após a dose de carga, perderam-se durante a fase de manutenção com tratamento anti-VEGF em regime flexível. Apenas 1/3 a 1/2 dos doentes recebeu retratamentos após a dose de carga, em média 1 a 2. Neste período, os doentes não foram monitorizados mensalmente, o OCT foi subutilizado e houve um atraso na administração dos retratamentos quando indicados.

FIDO (Fixed-interval dosing)

Num estudo observacional, publicado em 2015, foi feita uma revisão dos resultados a longo prazo dos doentes com DMI exsudativa, tratados com anti-VEGF em regime fixo (FIDO). Foram incluídos 109 olhos que receberam tratamento contínuo com ranibizumab, bevacizumab ou aflibercept, a intervalos fixos de 4 a 8 semanas, durante pelo menos 5 anos. O ganho médio de acuidade visual foi de 14 letras, 12.2 letras e 12.1 letras, respetivamente, aos 5, 6 e 7 anos. Subanálises deste estudo revelaram ganhos superiores no grupo de doentes com acuidades visuais iniciais mais baixas (<20/200). O tratamento anti-VEGF em regime fixo, contínuo, permitiu a estabilização ou melhoria da acuidade visual em 93.2% dos doentes, resultados globalmente melhores do que os obtidos com esquemas de tratamento PRN.¹⁴²

FRB (Fight Retinal Blindness Study Group)

Um estudo de Gillies *et al*, publicado também em 2015, desenvolvido no contexto do *Fight Retinal Blindness Study Group*, analisou os resultados de 1212 olhos *naive* com DMI exsudativa, tratados com anti-VEGF intravítreo nos 5 anos anteriores. Constatou-se um ganho médio de 6.3 letras nos primeiros 6 meses do estudo e, ao fim de 6 anos, a acuidade visual média mantinha-se superior à inicial. O mesmo não se verificou no final do sétimo ano, em que a acuidade visual média foi 2.6 letras inferior à inicial, nos 131 olhos que completaram o seguimento. A acuidade visual média permaneceu estável nos 1212 olhos tratados após 53.5 meses de seguimento (por oposição à história natural da DMI exsudativa não tratada, em que se verifica uma perda média de 3 linhas de visão em 2 anos, no estudo MARINA).

A atrofia geográfica foi considerada a causa da perda de acuidade visual superior ou igual a 10 letras no final de 6.5 anos em mais de 1/3 dos olhos. No primeiro ano do estudo foram realizadas em média 6 injeções e 9 visitas e posteriormente, cerca de 5 tratamentos e 7 a 9 visitas por ano, no restante período dos 7 anos. Os doentes com melhor acuidade visual inicial têm mais tendência para não desistir do tratamento e assim apresentar um melhor resultado funcional final. O tratamento foi descontinuado em 53% dos olhos nos primeiros 5 anos, o que poderá estar na origem da perda do benefício funcional inicial. Os resultados a longo prazo deste estudo são melhores do que os de outros estudos observacionais, o que estará possivelmente relacionado com o maior número de tratamentos administrados.¹⁴³

Estudo PACORES

Estudo de vida real realizado na América Latina e Espanha, prospetivo, multicêntrico, de 5 anos de seguimento, que incluiu doentes tratados com bevacizumab intravítreo em regime PRN. Os doentes receberam, em média, 10.9 injeções em 5 anos e a acuidade visual melhorou, em média, 10 letras aos 12 meses do estudo. O ganho funcional inicial perdeu-se e, no final do 4º ano, a acuidade visual média voltou ao valor da *baseline*. Aos 5 anos, verificou-se, em média, uma perda de 10 letras relativamente à *baseline*; 15.4% dos olhos tinham acuidade visual $\geq 20/40$ e 53.8% $\leq 20/200$. Estas perdas podem ser a consequência de subtratamento associado ao regime PRN, taquifilaxia ao bevacizumab ou

desenvolvimento de atrofia geográfica e cicatriz disciforme. Aos 5 anos, 42.5% dos olhos apresentavam atrofia geográfica, presente em apenas 16% dos olhos na *baseline*.¹⁴⁴

Protocolo TES

No início de 2018, foi publicado um estudo retrospectivo que incluiu 71 doentes com DMI exsudativa, submetidos a pelo menos 50 injeções intravítreas de anti-VEGF, segundo um regime proativo *Treat-Extend-Stop* (TES). O ganho médio de acuidade visual até à 51ª injeção foi de 9.7 letras (em média 6.4 anos) e no final do seguimento foi de 8.7 letras (em média 8 anos). Estes resultados mostraram que um regime proativo TES na abordagem dos doentes com necessidade de tratamento anti-VEGF a longo prazo, permitiu não apenas uma estabilização, mas uma melhoria considerável da acuidade visual. No final do seguimento médio de 8 anos, 35.2% apresentaram um ganho de acuidade visual superior ou igual a 3 linhas.¹⁴⁵

6. TRATAMENTO CIRÚRGICO DA HEMORRAGIA NA DMI EXSUDATIVA

A hemorragia é uma complicação rara na DMI, mas pode ser particularmente grave, principalmente em casos de doentes monolares. A perda de fotorreceptores pode ocorrer em 24 horas e as alterações degenerativas da retina externa podem surgir em 3 dias.¹⁴⁶

A hemorragia na DMI pode surgir na forma de hemovítreo, hemorragia intrarretiniana e/ou subretiniana. A história natural da hemorragia submacular secundária a neovascularização coroideia resulta, geralmente, em baixa acuidade visual. Cerca de 80% dos doentes pioram a visão (acuidade visual média 20/240 a 20/1250): 38% desenvolvem fibrose, 25% atrofia e em 22% surge rasgadura do EPR.^{147,148}

A hemorragia submacular pode classificar-se, quanto à extensão: pequena (não atinge as arcadas vasculares), média (atinge as arcadas vasculares) e grande (passa as arcadas vasculares até à periferia retiniana). Quanto à espessura, consideram-se hemorragias finas ou espessas, consoante a espessura é menor ou maior que 500 µm.¹⁴⁹

As hemorragias submaculares podem ser tratadas com várias técnicas cirúrgicas, nomeadamente: injeção intravítrea de anti-VEGF; injeção intravítrea de ativador recombinante do plasminogénico tecidual (r-TPA) com injeção de gás (pneumopexia) para reposicionamento da hemorragia; vitrectomia *via pars plana* (VVPP) com extração manual do coágulo, VVPP com injeção de r-TPA e anti-VEGF e com pneumopexia.¹⁵⁰

Apesar da modalidade usada no tratamento da hemorragia submacular, os benefícios da cirurgia são tanto menores quanto maior a extensão, a duração e a espessura da hemorragia. Não há consenso sobre o tratamento mais adequado e os vários estudos mostram conclusões divergentes. Nas hemorragias pequenas, a pneumopexia para deslocar a hemorragia, associada a anti-VEGF e/ou r-TPA, pode ser um tratamento útil. Nas hemorragias maiores, a VVPP, associada ou não a r-TPA e/ou anti-VEGF, parece ser necessária para remover o sangue e a fibrina. O prognóstico visual é reservado nos casos de grandes hemorragias.

7. PROCEDIMENTO PARA INJEÇÃO INTRAVÍTREA

Preparação da pré-administração:

1. Avaliação do doente para excluir a existência de infeção (conjuntivite, blefarite);
2. Condições de assepsia (sala apropriada com acesso limitado; uso de material protetor esterilizado: touca, máscara e proteção de sapatos).

Preparação da administração:

1. Instilação de anestésico tópico;
2. Desinfecção da região periocular com iodopovidona 10%;
3. Luvas, campo cirúrgico estéril, colocação de blefarostato;
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 fáquico 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 acuidade visual (ver se o doente percebe os movimentos da mão do cirurgião);
2. Avaliação digital da pressão intraocular (se muito aumentada, ponderar paracentese da câmara anterior);
3. A instilação de antibiótico após o procedimento fica ao critério do cirurgião, já que não existem dados a demonstrar a redução do risco de endoftalmite;
4. Instruir o doente para informar imediatamente o médico sobre 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;
5. Reavaliação cerca de um mês após o tratamento.

8. REFERÊNCIAS

- 1- Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, et al, on behalf of the Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:844-851.
- 2- Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 2014;98:1144-1167.
- 3- Ruiz-Moreno JM, et al. Guidelines of clinical practice of the SERV: treatment of exudative age-related macular degeneration. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2009; 89: 333-344.
- 4- Do DV. Detection of new-onset choroidal neovascularization. *Curr Opin Ophthalmol* 2013; 24(3): 244-7.
- 5- Chew EY, Clemons TE, Bressler SB, et al. Randomized trial of home monitoring system for early detection of choroidal neovascularization home monitoring of the Eye (HOME) study. *Ophthalmology* 2014;121:535-544.
- 6- Krishnadev N, Meleth AD, Chew EY. Nutritional supplements for age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21(3):184-9.
- 7- Bressler NM, Bressler SB, Congdon NG, et al. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS report no. 11. *Arch Ophthalmol* 2003 Nov;121(11):1621-4.
- 8- The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(19):2005-2015.
- 9- SanGiovanni JP, Agrón E, Clemons TE, Chew EY. ω-3 Long-chain polyunsaturated fatty acid intake inversely associated with 12-year progression to advanced age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology* 2009;127(1):110-112.
- 10- Dansingani KK, Gal-Or O, Sadda SR, Yannuzzi LA, Freund KB. Understanding aneurysmal type 1 neovascularization (polypoidal choroidal vasculopathy): a lesson in the taxonomy of 'expanded spectra' - a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Nov 25.
- 11- Rasmussen A, Brandi S, Fuchs J. Visual outcomes in neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2015;93:616-620.
- 12- Lim JH, Wickremasinghe SS, Xie J; Delay to treatment and visual outcomes in patients treated with anti-vascular endothelial growth factor for age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2012;153:687-686.
- 13- Ba Jun, Peng RS, Xu D et al. Intravitreal injections for treating wet age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:5397-5405.
- 14- Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1982;100:912-18.
- 15- Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Three-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1986; 104:694-701.

- 16- Macular Photocoagulation Study Group (MPSG). Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five years results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol.* 1991;109:1108-1114.
- 17- 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.
- 18- 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.
- 19- 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.
- 20- Koh A, Lee WK, Chen LJ, et al. EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2012;32(8):1453-64.
- 21- Koh A, Lai T, Takahashi K, et al, for the EVEREST II study group. Efficacy and Safety of Ranibizumab With or Without Verteporfin Photodynamic Therapy for Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *JAMA Ophthalmol* 2017;135(11):1206-1213.
- 22- Tozer K, Roller AB, Chong LP, et al. Combination therapy for neovascular age-related macular degeneration refractory to anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmology* 2013; 120:2029–34.
- 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: one year results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1532-1542.
- 25- Kaiser PK, Boyer DS, Cruess AF, et al. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month results of the DENALI study. *Ophthalmology* 2012;119:1001-10.
- 26- Larsen M, Schmidt-Erfurth U, Lanzetta P, et al. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month MONT BLANC study results. *Ophthalmology* 2012;119:992-1000.
- 27- Gonzales CR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: na exploratory analysis. *Retina* 2005;25(7):815-27.
- 28- Rosa P, Figueira J. Anti-VEGF in the treatment of AMD. In: AMD. Ed GER Group 2010. Loures. Portugal.
- 29- Rosenfeld P, Brown DM, Heier J et al, for the MARINA STUDY GROUP. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1419-1431.
- 30- Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al – ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65.
- 31- Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:566-83.
- 32- 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;148:43-58.
- 33- Rufai SR, Almuhtaseb H, Paul RM, et al. A systematic review to assess the 'treat-and-extend' dosing regimen for neovascular age-related

- macular degeneration using ranibizumab. *Eye* 2017;31(9):1337-1344.
- 34- Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:239-48.
- 35- 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;150:314-24.
- 36- 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;118:831-9.
- 37- Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: The SUSTAIN study. *Ophthalmology.* 2011;118:663-71.
- 38- Wyckoff CC, Croft DE, Brown DM, et al – TREX-AMD Study Group. Prospective Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: TREX-AMD 1-Year Results. *Ophthalmology.* 2015 Dec;122(12):2514-22.
- 39- Silva R, Berta A, Larsen M, et al. Treat-and-Extend versus Monthly Regimen in Neovascular Age-Related Macular Degeneration – results from the TREND study. *Ophthalmology* 2018;125:57-65.
- 40- CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364:1897-1908.
- 41- CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012;119(7):1388-98.
- 42- Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012;119:1399-411.
- 43- Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings from the IVAN randomised trial. *Lancet* 2013;382:1258-67.
- 44- Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, et al; GEFAL Study Group. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology* 2013;120(11):2300-9.
- 45- Singer MA, Awh CC, Sadda S, et al. HORIZON: An open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012; 119:1175-83.
- 46- Busbee BG, Ho AC, Brown DM, et al; HARBOR Study Group. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2013;120(5):1046-56.
- 47- Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology* 2015;122(1):146-52.
- 48- Silva R, Axer-Siegel R, Eldem B, et al. The SECURE study: long-term safety of ranibizumab 0.5 mg in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120(1):130-9.
- 49- Rosenfeld PJ, Moshefeghi AA, Puliafito CA. Optical Coherence Tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36: 331-5
- 50- Moshefeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2006; 113(11):1-12.
- 51- 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* 112:1035-1047.
- 52- Rosenfeld PJ, Mosfeghi AA, Puliafito CA. Optical Coherence Tomography findings after na intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:336-9.
- 53- Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, et al; MANTA Research Group. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2013;97(3):266-71.
- 54- Tufail A, Patel PJ, Egan C, et al. ABC Trial Investigators. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ* 2010;340:c2459.
- 55- Maguire M, Martin D, Ying G, et al. Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology* 2016;123(8):1751-17.
- 56- Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K, SEVEN-UP Study Group. Seven-Year Outcomes in Ranibizumab-Treated Patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: A Multicenter Cohort Study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 2013; 120:2292-2299.
- 57- Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, et al. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 ;2:CD011346. doi: 10.1002/14651858.
- 58- Waldstein SM, Simader C, Staurengi G, et al. Morphology and Visual Acuity in Aflibercept and Ranibizumab Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the VIEW Trials. *Ophthalmology* 2016;123(7):1521-9 .
- 59- Kokame GT, Lai JC, Wee R, et al. Prospective clinical trial of intravitreal aflibercept treatment for polypoidal choroidal vasculopathy with hemorrhage or exudation (EPIC study): 6 month results. *BMC Ophthalmol*. 2016;16:127.
- 60- Inoue M, Yamane S, Taoka R, et al. Aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy: as needed versus fixed interval dosing. *Retina*. 2016;36:1527-1534.
- 61- Ogura Y. VIEW 2 study PCV subanalysis - effect of EYLEA on polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) - ICGA subanalysis. Paper presented at: 53rd Annual Meeting of the Japanese Retina and Vitreous Society; November 28-30 2014; Osaka, Japan.
- 62- Heier JS, Brown DM, Chong V et al; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119(12):2537-48.
- 63- Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 2014;121(1):193-201.
- 64- Zhang Y, Chioreso C, Schweizer ML, Abràmoff MD. Effects of Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Comparative Studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(13): 5616-5627.
- 65- Heier JS, Boyer D, Nguyen QD, et al; 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;118(6):1098-106.
- 66- Gomi F, Sawa M, Sakaguchi H, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2008;92:70-73.
- 67- Lai TY, Chan WM, Liu DT, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) with or without photodynamic therapy for the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2008;92:661-666.
- 68- Gomi F, Sawa M, Wakabayashi T, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab combined with photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2010;150:48-54.
- 69- Cheng CK, Peng CH, Chang CK, et al. One-year outcomes of intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2011;31:846-856.

- 70- Cho HJ, Baek JS, Lee DW, et al. Short-term effectiveness of intravitreal bevacizumab vs. ranibizumab injections for patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Kor J Ophthalmol* 2012;26:157-162.
- 71- Sato T, Kishi S, Matsumoto H, et al. Comparisons of outcomes with different intervals between adjunctive ranibizumab and photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2013;156:95-100.
- 72- Iida T. Results of the PLANET study. Paper presented at: 10th Asia-Pacific Vitreo-retina Society Congress; December 9, 2016; Bangkok, Thailand.
- 73- Marques JP, Farinha C, Costa MA, et al. Protocol for a randomised, double-masked, sham-controlled phase 4 study on the efficacy, safety and tolerability of intravitreal aflibercept monotherapy compared with aflibercept with adjunctive photodynamic therapy in polypoidal choroidal vasculopathy: the ATLANTIC study. *BMJ Open* 2017;7(8):e015785.
- 74- Saito M, Shiragami C, Shiraga F, et al. Combined intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:935-941.
- 75- Saito M, Iida T, Kano M, et al. Two-year results of combined intravitreal ranibizumab and photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. *Jpn J Ophthalmol* 2016;60:42-50.
- 76- Rouvas AA, Chatziralli IP, Theodossiadis PG, et al. Long-term results of intravitreal ranibizumab, intravitreal ranibizumab with photodynamic therapy, and intravitreal triamcinolone with photodynamic therapy for the treatment of retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2012;32:1181-1189.
- 77- Tsai A, Cheung N, Gan A, et al. Retinal angiomatous proliferation. *Surv Ophthalmol* 2017; 62: 492-492.
- 78- Cho H, Hwang H, Kim H, Han Hung, Lee D, Kim J. Intravitreal aflibercept and ranibizumab injections for type 3 neovascularization. *Retina* 2017; 0:1-9.
- 79- Magda G, Parisi F, Cruciani F, et al. Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor for Retinal Angiomatous Proliferation in treatment-naïve eyes: Long-term Functional and Anatomical Results Using A Modified PrONTO-Style Regimen. *Retina* 2014;34: 298-305.
- 80- Chen M, Xu H2. Parainflammation, chronic inflammation, and age-related macular degeneration. *J Leukoc Biol* 2015;98(5):713-25.
- 81- Fernandes-Fonseca A, Guitana M, Ágoas M, Quintão T, Henriques J. Combined Treatment. In *AMD Book*, 2nd ed, GER Coordination 2017. <http://www.amdbook.org/content/combined-treatment>
- 82- Funatsu H, Yamashita H, Sakata K, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112(5):806-16.
- 83- Butler JM, Guthrie SM, Koc M, et al. SDF-1 is both necessary and sufficient to promote proliferative retinopathy. *J Clin Invest* 2005;115 (1):86-93.
- 84- Wang Y, Wang VM, Chan CC. The role of anti-inflammatory agents in age-related macular degeneration (AMD) treatment. *Eye* 2011;25(2):127-139.
- 85- Ranchod TM, Ray SK, Daniels SA, et al. LUCEDEX: A Prospective Study Comparing Ranibizumab plus Dexamethasone Combination Therapy Versus Ranibizumab Monotherapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Retina*. 2013 Sep;33(8):1600-4.
- 86- Loewenstein A, Kuppermann BD, Weinberger D, et al. Safety and Efficacy of OZURDEX™ (Dexamethasone Intravitreal Implant) as Adjunctive Therapy to Lucentis® in Patients With Choroidal Neovascularization (CNV) Secondary to Age-Related Macular Degeneration (AMD). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(13):1255.
- 87- Das RA, Romano A, Chiosi F, et al. Combined treatment modalities for age related macular degeneration. *Curr Drug Targets* 2011;12(2):182-9.
- 88- Buchholz P, Buchholz A, Kirchhof J, Augustin A. Combination Therapies for AMD: Latest Developments. *Retinal Physician* 2010 Mar.
- 89- Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for

- neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113(3):363-372.
- 90- Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol* 2014;0:1-6.
- 91- Avery R, Castellarin A, Steinle N, Dhoot D, Pieramici D, See R, Couvillion S, Nasir M, Rabena M, Maia M, Everen S, Le K, Hanley W. Systemic pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravitreal Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab. *Retina* 2017;37(10):1847-1858.
- 92- 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]
- 93- Boyer DS, Heier JS, Brown DM, et al. A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116:1731-9.
- 94- Barros Pereira R, Costa R, Falcão M, et al. 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(14):2319.
- 95- Carneiro AM, Costa R, Falcao MS, et al. Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of neovascular age-related macular degeneration with bevacizumab or ranibizumab. *Acta Ophthalmol* 2012;90:e25-30.
- 96- Zehetner C, Kirchmair R, Huber S, et al. Plasma levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib in patients with age-related macular degeneration, and in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2013;97:454-9.
- 97- Maguire MG, Shaffer J, Ying G et al. Serious Adverse Events with Bevacizumab or Ranibizumab for Age-Related Macular Degeneration: Meta-analysis of Individual Patient Data. *Ophthalmology Retina* 2017;1:375-381.
- 98- Zhang X, Guo X, Zhang S, He J, Sun , Zou Y, Bi H, Qu Y. Comparison of bevacizumab and ranibizumab in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2014;7(2):355-364.
- 99- Scott L, Chakravarthy U; Nash R, et al; IVAN investigators. Gastrointestinal serious adverse events in patients treated with intraocular ranibizumab or bevacizumab for age-related choroidal neovascularisation, what do the recent trials tell us? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(13):1648.
- 100- Avery RL, Gordon GM. Systemic safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:21.
- 101- Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, et al. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Ver* 2014;(9):CD011230.
- 102- Holz FG, Bandello F, Gillies M, et al; LUMINOUS Steering Committee. Safety of ranibizumab in routine clinical practice: 1-year retrospective pooled analysis of four European neovascular AMD registries within the LUMINOUS programme. *Br J Ophthalmol* 2013;7(9):1161-7.
- 103- Reibaldi M, Pulvirenti A, Avitabile T, et al. Pooled estimates of incidence of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents with and without topical antibiotic prophylaxis. *Retina* 2018; 38:1-11.
- 104- Souied E, Dugel P, Ferreira A, Hashmonay R et al. Severe Ocular Inflammation Following Ranibizumab or Aflibercept Injections for Age-Related Macular Degeneration: a retrospective Claims Database analysis. *Ophthalmic Epidemiol* 2016;23(2):71-79.
- 105- Carneiro AM, Mendonca LS, Falcao MS, et al. Comparative study of 1+PRN ranibizumab versus bevacizumab in the clinical setting. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1149-1157.
- 106- Cohen SY, Mimoun G, Oubraham H, et al; LUMIERE Study Group. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab

- in daily clinical practice: the LUMIERE study. *Retina*. 2013;33(3):474-81.
- 107- Hykin P, Chakravarthy U, Lotery A, et al, On behalf of the AURA Study Group. A retrospective study of the real-life utilization and effectiveness of ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration in the UK. *Clin Ophthalmol* 2016;10:87-96.
- 108- Holz F, Tadayoni R, Beatty S, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2014;0:1-7.
- 109- Marques IP, Fonseca P, Cachulo ML, et al. Treatment of Exudative Age-Related Macular Degeneration with Intravitreal Ranibizumab in Clinical Practice: A 3-Year Follow-Up. *Ophthalmologica* 2013;229:158-167.
- 110- Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology* 2015; 122:146-52.
- 111- Oubraham H, Cohen SY, Samimi S, et al. Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2011;31(1):26-30.
- 112- Yamamoto A, Okada A, Nakayama M, et al. One-Year Outcomes of a Treat-and-Extend Regimen of Aflibercept for Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica* 2017;237(3):139-144.
- 113- Parvin P, Zola M, Dirani A, Ambresin A, Mantel I. Two-year outcome of an observe-and-plan regimen for neovascular age-related macular degeneration treated with Aflibercept. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255:2127-2134.
- 114- Ito A, Matsumoto H, Morimoto M, Mimura K, Akiyama H. Two-Year Outcomes of a Treat-and-Extend Regimen Using Intravitreal Aflibercept Injections for Typical Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica* 2017;238:236-242.
- 115- Matsumoto H, Morimoto M, Mimura K, Ito A, Akiyama H. Treat-and-Extend Regimen with Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration Efficacy and Macular Atrophy Development. *Ophthalmology Retina* 2017;1-7.
- 116- Decroos F, Reed D, Adam M, et al. Treat-and-Extend Therapy Using Aflibercept for Neovascular Age-related Macular Degeneration: A Prospective Clinical Trial. *Am J Ophthalmol* 2017;180:142-150.
- 117- Framme C, Eter N, Hamacher T, et al. Aflibercept for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Routine Clinical Practice in Germany: Twelve-Month Outcomes. *Ophthalmology Retina*, Available online 20 November 2017. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2017.09.017>.
- 118- Koh A, Lanzetta P, Lee WK, et al. Recommended guidelines for use of intravitreal aflibercept with a treat-and-extend regimen for the management of neovascular age-related macular degeneration in the Asia-Pacific region: report from a consensus panel. *Asia Pac J Ophthalmol* 2017;6:296-302.
- 119- Pak KY, Park SW, Byon IS, et al. Treat-and-extend regimen using ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy: one-year results. *Retina* 2017;37:561-567.
- 120- Hatz K, Prunte C. Changing from a pro re nata treatment regimen to a treat and extend regimen with ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2016;0:1-5.
- 121- Kvanli L, Krohn J. Switching from pro re nata to treat-and-extend regimen improves visual acuity in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2017;95(7):678-682.
- 122- Ohji M, Okada A, Takahashi K, et al, on behalf of the ALTAIR investigators. Two Different Treat and Extend Dosing Regimens of Intravitreal Aflibercept for wAMD in Japanese Patients: 52 Week Results of the ALTAIR Study. *EURETINA* 2017.
- 123- Patel PJ, Devonport H, Sivaprasad S et al. Aflibercept treatment for neovascular AMD beyond the first year: consensus recommendations by a UK expert roundtable panel, 2017 update. *Clin Ophthalmol* 2017;11:1957-66.

- 124- Leveziel N, Pelat T, Watier H, et al. Detection of anti-ranibizumab antibodies among exudative AMD patients. *Ophthalmologica* 2014;232:53-6.
- 125- Spooner K, Hong T, Wijeyakumar W, Chang A. Switching to aflibercept among patients with treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration: a systematic review with meta-analysis. *Clin Ophthalmol* 2017;11:161-177.
- 126- Bakall B, Folk JC, Boldt HC, et al. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2013;156(1):15-22.
- 127- Arcinue CA, Ma F, Barteselli G, Sharpsten L, Gomez ML, Freeman WR. One-year outcomes of aflibercept in recurrent or persistent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2015;159(3):426-436.
- 128- Jorstad OK, Faber RT, Moe MC. Initial improvements when converting eyes with treatment-resistant exudative AMD to aflibercept are substantially diminished after increasing treatment intervals from 4 to 8 weeks. *Acta Ophthalmol* 2015; 93(6):e510-e511.
- 129- Fung AT, Kumar N, Vance SK, et al. Pilot study to evaluate the role of high-dose ranibizumab 2.0 mg in the management of neovascular age-related macular degeneration in patients with persistent/recurrent macular fluid <30 days following treatment with intravitreal anti-VEGF therapy (the LAST Study). *Eye* 2012;26(9):1181-7.
- 130- Wykoff CC, Brown DM, Chen E, et al; SAVE Study Group. SAVE (Super-dose anti-VEGF) trial: 2.0 mg ranibizumab for recalcitrant neovascular age-related macular degeneration: 1-year results. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2013;44(2):121-6.
- 131- Fung A; Busbee B; Kitchens J, et al. Visual Acuity and Injection Frequency Results of 2mg Ranibizumab for Pigment Epithelial Detachments Refractory to Conventional Dosing in the HiPED study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(14):4180.
- 132- Wykoff C, Brown D, Maldonado M, Croft D. Aflibercept treatment for patients with exudative age-related macular degeneration who were incomplete responders to multiple ranibizumab injections (TURF TRIAL). *Br J Ophthalmol* 2014;98:951-955.
- 133- Dias J, Zhang Q, Garcia J, et al. Natural History of Subclinical Neovascularization in Nonexudative Age-Related Macular Degeneration Using Swept-Source OCT Angiography. *Ophthalmology* 2018; 125:255-266.
- 134- Palejwala NV, Jia Y, Gao SS, et al. Detection of nonexudative choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35(11):2204-2211.
- 135- Querques G, Souied EH. Vascularized drusen: slowly progressive type 1 neovascularization mimicking drusenoid retinal pigment epithelium elevation. *Retina* 2015;35(12):2433-2439.
- 136- Roisman L, Zhang Q, Wang RK, et al. Optical coherence tomography angiography of asymptomatic neovascularization in intermediate age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2016;123(6):1309-1319.
- 137- Carnevali A, Cicinelli MV, Capuano V, et al. Optical coherence tomography angiography: a useful tool for diagnosis of treatment-naive quiescent choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2016;169:189-198.
- 138- Kaiser PK, Singer M, Telentino M, et al. Long-term safety and visual outcome of intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration. VIEW 1 Extension Study. *Ophthalmology Retina* 2017;1:304-3313.
- 139- Silva R, Gonçalves C, Meireles A. A Retrospective Analysis of the Real-Life Utilization of Ranibizumab in Patients with Wet Age-Related Macular Degeneration from Portugal. *Acta Med Port* 2017;30(6):449-456.
- 140- Finger RP, Wiedemann P, Blumhagen F et al. Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE study — a noninterventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany. *Acta Ophthalmol* 2013;91:540-6.
- 141- Wolf A, Kampik A. Efficacy of treatment with ranibizumab in patients with wet age-related macular degeneration in routine clinical care: data from the COMPASS health services research.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2014;252(4):647-655.

- 142- Peden M, Suñer I, Hammer M, Grizzard S. Long-Term Outcomes in Eyes Receiving Fixed-Interval Dosing of AntiVascular Endothelial Growth Factor Agents for Wet Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2015;122:803-808.
- 143- Gillies MC, Campain A, Barthelmes D et al; Fight Retinal Blindness Study Group. Long-Term Outcomes of Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Data from an Observational Study. *Ophthalmology*. 2015;122(9):1837-45
- 144- Arevalo JF, Lasave AF, Wu L, et al. Intravitreal Bevacizumab for Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration: 5-year results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Retina* 2015;36:869-867.
- 145- Adrean S, Chaili S, Ramkumar H, Pirouz A, Grant S. Consistent Long-Term Therapy of Neovascular Age-Related Macular Degeneration Managed by 50 or More Anti VEGF Injections Using a Treat-Extend-Stop Protocol. *Ophthalmology* 2018:1-7.
- 146- Glatt H, Machemer R. Experimental subretinal hemorrhage in rabbits. *Am J Ophthalmol* 1982; 94:762-73.
- 147- Hochman MA, Seery CM, Zarbin MA. Pathophysiology and management of subretinal hemorrhage. *Surv Ophthalmol* 1997;42:195-213.
- 148- Avery RL, Fekrat S, Hawkins BS et al. Natural history of subfoveal subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Retina* 1996;16:183-9.
- 149- Shultz RW, Bakri SJ. Treatment for submacular hemorrhage associated with neovascular age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol* 2011;26:361-71.
- 150- Meireles A, Pessoa B, Ferreira N, Martinho R. Surgery in AMD. In *AMD Book*, 2nd ed, GER Coordination 2017.

AGRADECIMENTOS

Um agradecimento a todos os elementos do GER que deram o seu contributo para a realização deste trabalho, nomeadamente à Dra Angelina Meireles, ao Dr João Figueira, ao Dr José Henriques, ao Dr Miguel Lume, ao Dr Nuno Gomes, ao Dr Paulo Rosa, à Dra Rita Flores e à Dra Sara Vaz-Pereira.