



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Rita Margarida dos Santos Gonçalves

Complicações oculares e sistémicas das
terapêuticas anti-VEGF intra-vítreas usadas no
tratamento da Degenerescência Macular da Idade

Abril, 2010

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Rita Margarida dos Santos Gonçalves

Complicações oculares e sistémicas das
terapêuticas anti-VEGF intra-vítreas usadas no
tratamento da Degenerescência Macular da Idade

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Oftalmologia

Trabalho efectuado sob a Orientação de:

Doutora Ângela Maria Veloso Guimarães Carneiro

Abril, 2010

FMUP

Manuscrito elaborado de acordo com as normas editoriais
da *Acta Médica Portuguesa*

Nome: Rita Margarida dos Santos Gonçalves

Endereço electrónico: mo4093@med.up.pt

Título da Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio:

Complicações oculares e sistémicas das terapêuticas anti-VEGF
intra-vidriais usadas no tratamento da degeneração Macular do Idade.

Nome completo do Orientador:

Angela Maria Veloso Guimarães Carneiro

Nome completo do Co-Orientador:

Ano de conclusão: 2010

Designação da área do projecto de opção:

Oftalmologia

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio (*cutar o que não interessa*) apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2010

Assinatura: Rita Margarida dos Santos Gonçalves

Eu, Rita Hanganida dos Santos Gonçalves, abaixo assinado, nº mecanográfico 040801093 aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2010

Assinatura: Rita Hanganida dos Santos Gonçalves

**Complicações oculares e sistémicas das terapêuticas anti-VEGF intra-vítreas usadas no
tratamento da Degenerescência Macular da Idade**

**Ocular and systemic complications of intravitreal anti-VEGF therapy used in the
treatment of Age-related Macular Degeneration**

R. M. S. Gonçalves

Serviço de Oftalmologia do Hospital de São João

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da

Universidade Do Porto

Avenida Irmãos Rui e Garcia Lopes, nº2 2ºdto, 5400-310 Chaves

Complicações oculares e sistêmicas das terapêuticas anti-VEGF intra-vítreas usadas no tratamento da Degenerescência Macular da Idade

Resumo

OBJECTIVO: Avaliar as complicações oculares e sistêmicas de terapias anti-VEGF intra-vítreas usadas actualmente no tratamento de neovascularização coroideia (NVC) secundária a degenerescência macular da idade (DMI).

MÉTODOS: Foi realizado um estudo retrospectivo, não-controlado e não-randomizado, unicêntrico, em pacientes com DMI exsudativa seguidos na Consulta de Neovascularização Coroideia no Serviço de Oftalmologia do Hospital de São João entre Dezembro de 2006 e Fevereiro de 2010. Foram incluídos 465 olhos de 390 pacientes, que foram divididos em três grupos de acordo com o fármaco com o qual estavam a ser tratados: pegaptanib 0.9 mg, ranibizumab 0.5 mg, ou bevacizumab 1.25 mg. Todos os pacientes foram avaliados mensalmente para a ocorrência de efeitos adversos oculares ou sistêmicos. Uma sub-população de pacientes de cada um dos três grupos foi estudada para repercussões bioquímicas após as injeções, com determinação dos níveis de marcadores de risco para doença cardiovascular, e alteração dos níveis séricos de VEGF, no início do tratamento e após três injeções intra-vítreas para fármaco.

RESULTADOS: No grupo em tratamento com pegaptanib não houve registo de qualquer efeito adverso ocular ou sistémico. Dos pacientes tratados com ranibizumab, 0.33% desenvolveram rasgadura do epitélio pigmentado da retina (EPR) e 0.33% tiveram hemovítreo, ambos sem complicações; 1.0% tiveram acidente vascular cerebral (AVC) não fatal, e não foi registado nenhum enfarte agudo do miocárdio (EAM). Nestes grupos tratados com pegaptanib e ranibizumab não foi encontrada nenhuma alteração no estudo bioquímico ou nos níveis de VEGF sérico estatisticamente significativa após a administração dos fármacos. No grupo em tratamento com bevacizumab foram registadas como complicações oculares 0.71% de cataratas, 1.4% de rasgaduras do EPR e 1.4% de hemorragias oculares; quanto às complicações sistêmicas 2.8% dos pacientes tiveram EAM, 4.97% tiveram AVC, e houve 2.1% de mortes de causa vascular. Ainda no grupo de pacientes tratados com bevacizumab, foi detectado um aumento estatisticamente significativo ($P=0.04$) da apolipoproteína B,

e uma diminuição estatisticamente significativa ($P=0.001$) dos níveis séricos de VEGF após administração intra-vítrea do fármaco.

CONCLUSÃO: Este estudo mostrou que o uso de bevacizumab intra-vítreo no tratamento de NVC secundária a DMI parece aumentar o risco de ocorrência de eventos trombo-embólicos, aconselhando-se o seu uso ponderado em patologias oftalmológicas.

Palavras-chave: degenerescência macular da idade; agentes anti-VEGF; pegaptanib; ranibizumab; bevacizumab; efeitos laterais; eventos trombo-embólicos arteriais

Ocular and systemic complications of intravitreal anti-VEGF therapy used in the treatment of Age-related Macular Degeneration

Abstract

PURPOSE: To evaluate ocular and systemic complications of intravitreal anti-VEGF therapy currently used in the treatment of choroidal neovascularization (CNV) associated with age-related macular degeneration (AMD).

METHODS: A retrospective, uncontrolled, nonrandomized, and unicentric study was conducted with exudative AMD patients' followed at the Neovascularization Consultation of the Department of Ophthalmology of *Hospital de São João*, between December 2006 and February 2010. In this report were included for analysis 465 eyes of 390 patients, subdivided into three groups according to the drug being used: pegaptanib 0.9 mg, ranibizumab 0.5 mg, or bevacizumab 1.25 mg. All patients were evaluated each month for ocular and systemic adverse effects. A portion of these patients from each group was studied for biochemical changes after drug administration, with determination of levels of risk markers for cardiovascular disease, and changes in the serum VEGF levels, at the beginning of treatment and after three intravitreal injections for each drug.

RESULTS: In the pegaptanib group no ocular or systemic adverse effects were reported. From the patients treated with ranibizumab group, 0.33% had retinal pigment epithelium (RPE) tear and 0.33% had vitreous hemorrhage, both without complications; 1.0% of the patients had nonfatal stroke, and no

one had myocardial infarction (MI). In these groups treated with pegaptanib and ranibizumab no statistically significant change was seen in biochemical status or in the serum VEGF levels after drug administration. In the bevacizumab group as ocular complications there were reported 0.71% of cataracts, 1.4% of RPE tear, and 1.4% of ocular hemorrhage; about systemic complications, 2.8% of patients had MI, 4.9% had stroke, and there were 2.1% vascular cause deaths. In this group of patients treated with bevacizumab, there was a statistically significant increase ($P=0.04$) of apolipoprotein B, and a statistically significant decrease ($P=0.01$) of VEGF serum levels after intravitreal drug administration.

CONCLUSION: This study showed that intravitreal bevacizumab used in exudative AMD may increase the risk of thromboembolic events. Caution is advised when considering its use in ophthalmic pathology.

Key-words: age-related macular degeneration; anti-VEGF agents; pegaptanib; ranibizumab; bevacizumab; adverse effects; arterial thromboembolic events

Introdução

A degenerescência macular da idade (DMI) é uma doença ocular progressiva caracterizada por alterações degenerativas que envolvem a mácula, a área da retina responsável pela visão central e acuidade visual de alta resolução [1]. A DMI parece ter como principal factor etiológico a idade do doente [2], afectando indivíduos com mais de 50 anos de idade e, de acordo com os dados de estudos populacionais realizados nos EUA, Europa e Austrália, constitui a principal causa de cegueira irreversível em países desenvolvidos nos indivíduos nesta faixa etária [3].

A DMI pode ser classificada, dependendo da presença ou não de neovascularização, em duas principais formas clínicas: neovascular e seca. A forma seca (ou não exsudativa) da doença tem o seu início com a formação de drusas e alterações pigmentares a nível do epitélio pigmentado da retina (EPR); uma minoria destes pacientes irá progredir para atrofia geográfica, a qual pode ser subfoveal (ou seja, envolver o centro da fóvea) e conduzir a deterioração significativa da visão [4]. A forma neovascular (ou exsudativa) da DMI é caracterizada pela formação de membranas neovasculares corioideias e, se não for tratada, culmina em perda severa da visão devido a hemorragia, fibrose e atrofia secundária [4-5]. Embora a neovascularização corioideia (NVC) esteja presente em apenas cerca de 10% dos pacientes com DMI, é responsável pela grande maioria dos casos (cerca de 90%) de perda severa de visão secundária à DMI [6].

A DMI neovascular tem sido alvo de vários avanços terapêuticos nos últimos anos. O *Macular Photocoagulation Study* mostrou que o laser térmico para fotocoagulação dos neovasos era benéfico nas lesões extrafoveais, embora estivesse associado a um grande número de recidivas, e os pacientes ainda continuassem a perder visão associada ao tratamento. A fotocoagulação com laser térmico tinha ainda benefício no tratamento de uma pequena percentagem de lesões de NVC subfoveal, mas era destrutivo, induzindo a formação de um escotoma permanente, e apresentava também uma elevada percentagem de recidivas [7]. A terapia fotodinâmica com verteporfina, que surgiu mais tarde, foi o primeiro tratamento selectivo em pacientes com NVC predominantemente clássica, retardando a perda de visão nestes pacientes, embora não resultasse numa melhoria significativa dos valores médios da acuidade visual [8]. A recente introdução de agentes inibidores do *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), que é um factor de crescimento pró-angiogénico e um potente indutor da

permeabilidade vascular, veio revolucionar o tratamento e o prognóstico dos pacientes com DMI exsudativa, uma vez que foi demonstrada a presença de níveis aumentados de VEGF-A nas membranas neovasculares coroideias [9].

Actualmente existem duas terapias intra-vítreas aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA) para o tratamento da DMI neovascular que têm como alvo o VEGF-A: o pegaptanib sódico (Macugen[®]), que se liga selectivamente à isoforma 165 do VEGF-A, e o ranibizumab (Lucentis[®]) que inibe todas as isoformas do VEGF-A. Além destes, o bevacizumab (Avastin[®]), que é um anticorpo monoclonal com uma estrutura semelhante à do ranibizumab, e está aprovado para administração endovenosa no tratamento dos cancros da mama, colo-rectal e pulmão, tem sido usado em oftalmologia em aplicação intra-vítrea *off-label* para o tratamento da DMI neovascular [10], com base na evidência de que apresenta uma eficácia semelhante ao ranibizumab e é um fármaco de menor custo [7].

Os ensaios clínicos multicêntricos e randomizados VISION, MARINA e ANCHOR demonstraram a eficácia e a segurança ocular e sistémica do pegaptanib e do ranibizumab numa população seleccionada de pacientes. O ensaio clínico VISION [11] mostrou que injeções intra-vítreas de pegaptanib a cada 6 semanas resultavam numa redução do número de pacientes que desenvolviam perda severa de visão (22% no grupo controlo *versus* 10% no grupo pegaptanib 0.3 mg perderam ≥ 30 letras da acuidade visual); no entanto, a maioria dos pacientes tratados com este fármaco ainda continuava a perder visão, embora essa perda ocorresse a um ritmo inferior àquela observada nos doentes não tratados [12]. As expectativas mudaram drasticamente com os resultados de eficácia dos ensaios clínicos MARINA e ANCHOR, que mostraram pela primeira vez melhoria na acuidade visual média de pacientes com NVC secundária a DMI submetidos a injeções intra-vítreas mensais de ranibizumab [13].

As possíveis complicações locais resultantes da administração intra-vítrea de terapias anti-VEGF incluem endoftalmite; uveíte; hemorragia, descolamento ou rasgadura da retina; e catarata [14]. No entanto, a incidência destas complicações oculares parece estar mais relacionada com a técnica de injeção do que com o próprio fármaco em estudo, sendo coincidente com a incidência estabelecida para estes eventos com qualquer injeção intra-vítrea [15].

Os efeitos adversos sistémicos resultantes da inibição do VEGF também devem ser considerados dada à distribuição ubíqua desta molécula [10], e sobretudo devido ao importante papel que desempenha na fisiopatologia vascular [16]. Foi demonstrado que quando administrado por via endovenosa no tratamento de cancro colo-rectal, o bevacizumab está associado à ocorrência de efeitos adversos que incluem hipertensão, hemorragia e aumento da taxa de eventos trombo-embólicos arteriais (ETA) [17]. Numa metanálise recente, Ranpura et al [18] também demonstraram que o uso de bevacizumab em pacientes com cancro pode aumentar significativamente o risco de ETA. Embora as dosagens da terapia intra-vítrea sejam de magnitude inferior em diversas ordens à da injeção endovenosa, após injeção intra-vítrea de terapias anti-VEGF são detectáveis níveis séricos dos fármacos. Assim, os riscos sistémicos descritos para a administração endovenosa podem potencialmente aplicar-se com a injeção intra-vítrea de agentes anti-VEGF usados no tratamento da DMI neovascular [19]. No final do terceiro ano de avaliação de segurança do pegaptanib no estudo VISION [20], não houve evidência de aumento do número mortes, hipertensão, eventos trombo-embólicos ou eventos hemorrágicos graves associados ao fármaco. Os estudos MARINA e ANCHOR também demonstraram a segurança do ranibizumab, que apresentou uma baixa incidência de eventos adversos sistémicos severos [13]. Até à data, não existem dados sólidos relativos à segurança do bevacizumab devido à ausência de grandes ensaios clínicos controlados e randomizados. No entanto, séries de casos retrospectivos demonstraram que o bevacizumab intra-vítreo é bem tolerado na maioria dos pacientes com DMI neovascular, sugerindo um perfil de segurança semelhante às outras terapias intra-vítreas [10].

O presente estudo tem como objectivo avaliar as complicações oculares e sistémicas após a injeção intra-vítrea de terapias anti-VEGF usadas actualmente na prática clínica no tratamento de NVC secundária a DMI.

População e métodos

Foi conduzido um estudo retrospectivo, não-controlado e não-randomizado, unicêntrico, em pacientes com DMI exsudativa seguidos na Consulta de Neovascularização Coroideia do Serviço de Oftalmologia do Hospital de São João (HSJ) entre Dezembro de 2006 e Fevereiro de 2010. Obteve-se consentimento informado de todos os pacientes, particularmente no que diz respeito aos efeitos laterais da terapêutica. Todos os dados necessários ao estudo foram obtidos através dos processos clínicos dos pacientes e, quando necessário, estes foram contactados telefonicamente.

Neste estudo foram incluídos todos os pacientes que entre Dezembro de 2006 e Fevereiro de 2010 receberam pelo menos uma injeção intra-vítrea de um dos fármacos anti-VEGF usados no tratamento da DMI exsudativa no Serviço de Oftalmologia do HSJ. No total foram incluídos 465 olhos de 390 pacientes com NVC subfoveal ou justafoveal secundária à DMI, que foram divididos em três grupos de acordo com o fármaco com o qual estavam a ser tratados: pegaptanib (Macugen[®]) 0.9 mg, ranibizumab (Lucentis[®]) 0.5 mg, ou bevacizumab (Avastin[®]) 1.25 mg. Entre Dezembro de 2006 e Julho de 2008 apenas estava disponível no HSJ o bevacizumab em uso *off label* para o tratamento de DMI exsudativa. A partir de Julho de 2008 todos os novos pacientes passaram a ser tratados com o ranibizumab, após a aprovação deste fármaco pela “Comissão de avaliação de medicamentos para uso hospitalar”. Também os pacientes que realizaram tratamento inicial com bevacizumab mas continuavam a perder visão foram mudados para ranibizumab. O tratamento com pegaptanib apenas foi aplicado em pacientes com antecedentes trombo-embólicos graves porque, apesar de os resultados de eficácia para este fármaco no estudo VISION terem sido inferiores àqueles dos estudos ANCHOR e MARINA para o ranibizumab, não houve evidência de aumento do risco de complicações vasculares.

Na primeira consulta foram realizados o registo da história clínica dos pacientes, avaliação da acuidade visual com escalas ETDRS, exame estereoscópico do fundo ocular, angiografia fluoresceínica (AF) e tomografia de coerência óptica (OCT) macular. As lesões de NVC foram classificadas angiograficamente em predominantemente clássicas, minimamente clássicas ou ocultas sem componente clássico.

A injeção dos fármacos foi realizada no bloco operatório após um ciclo de três dias de profilaxia com ofloxacina tópica. Foi realizada desinfecção cutânea e conjuntival com iodopovidona cinco

minutos antes do início do procedimento. Foi usada ofloxacina tópica durante quatro dias após a injeção. Os pacientes eram reavaliados 28 ± 7 dias após a injeção nos casos de tratamento com bevacizumab ou ranibizumab, e na sexta semana após o tratamento com pegaptanib. Esta reavaliação consistiu na medição da acuidade visual usando escalas ETDRS, exame fundoscópico e OCT. A AF era repetida: a cada três meses; sempre que ocorria uma perda inexplicável da visão; ou após a ocorrência de efeitos adversos. Eram submetidos a novo tratamento apenas os pacientes que apresentavam critérios de actividade de NVC, ou seja, aqueles que tinham hemorragia macular de novo no exame do fundo ocular, presença de líquido sub-retiniano ou intra-retiniano na OCT, ou presença de difusão activa na AF.

Todos os pacientes em estudo foram avaliados mensalmente para a ocorrência de efeitos adversos oculares ou complicações vasculares sistémicas.

Uma sub-população não-randomizada de pacientes de cada um dos três grupos em tratamento foi estudada para repercussões bioquímicas após as injeções, com determinação dos níveis de marcadores de risco para doença cardiovascular (que incluíam colesterol total, g/L; colesterol HDL e LDL, g/L; triglicéridos, g/L; apolipoproteínas A1 e B, mg/dL; lipoproteína (a), mg/dL; proteína C reactiva, mg/dL) e níveis séricos de VEGF (pg/mL), no início do tratamento e após três injeções intra-vítreas para cada fármaco. As concentrações séricas de VEGF foram quantificadas com recurso ao kit comercial *Quantikine® Human VEGF* (R&D Systems, USA) por método ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*).

A análise estatística foi efectuada com recurso ao *software* estatístico SPSS (versão 17.0; SPSS, Inc., Chicago, IL). Os dados obtidos foram analisados por estatística descritiva. Para comparar as alterações no estudo bioquímico e nos níveis séricos de VEGF, antes e após três injeções intra-vítreas de cada fármaco, foi usado o teste-T para amostras emparelhadas. A comparação entre os diferentes fármacos para efeitos laterais foi realizada com recurso ao teste de Qui-quadrado. A significância estatística foi definida como $P < 0.05$.

Resultados

A idade média dos pacientes era de 77.5 anos e 61% eram do sexo feminino. Estes pacientes foram seguidos durante um período médio de 447.8 dias (que variou de 10 a 1227 dias).

Durante o período inicial do estudo, 178 olhos de 141 pacientes realizaram tratamento com bevacizumab. Após a aprovação do ranibizumab, este foi utilizado em monoterapia em 273 olhos de 236 pacientes; para além destes, 70 olhos de 63 pacientes que realizaram tratamento inicial com bevacizumab foram mudados para ranibizumab, uma vez que continuavam a perder visão apesar do tratamento. O pegaptanib foi utilizado em 14 olhos de 13 pacientes, porque apresentavam antecedentes trombo-embólicos graves ou recentes. Dos 390 pacientes em estudo, 75 receberam tratamento nos dois olhos devido a DMI exsudativa bilateral; destes 37 estavam a realizar monoterapia com ranibizumab, 12 estavam em monoterapia com bevacizumab, 25 realizaram tratamento com ambos os fármacos (tendo mudado de bevacizumab para ranibizumab ou usaram bevacizumab num olho e ranibizumab no olho contralateral), e um estava em monoterapia com pegaptanib.

No total foram realizadas 1292 injeções de bevacizumab, 1588 injeções de ranibizumab, e 73 injeções de pegaptanib, o que perfaz uma média de injeções para cada olho de 7.3 para o bevacizumab (ou 9.2 injeções/paciente), 4.6 para o ranibizumab (ou 5.3 injeções/paciente), e 5.2 para o pegaptanib (ou 5.6 injeções/paciente).

Durante um período de seguimento médio de três meses, um subgrupo de pacientes da população total foi avaliado para alterações bioquímicas (com doseamento de marcadores de risco para doença cardiovascular) e dos níveis de VEGF sérico, antes do tratamento e após três injeções intra-vítreas para cada um dos fármacos em estudo. Concluíram esta etapa do estudo, 7 pacientes no grupo pegaptanib, 20 pacientes no grupo ranibizumab e 22 pacientes no grupo bevacizumab (ver tabela I). Nos grupos de pacientes em tratamento com pegaptanib e ranibizumab não foi detectada nenhuma alteração estatisticamente significativa dos parâmetros bioquímicos e dos níveis de VEGF sérico após injeção intra-vítrea destes fármacos. Já no grupo de pacientes tratados com bevacizumab, registou-se um aumento estatisticamente significativo ($P=0.04$) da apolipoproteína B, e também uma diminuição estatisticamente significativa ($P=0.001$) dos níveis séricos de VEGF, após a administração intra-vítrea do fármaco.

Quanto aos efeitos laterais, estes foram avaliados mensalmente em toda a população de pacientes incluídos no estudo. No grupo em tratamento com pegaptanib não houve registo de qualquer efeito adverso ocular ou sistémico (ver tabela II). No grupo de pacientes tratados com ranibizumab, um deles desenvolveu rasgadura do EPR e um outro paciente teve hemovítreo, ambos sem complicações, tendo prosseguido com o tratamento. Ainda neste grupo, três pacientes tiveram acidente vascular cerebral (AVC) não fatal, e após o qual abandonaram o tratamento; um paciente desenvolveu paralisia facial no mesmo dia da quinta injeção intra-vítrea de ranibizumab e dois pacientes faleceram em consequência de neoplasia (ver tabela III). No grupo em tratamento com bevacizumab foram registados como complicações oculares catarata num paciente, rasgaduras do EPR em dois, e hemorragias oculares (que consistiram num hemovítreo e uma hemorragia macular) em outros dois pacientes, tendo-se suspenso o tratamento no paciente com hemovítreo. Quanto às complicações sistémicas verificadas para o bevacizumab, quatro pacientes tiveram enfarte agudo do miocárdio (EAM) e sete pacientes tiveram AVC, dois deles fatais. Destes pacientes, dois desenvolveram a complicação uma semana após a injeção do fármaco (ver tabela III). Foram ainda registados um caso de morte súbita, um paciente com necrose do hálux, e duas mortes por neoplasia. Em todos estes pacientes com complicações sistémicas houve suspensão do tratamento. A diferença foi estatisticamente significativa quando o grupo de pacientes tratados com bevacizumab foi comparado com aqueles tratados com ranibizumab no que concerne à taxa de ocorrência de EAM, AVC e mortes de causa vascular ($P=0.003$, 0.009 e 0.011 , respectivamente, teste do Qui-quadrado).

Discussão

Este estudo apresenta várias limitações, que incluem apresentar um desenho retrospectivo, com dados retirados a partir dos processos clínicos dos pacientes, basear-se num protocolo não-padronado, com amostragem não-aleatória, ausência de um grupo de controlo, e inclusão no estudo de todos os pacientes que tinham realizado injeções, independentemente de terem cumprido um período mínimo de *follow-up*. Pode ainda observar-se uma diferença significativa no número de pacientes incluídos em cada um dos grupos, com destaque para o grupo em tratamento com pegaptanib

que apenas incluía 13 pacientes, uma vez que este fármaco actualmente raramente é usado como primeira opção no tratamento da DMI exsudativa.

O excelente perfil de segurança ocular e sistémica do pegaptanib foi confirmado no final do terceiro ano do estudo VISION [20]. Os efeitos adversos oculares graves relacionados com a injeção (como endoftalmite, descolamento da retina e catarata traumática iatrogénica) afectaram menos de 1% dos pacientes. Não ocorreu nenhum AVC, apenas 2% dos indivíduos tiveram EAM e 1% teve um episódio de angina.

A segurança do ranibizumab intra-vítreo foi avaliada em estudos largos multicêntricos. Os estudos MARINA [21] e ANCHOR [22] mostraram que injeções intra-vitreas mensais de ranibizumab estavam associadas a uma baixa taxa de efeitos adversos oculares: endoftalmite e uveíte ocorreram em cerca de 1% dos pacientes; rasgadura do EPR em 0.5%; hemorragia ocular em menos de 1%; e os casos de cataratas foram raros. Nos estudos MARINA e ANCHOR foram também reportadas baixas taxas de complicações sistémicas. As taxas de EAM e AVC para todos os pacientes envolvidos no estudo MARINA foram 1.8% e 1.5%, respectivamente, e no ANCHOR foram 1.5% e 1.2%, respectivamente, durante o segundo ano de seguimento. No primeiro ano do estudo SAILOR [10] foram encontradas taxas de 1.2% para AVC e EAM.

Os resultados do presente estudo confirmaram a segurança ocular e sistémica, já documentadas, para o pegaptanib e o ranibizumab. Nos pacientes em tratamento com pegaptanib, apesar de em pequeno número, não se registou qualquer complicação ocular ou sistémica após a administração do fármaco. Nos pacientes a receberem injeções intra-vitreas de ranibizumab ocorreu rasgadura do EPR em 0.33% dos pacientes e hemorragia ocular em 0.33%, e não houve relato de qualquer complicação infecciosa ou catarata. Estas taxas de complicações oculares são coincidentes com os resultados dos ensaios clínicos anteriormente mencionados. As complicações sistémicas para o grupo em tratamento com ranibizumab incluíram AVC não fatal em 1.0% dos pacientes, e não houve qualquer caso de EAM ou morte de causa vascular, taxas que se revelaram inferiores à maioria dos ensaios referidos anteriormente com avaliação da segurança do ranibizumab. A paralisia facial observada num dos pacientes, que ocorreu no próprio dia da injeção intra-vítrea do ranibizumab, não pareceu estar relacionada com o fármaco.

As complicações oculares com o bevacizumab, neste estudo, ocorreram em baixa taxa, embora em número superior ao verificado com os outros fármacos também em estudo; 0.71% dos pacientes desenvolveram catarata, 1.4% rasgadura do EPR e 1.4% hemorragia ocular, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa quando comparado com o grupo tratado com ranibizumab ($P > 0.05$, teste do Qui-quadrado). No entanto, o bevacizumab apresentou um risco acrescido de complicações sistêmicas, quando comparado com os outros dois fármacos. Ocorreu EAM em 2.8% dos pacientes, AVC em 4.97% e morte de causa vascular em 2.1%, tendo-se verificado uma diferença estatisticamente significativa quando comparado com o ranibizumab ($P = 0.003$, 0.009 e 0.011 , respectivamente, teste do Qui-quadrado). É ainda de assinalar que alguns destes casos ocorreram num intervalo de tempo inferior a um mês após a última injeção do fármaco (ver tabela III), sendo que dois deles ocorreram sete dias após a última injeção, quando ainda é possível detectar níveis séricos do fármaco (num estudo de farmacocinética realizado em coelhos, a semi-vida do bevacizumab no soro foi de 6.86 dias, atingindo uma concentração sérica máxima após 8 dias da injeção intra-vítrea [23]). Em Portugal não há dados publicados sobre a prevalência de AVC e EAM na população idosa. Um estudo realizado no Norte de Portugal encontrou uma incidência anual de AVC de 10.92 casos por 1000 habitantes numa população urbana com idades compreendidas entre 75 e 84 anos [24], e Sherri et al [25] reportaram taxas anuais de EAM e AVC na população geral hospitalar de 2.2% e 3.6%, respectivamente, que são inferiores àquelas registadas neste estudo para os pacientes em tratamento com bevacizumab, sugerindo que estes pacientes poderão estar em risco acrescido para a ocorrência de tais eventos. Estas taxas de complicações sistêmicas também se revelaram superiores àquelas mencionadas em estudos prévios com avaliação da segurança do bevacizumab. No estudo realizado por Carneiro et al a taxa de AVC em pacientes tratados com bevacizumab foi de 2% [26], e no *Pan-American Collaborative Retina Study Group*, as taxas de AVC e EAM foram de 0.5% e 0.4%, respectivamente [15]. Sheybani et al [27] conduziram um estudo retrospectivo no qual se observou uma taxa de efeitos adversos sistémicos vasculares de 9.6%, sendo 2.0% correspondentes a EAM e 0.8% a AVC, tendo concluído que não havia evidência para uma associação entre o tratamento com bevacizumab e a ocorrência destes efeitos adversos.

Os resultados do estudo bioquímico no grupo de pacientes em tratamento com bevacizumab revelaram uma diminuição dos níveis séricos de VEGF estatisticamente significativa ($P=0.001$, teste-T), o que poderá explicar a maior incidência de complicações sistémicas com o bevacizumab, uma vez que este fármaco parece interferir com os níveis séricos de VEGF, uma glicoproteína cujos efeitos na fisiopatologia vascular estão bem estudados [16]. Além disso, já foi demonstrado que a diminuição dos níveis de VEGF provocada por doses endovenosas de bevacizumab em pacientes com cancro aumenta significativamente o risco de ETA [18]. No mesmo grupo de pacientes também foi registado, após injeção do fármaco, um aumento estatisticamente significativo ($P=0.041$, teste-T) dos níveis de apolipoproteína B, que é a principal proteína constitutiva de LDL, e o aumento da sua concentração parece estar relacionado com maior risco de doença cardiovascular [28], resultado que corrobora o aumento do risco de ETA após administração intra-vítrea de bevacizumab. Estas alterações referidas não foram observadas com os outros dois fármacos anti-VEGF em estudo, o que poderá ser justificado pelo facto de o bevacizumab ser uma molécula de maiores dimensões e demorar mais tempo a ser eliminado da circulação sistémica [29].

Apesar destes resultados, poderá argumentar-se que não é possível atribuir totalmente as complicações sistémicas registadas com o bevacizumab à administração intra-vítrea do fármaco, uma vez que a faixa etária dos pacientes com DMI é altamente susceptível a eventos trombo-embólicos e, já de si, a população de pacientes com esta doença parece ter um risco aumentado de doença cardiovascular, independentemente da idade e outros factores de risco [30]. Foi também constatado que a maioria dos casos de eventos adversos ocorreu em pacientes com mais de 75 anos de idade, e com outros factores de risco associados (nomeadamente hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia), embora nenhum deles tivesse antecedentes de eventos trombo-embólicos (ver tabela III). Além disso, as doses intra-vítreas são muito inferiores àquelas da terapia sistémica.

No entanto, apesar destas evidências, foi demonstrado que a diferença na taxa de complicações sistémicas entre o bevacizumab e o ranibizumab não se deve ao acaso, ainda mais porque os pacientes incluídos nestes dois grupos de fármacos apresentavam características semelhantes, ambos com registo da presença de factores de risco cardiovasculares concomitantes. E mesmo naqueles doentes em que o efeito adverso ocorreu alguns meses após a última injeção de bevacizumab, não é possível excluir

uma possível associação com o fármaco pois, apesar de este já não se encontrar em circulação, a sua interferência na fisiopatologia vascular poderá ser irreversível.

Os poucos estudos realizados até à data, embora a maioria deles retrospectivos e limitados pelo tempo de *follow-up* e pequeno tamanho da amostra, tinham sugerido a segurança do bevacizumab para uso intra-vítreo. Este estudo mostrou, pela primeira vez, que o uso de bevacizumab no tratamento de DMI exsudativa parece aumentar o risco de ocorrência de ETA nesta população idosa, já de si em risco por co-morblidades associadas.

Em conclusão, os resultados deste estudo sugerem que o uso de bevacizumab, cada vez mais frequente por razões de custo e disponibilidade no tratamento de patologias oftalmológicas como a DMI e a retinopatia diabética proliferativa, deva ser feito de modo ponderado, sobretudo nestas populações que se encontram em risco ainda mais acrescido de eventos cardiovasculares.

Dada a sua inexistência até à data, serão necessários ensaios controlados, randomizados e multicêntricos para determinar a efectiva segurança do bevacizumab intra-vítreo a longo prazo.

Agradecimentos

A autora agradece à Doutora Ângela Carneiro pela orientação e contributo na elaboração deste trabalho.

Referências

1. FINE SL, BERGER JW, MAGUIRE MG, HO AC. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2000. 342(7):483-492.
2. COLEMAN HR, CHAN CC, FERRIS FL, CHEW EY. Age-related macular degeneration. *Lancet*, 2008. 372(9652):1835-1845.
3. VAN LEEUWEN R, KLAVER CC, VINGERLING JR, HOFMAN A, DE JONG P. Epidemiology of age-related maculopathy: a review. *Eur J Epidemiol*, 2003. 18(9):845-854.
4. COOK HL, PATEL PJ, TUFAIL A. Age-related macular degeneration: diagnosis and management. *Br Med Bull*, 2008. 85:127-149.
5. EHRLICH R, HARRIS A, KHERADIYA NS, WINSTON DM, CIULLA TA, WIROSTKO B. Age-related macular degeneration and the aging eye. *Clin Interv Aging*, 2008. 3(3):473-82.
6. FERRIS FL, FINE SL, HYMAN L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol*, 1984. 102(11):1640-1642.
7. NOVACK GD. Pharmacotherapy for the treatment of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2008. 48:61-78.
8. KAUFMAN SR. Developments in age-related macular degeneration: Diagnosis and treatment. *Geriatrics*, 2009. 64(3):16-19.
9. FERRARA N. Vascular endothelial growth factor: Basic science and clinical progress. *Endocr Rev*, 2004. 25(4):581-611.
10. CSAKY K, DO DV. Safety Implications of Vascular Endothelial Growth Factor Blockade for Subjects Receiving Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapies. *Am J Ophthalmol*, 2009.
11. GRAGOUDAS ES, ADAMIS AP, CUNNINGHAM ET, FEINSOD M, GUYER DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2004. 351(27):2805-2816.
12. VAN WIJNGAARDEN P, QURESHI SH. Inhibitors of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the management of neovascular age-related macular degeneration: a review of current practice. *Clin Exp Optometry*, 2008. 91(5):427-437.

13. MITCHELL P, KOROBELENIK JF, LANZETTA P et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol*, 2009.
14. TEZEL TH, KAPLAN HJ. Are intravitreal anti-VEGF antibodies safe? *Ocul Immunol Inflamm*, 2007. 15(1):1-2.
15. JEGANATHAN VSE, VERMA N. Safety and efficacy of intravitreal anti-VEGF injections for age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*, 2009. 20(3):223-225.
16. TUNON J, RUIZ-MORENO JM, MARTIN-VENTURA JL, BLANCO-COLIO LM, LORENZO O, EGIDO J. Cardiovascular Risk and Antiangiogenic Therapy for Age-related Macular Degeneration. *Surv Ophthalmol*, 2009. 54(3):339-348.
17. SAIF MW. Managing bevacizumab-related toxicities in patients with colorectal cancer. *J Support Oncol*, 2009. 7(6):245-51.
18. RANPURA V, HAPANI S, CHUANG J, WU S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol*, 2010.
19. BHISITKUL RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol*, 2006. 90(12):1542-1547.
20. SINGERMAN LJ, MASONSON H, PATEL M et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: third-year safety results of the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation (VISION) trial. *Br J Ophthalmol*, 2006. 92:1606-1611.
21. ROSENFELD PJ, BROWN DM, HEIER JS et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006. 355(14):1419-1431.
22. BROWN DM, MICHELS M, KAISER PK, HEIER JS, SY JP, IANCHULEY T. Ranibizumab versus Verteporfin Photodynamic Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results of the ANCHOR Study. *Ophthalmology*, 2009. 116(1):57-65.
23. BAKRI SJ, SNYDER MR, REID JM, PULIDO JS, SINGH RJ. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (avastin). *Ophthalmology*, 2006. 114(5):855-859.

24. CORREIA M, SILVA MR, MATOS I et al. Prospective community-based study of stroke in Northern Portugal: incidence and case fatality in rural and urban populations. *Stroke*, 2004. 35(9):2048-53.
25. ALEXANDER SL, LINDE-ZWIRBLE WT, WERTHER W et al. Annual rates of arterial thromboembolic events in medicare neovascular age-related macular degeneration patients. *Ophthalmology*, 2007. 114(12):2174-2178.
26. CARNEIRO AM, FALCAO MS, BRANDAO EM, FALCAO-REIS FM. Intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration with or without prior treatment with photodynamic therapy: one-year results. *Retina*, 2010. 30(1):85-92.
27. SHEYBANI A, KYMES S, SCHLIEF S, APTE R. Vascular events in patients with age-related macular degeneration treated with intraocular bevacizumab. *Retina*, 2009. 29(10):1404-1408.
28. BENN M. Apolipoprotein B levels, APOB alleles, and risk of ischemic cardiovascular disease in the general population, a review. *Atherosclerosis*, 2009. 206(1):17-30.
29. BAKRI SJ, SNYDER MR, REID JM, PULIDO JS, EZZAT MK, SINGH RJ. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology*, 2007. 114(12):2179-2182.
30. WONG TY. Age-related Macular Degeneration and Cardiovascular Disease in the Era of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapies. *Am J Ophthalmol*, 2009. 148(3):327-329.

Tabela I – Resultados do estudo bioquímico e da pesquisa de níveis séricos de VEGF no início e após tratamento com três injeções intra-vítreas para cada um dos fármacos.

		Pegaptanib	Ranibizumab	Bevacizumab
Parâmetro bioquímico		0.9 mg	0.5 mg	1.25 mg
		(n=7)	(n=20)	(n=22)
CT (g/L)	Média inicial (DP)	1.778 (0.407)	2.069 (0.290)	2.202 (0.312)
	Média final (DP)	1.811 (0.466)	2.073 (0.315)	2.197 (0.378)
	P-value	0.656	0.938	0.901
HDL (g/L)	Média inicial (DP)	0.450 (0.185)	0.571 (0.152)	0.558 (0.129)
	Média final (DP)	0.447 (0.137)	0.546 (0.122)	0.529 (0.122)
	P-value	0.918	0.126	0.067
LDL (g/L)	Média inicial (DP)	1.132 (0.365)	1.284 (0.213)	1.467 (0.278)
	Média final (DP)	1.148 (0.356)	1.297 (0.244)	1.411 (0.307)
	P-value	0.774	0.711	0.065
TG (g/L)	Média inicial (DP)	1.137 (0.369)	1.106 (0.348)	1.360 (0.519)
	Média final (DP)	1.125 (0.311)	1.253 (0.463)	1.250 (0.427)
	P-value	0.909	0.093	0.102
Apo A1 (mg/dL)	Média inicial (DP)	127.286 (27.311)	148.75 (25.996)	133.789 (24.562)
	Média final (DP)	131.143 (28.240)	143.5 (19.362)	131.316 (17.234)
	P-value	0.573	0.088	0.292
Apo B (mg/dL)	Média inicial (DP)	97.0 (22.737)	103.45 (19.359)	106.421 (18.916)
	Média final (DP)	96.857 (27.370)	102.3 (21.022)	110.316 (19.082)
	P-value	0.971	0.673	0.041
Lipo (a) (mg/dL)	Média inicial (DP)	49.979 (17.217)	31.844 (41.447)	31.833 (30.920)
	Média final (DP)	48.076 (12.591)	28.739 (38.643)	31.0 (29.292)
	P-value	0.536	0.0543	0.440

PCR	Média inicial (DP)	7.429 (7.925)	5.265 (6.127)	2.029 (1.393)
(mg/dL)	Média final (DP)	7.314 (9.667)	5.185 (7.406)	2.425 (2.098)
	<i>P-value</i>	0.913	0.965	0.214
VEGF	Média inicial (DP)	539.6 (385.626)	230.21 (155.711)	97.118 (63.891)
(pg/mL)	Média final (DP)	552.0 (285.017)	227.9 (179.194)	42.308 (37.849)
	<i>P-value</i>	0.842	0.951	0.001

Legenda: Apo, apolipoproteína; CT, colesterol total; DP, desvio padrão; HDL, *high density lipoprotein*; LDL, *low density lipoprotein*; lipo, lipoproteína; n, número de pacientes; PCR, proteína C reactiva; TG, triglicerídeos; VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*.

O *P-value* foi obtido com recurso ao teste-T.

Tabela II – Taxa de efeitos adversos oculares e sistêmicos para cada um dos fármacos em estudo

	Pegaptanib	Ranibizumab	Bevacizumab	<i>P-value</i>
Efeitos adversos	0,9 mg	0,5 mg	1,25 mg	(vs ranibizumab)
	(n=13)	(n=299)	(n=141)	
Efeitos adversos oculares (%)				
Endoftalmite, uveíte, descolamento da retina	0	0	0	-
Catarata	0	0	1 (0.71%)	0.145
Rasgadura EPR	0	1 (0.33%)	2 (1.4%)	0.197
Hemorragia ocular	0	1 (0.33%)	2 (1.4%)	0.197
Efeitos adversos sistêmicos (%)				
EAM	0	0	4 (2.8%)	0,003
AVC ¹	0	3 (1.0%)	7 (4.97%)	0,009
Morte causa vascular ²	0	0	3 (2.1%)	0,011
Morte causa não vascular	0	2 (0.67%)	3 (2.1%)	-

¹inclui 1 AIT no grupo em tratamento bevacizumab

²inclui 2 mortes por AVC e 1 morte súbita

Legenda: AIT, acidente isquémico transitório; AVC, acidente vascular cerebral; EAM, enfarte agudo do miocárdio; EPR, epitélio pigmentado da retina; n, número de pacientes.

O *P-value* foi obtido com recurso ao teste do Qui-quadrado.

Tabela III – Características dos pacientes com efeitos laterais sistêmicos para os grupos em tratamento com ranibizumab e bevacizumab.

Nome (iniciais)	Sexo	Idade (anos)	Fármaco	Olho em tratamento	Número de injecções	Efeito lateral	Intervalo de tempo entre última injeção e efeito lateral	Antecedentes pessoais
AC	M	74	Bevacizumab	Esquerdo	4	EAM	6 meses	Bronquite
AORS	F	75	Ranibizumab	Direito	3	AVC	5 meses	Cardiopatía
EPM	F	82	Bevacizumab	Direito	8	Morte por AVC	7 meses	DM, FA, HTA, dislipidemia
FMM	F	80	Bevacizumab	Bilateral	4	EAM	7 dias	DC, DM, HTA, dislipidemia
JFN	M	77	Bevacizumab	Esquerdo	4	Morte por AVC	5 meses	HTA
JR	F	87	Ranibizumab	Esquerdo	2	AVC	4 meses	Pacemaker cardíaco
JSP	M	83	Bevacizumab	Esquerdo	11	Morte por neoplasia	SI	IRC
JSD	M	87	Bevacizumab	Bilateral	13	AVC	1 mês	DM
JVPR	M	80	Ranibizumab	Esquerdo	3	Morte por neoplasia	SI	DC estável, AVC em 2004
JPC	M	79	Bevacizumab	Esquerdo	2	AVC	6 meses	ICC, FA, DM, HTA, dislipidemia
LM	M	88	Ranibizumab	Direito	5	Morte por neoplasia	SI	SI
MMV	M	59	Ranibizumab	Esquerdo	5	Paralisia facial	0 dias	HBP

MCNFV	F	79	Bevacizumab	SI	4	Morte súbita	15 dias	Cardiopatia
MCM	F	74	Bevacizumab	Bilateral	SI	Morte por neoplasia	SI	Hipercolesterolemia
MFPF	F	75	Bevacizumab	Direito	3	EAM	1 mês	ICC, FA, HTA
MJBTR	F	83	Bevacizumab	SI	4	Necrose do hálux	2 meses	HTA, úlcera gástrica
MMRTA	F	75	Bevacizumab	Esquerdo	4	AVC	3 semanas	HTA, dislipidemia,
MOGHV	F	92	Bevacizumab	Esquerdo	2	AIT	<1 mês	AVC há 15 anos, HTA, asma
MTCM	F	74	Ranibizumab	Direito	2	AVC	17 dias	Insuficiência venosa periférica
PCM	F	90	Bevacizumab	Bilateral	7	AVC	7 dias	HTA, dislipidemia
VIRSM	F	78	Bevacizumab	Esquerdo	SI	EAM	2 semanas	Linfoma

Legenda: AIT, acidente isquêmico transitório; AVC, acidente vascular cerebral; DC, doença coronária; DM, diabetes mellitus; EAM, enfarte agudo do miocárdio; F, feminino; FA, fibrilhação auricular; HBP, hipertrofia benigna da próstata; HTA, hipertensão arterial; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; IRC, insuficiência renal crônica; M, masculino; SI, sem informação.

APÊNDICE

DEGENERESCÊNCIA MACULAR DA IDADE

1. Definição

A degenerescência macular da idade (DMI) é uma doença ocular degenerativa que envolve a parte central da retina, designada mácula, que é responsável pela visão central e acuidade visual de alta resolução [1]. A DMI parece ter como principal factor de risco a idade do doente, e leva a uma perda progressiva e irreversível da visão central, que se reflecte em perda de capacidade para conduzir, reconhecer caras, ler, ver televisão, e para realização das actividades quotidianas dos indivíduos afectados [1-2]. A DMI por si só não resulta em cegueira total, mas conduz a um estado denominado “cegueira legal” (definida como acuidade visual $\leq 20/200$) em que há total incapacidade de fazer uma vida independente de terceiros [1, 3].

Apesar da definição de DMI variar entre os diferentes estudos, esta doença geralmente é caracterizada pelos seguintes achados fundoscópicos: pequenas manchas amareladas designadas drusas que caracterizam os estadios iniciais da doença; áreas de anomalia do epitélio pigmentado da retina (EPR), como hipopigmentação ou hiperpigmentação; áreas de atrofia geográfica do EPR em estadios mais avançados; neovascularização coroideia (NVC) quando se desenvolve a forma neovascular ou exsudativa da doença [4-5].

2. Classificação

Até 1995 não havia consenso quanto à definição de lesões específicas da maculopatia relacionada com a idade (MRI), nem um sistema de classificação que fosse aceite universalmente. Esta ausência de um sistema de classificação padronizado limitava as comparações dos achados entre os estudos clínicos e epidemiológicos [4].

O primeiro sistema de classificação internacional para a MRI e a DMI foi publicado em 1995 pelo *International ARM Epidemiological Study Group*, baseado nas alterações morfológicas observadas em imagens estereoscópicas de retinografias em indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos [4]. Este sistema é baseado no sistema de classificação da MRI de Wisconsin, em que a área da mácula é definida por uma grelha padrão que facilita a localização

e medição das características da DMI. Neste sistema, todos os sinais de DMI dentro de uma área fixa (com diâmetro de 6000 μm) à volta da fóvea são registados. Esta área é delineada por uma grelha que consiste em três círculos concêntricos (os diâmetros dos círculos central, interno e externo são 1000 μm , 3000 μm e 6000 μm , respectivamente) com o centro da mácula, e quatro linhas radiais numa posição oblíqua que dividem a área da grelha em um subcampo central, quatro subcampos internos e quatro externos. Os sinais presentes no fundo ocular que são classificados e incluídos na análise incluem: o número de drusas <63 μm , ≥ 65 a <125 μm , e ≥ 125 μm (0, <10, 10-19, ≥ 20); o tipo de drusas (duras, moles distintas <125 μm , moles distintas ≥ 125 μm , moles indistintas, reticulares); área total ocupada pelas drusas (<1%, <10%, <25%, <50%, $\geq 50\%$, para os círculos central, interno e externo, separadamente); confluência das drusas (nenhuma, <10%, <50%, $\geq 50\%$); hiperpigmentação (nenhuma, <125 μm , <175 μm , ≥ 175 μm) e hipopigmentação do EPR (nenhuma, <175 μm , <5x175 μm , menos que o círculo central, o círculo central, ou mais); DMI atrófica; e DMI neovascular [6].

O *International ARM Epidemiological Study Group* sugeriu que todas as alterações relacionadas com a idade fossem designadas como maculopatia relacionada com a idade (MRI), e estas foram classificadas por ordem de gravidade. O termo degenerescência macular da idade (DMI) ficou reservado para os estadios mais avançados, que são caracterizados por atrofia geográfica ou doença exsudativa. A MRI precoce é definida pela presença de drusas moles, indistintas ou reticulares (>63 μm) e/ou presença de anomalias pigmentares na retina medindo ≥ 63 μm , na ausência de sinais de DMI. A DMI atrófica é definida como qualquer área bem delineada de aparente desaparecimento do EPR >175 μm , com vasos coróides visíveis, e na ausência de DMI neovascular. A DMI neovascular é definida pela presença de descolamento do EPR seroso ou hemorrágico, de membrana neovascular sub-retiniana, de hemorragia sub-retiniana, de cicatriz fibrosa peri-retiniana, ou uma combinação destas [4].

Embora este tenha sido o primeiro sistema de classificação padronizado para a DMI, mais recentemente foram desenvolvidos sistemas de classificação mais práticos. O sistema mais comumente usado actualmente é baseado nos critérios do AREDS (*Age-Related Eye Disease*

Study), estabelecido em 2001, que usa fotografias do fundo ocular para classificar os diferentes estádios da doença [7]. Segundo o AREDS, a DMI classifica-se da seguinte forma:

- Sem DMI (categoria 1 AREDS): grupo controlo do AREDS, caracterizado por nenhuma ou com poucas drusas pequenas (<63 μm de diâmetro).
- DMI precoce (categoria 2 AREDS) consiste na combinação de múltiplas drusas pequenas, poucas drusas intermédias (63 a 124 μm de diâmetro), ou anomalias do EPR.
- DMI intermédia (categoria 3 AREDS) consiste em extensas drusas intermédias, pelo menos uma drusa grande (≥ 125 μm de diâmetro), ou atrofia geográfica que não envolve o centro da fóvea.
- DMI tardia (categoria 4 AREDS) é caracterizada por uma ou mais das seguintes alterações em um dos olhos:
 - Atrofia geográfica do EPR e coriocalilar envolvendo o centro da fóvea.
 - Maculopatia neovascular, que se pode manifestar como NVC; descolamento seroso e/ou hemorrágico da retina neuro-sensorial ou do EPR; exsudados duros na retina (um fenómeno secundário que resulta de derrame crónico a partir de qualquer fonte); proliferação fibrovascular sub-retiniana e sub-EPR; cicatriz disciforme.

3. Epidemiologia

De acordo com os dados de estudos populacionais realizados na América do Norte, Europa e Austrália, a DMI é a principal causa de cegueira irreversível em países desenvolvidos [8], e constitui a terceira maior causa de cegueira em todo o mundo [3], afectando predominantemente indivíduos com mais de 50 anos de idade [8].

Os pacientes com DMI precoce (categoria 2 AREDS) geralmente têm boa acuidade visual, que é semelhante àquela dos pacientes sem maculopatia. Os pacientes com DMI atrófica têm relativamente boa acuidade visual à distância, mas apresentam uma diminuição substancial da capacidade de visão ao perto [9]; neste caso, a perda de visão severa ocorre menos frequentemente do que em pacientes com DMI neovascular, sendo responsável por cerca de 10% dos casos de cegueira legal relacionada com a DMI [10]. Apesar de cerca de 80% dos

pacientes com DMI apresentarem a forma não exsudativa, a forma exsudativa (ou neovascular) é responsável pela grande maioria dos casos (cerca de 90%) de perda de visão severa secundária à DMI [9].

Dados extrapolados de três estudos populacionais, o *Beaver Dam Eye Study*, o *Rotterdam Study* e o *Blue Mountains Eye Study*, estimaram a prevalência da DMI tardia em 0.2% nos indivíduos com idades compreendidas entre 55 e 64 anos, aumentando para 13% naqueles com mais de 85 anos [11].

No *Beaver Dam Eye Study* [12], realizado nos EUA, a incidência cumulativa aos 15 anos foi de 14.3% para a DMI precoce e 3.1% para a DMI tardia, variando de 0.4% em indivíduos com menos de 55 anos a 4.4% naqueles com mais de 75 anos.

O *Rotterdam Study* [13] determinou a prevalência da DMI numa população idosa (com idades compreendidas entre 55 e 98 anos) da Holanda. A DMI tardia (atrófica ou neovascular) estava presente em 1.7% da população total e aumentava significativamente com a idade (a DMI atrófica aumentou de 0.1% em pessoas com 55 a 64 anos para 3.7% naqueles com 85 ou mais anos, e a DMI neovascular aumentou de 0.1% para 7.4% nos mesmos grupos etários), e a prevalência era similar em homens e mulheres. Subsequentemente foi avaliado na mesma população o curso natural da DMI [14]. O risco de progressão para DMI tardia ao fim de cinco anos em indivíduos com DMI intermédia e com idade igual ou superior a 80 anos foi de 42%.

O *Blue Mountains Eye Study* [15] estimou a incidência global de DMI aos cinco anos numa população urbana australiana com idade igual ou superior a 49 anos. A DMI tardia estava presente em 1.1% da população, aumentando de 0% entre as pessoas com menos de 60 anos de idade para 5.4% entre aqueles com idade superior a 80 anos. A incidência global de desenvolvimento de drusas grandes ou alterações pigmentares foi de 8.7%, variando de 3.2% naqueles com menos de 60 anos a 14.8% naqueles com mais de 80 anos. A incidência de DMI neovascular nas mulheres foi o dobro daquela observada nos homens.

A prevalência da DMI parece variar com a etnicidade. Observações de vários estudos sugerem que os estádios mais tardios da DMI são mais comuns em caucasianos do que em indivíduos com outra origem étnica [9]. Dados provenientes dos estudos *Barbados Eye Study*, *Baltimore*

Eye Study e *Age-Related Eye Disease Study* (AREDS) mostraram que as drusas eram observadas em igual frequência em indivíduos caucasianos e não-caucasianos. Contudo, estes estudos também mostraram um aumento da prevalência de DMI tardia em caucasianos quando comparado com outros grupos étnicos [11].

As mulheres com mais de 75 anos parecem apresentar um risco acrescido de desenvolver DMI, que pode chegar a ser o dobro do risco dos homens com a mesma idade [8, 11]. Contudo, em modelos de regressão ajustados para a idade como uma variável contínua, o efeito do gênero no risco de desenvolvimento de DMI não foi estatisticamente significativo [11]. Também foi postulado que, uma vez que as mulheres vivem mais do que os homens, e dado que a DMI está fortemente relacionada com o envelhecimento, um déficit de ajuste para a idade poderá ser uma explicação para este achado [8].

4. Factores de risco

O principal factor de risco para o desenvolvimento de DMI é o envelhecimento. Os indivíduos com idades compreendidas entre 60 e 80 anos têm três vezes maior risco de desenvolver DMI tardia do que aqueles com idade inferior a 60 anos [16].

Apesar de terem sido estudados vários factores, a componente genética e o tabagismo são os únicos factores de risco que, para além da idade, têm sido consistentemente identificados em vários estudos [9].

4.1. Genética

A evidência que sugere o envolvimento de factores genéticos na patogenia da DMI está bem estabelecida, e tem sido suportada por diferentes tipos de estudos epidemiológicos nos últimos 20 anos. Os casos reportados de concordância entre pares de gémeos monozigóticos para fenótipos de DMI são provavelmente a indicação mais precoce de uma base genética para esta doença, sendo que a DMI tardia apresenta uma maior hereditabilidade [5]. Num estudo realizado com gémeos, Hammond et al [17] mostraram que a concordância de DMI em gémeos monozigóticos era de 0.37 em comparação com 0.19 em gémeos dizigóticos; a hereditabilidade

da DMI foi estimada em 45%. Estudos de agregação familiar também demonstraram a componente genética da DMI [5]. Parece haver um risco aumentado em pacientes com história familiar de DMI, e a associação parece ser tanto mais forte quanto mais precoce for o início e a gravidade da doença [8]. Klaver et al [18] mostraram que os parentes em primeiro grau de indivíduos com DMI tardia tinham um aumento do risco de 4.2 vezes de desenvolver um mesmo estadio de DMI.

Recentemente, diversos estudos encontraram uma associação entre a DMI tardia e um polimorfismo no gene que codifica o factor H do complemento (HF1) (uma proteína envolvida na regulação da via alternativa da cascata do complemento), localizado no cromossoma 1q32 [11, 19]. O risco relativo de desenvolver DMI com o polimorfismo comum de substituição T→C no exão 9 do HF1 é cerca de 2.3 a 2.7 para heterozigóticos e 3.5 a 7.4 para homozigóticos [19]. O sistema complemento parece na verdade desempenhar um importante papel na patogenia da DMI, uma vez que outros factores, como o factor B e os componentes C2 e C3 do complemento têm sido associados à DMI. Estas observações sugerem que a DMI, assim como outras doenças associadas à idade, como a doença de Alzheimer e a aterosclerose, pode envolver um componente inflamatório *major* [11].

Mais recentemente, dois genes localizados no cromossoma 10q26, PLEKHA1 e LOC387715, foram identificados como conferindo forte risco para o desenvolvimento de DMI. Foi reportado um *odds ratio* de 5 e um risco atribuível populacional de 57% para o *locus* PLEKHA1/LOC387715 [20]. Rivera et al [21] mostraram que o polimorfismo Ala69Ser no LOC387715 resultava num risco aumentado em 7.6 vezes de desenvolver DMI em indivíduos homozigóticos para esta alteração.

Curiosamente, ambas as variantes de alto risco do HF1 e LOC387715 interagem com o fumo do tabaco, conferindo um maior risco de desenvolver DMI do que cada factor isoladamente [19]. Assim, quando o tabagismo é introduzido, é estimado que o HF1, o LOC387715 e o tabagismo expliquem 61% do risco atribuível para a DMI [20].

4.2. Tabagismo

O tabagismo é o factor de risco modificável mais fortemente associado à incidência de DMI tardia [22]. Foi demonstrado que o tabaco aumenta em duas vezes o risco de desenvolver DMI, e que o risco é tanto maior quanto maior for o número de cigarros fumados. O tabagismo também está associado ao aumento do risco de progressão de uma forma precoce para estadios mais tardios de DMI. Por sua vez, a cessação tabágica está associada a uma diminuição do risco de desenvolver a doença [9].

Embora o mecanismo exacto pelo qual o tabagismo afecta a retina, o EPR e a coróide seja desconhecido, especula-se que a DMI possa resultar como consequência das repetidas lesões oxidativas contra a retina externa que afectam o metabolismo anti-oxidante [16].

4.3. Outros factores

Outros factores, que incluem a hipertensão arterial, a doença aterosclerótica e a cirurgia de cataratas, podem potencialmente associar-se à DMI, embora os resultados de vários estudos apontem para uma associação menos consistente [8].

A associação da DMI com factores de risco cardiovasculares tem sido investigada, com resultados inconsistentes. No *Blue Mountains Eye Study* [23], um estudo longitudinal prospectivo de dez anos com 2000 participantes, a história de doença cardiovascular estava associada a um aumento do risco para desenvolvimento de DMI. A hipertensão sistémica também tem sido associada à DMI neovascular nalguns estudos [16].

A cirurgia de cataratas tem sido apontada como um factor de risco para desenvolver DMI. Wang et al [24] estudaram a associação entre cirurgia de cataratas e a incidência aos cinco anos de DMI tardia em pacientes dos estudos *Beaver Dam Eye Study* e *Blue Mountains Eye Study*, e observaram que quer a DMI neovascular quer a atrofia geográfica desenvolveram-se em 6.0 a 7.5% dos olhos não-fáquicos comparado com 0.7% dos olhos fáquicos. Possíveis explicações para esta associação são lesões mecânicas contra a membrana de Bruch e lesões provocadas pela luz, durante ou após a cirurgia, ou uma resposta inflamatória pós-cirúrgica [8].

Vários estudos encontraram ainda uma associação positiva com a dieta rica em gorduras [9]. O *Beaver Dam Eye Study* demonstrou que indivíduos que consumiam grandes quantidades de gorduras saturadas e colesterol tinham um risco acrescido de desenvolver DMI [8].

A cor da íris azul tem sido inconsistentemente implicada como factor de risco para DMI e tem sido considerada um possível marcador do conteúdo de pigmento no EPR [11]. Pensa-se que íris com cores mais escuras estejam relacionadas com maior densidade de pigmento coroideu, protegendo melhor a retina contra os danos provocados pela luz [8].

Outros factores de risco também considerados, embora com resultados inconclusivos, incluem o estado hormonal, a exposição solar e o alcoolismo [9].

5. Patogenia

A patogenia da DMI ainda não é bem conhecida, embora já tivessem sido apresentadas diversas teorias, que incluem o stress oxidativo, a disfunção mitocondrial e processos inflamatórios [11].

5.1. Morfologia da retina externa e alterações estruturais com a idade

As alterações relacionadas com a idade que predispõem o indivíduo ao desenvolvimento de DMI ocorrem na retina externa, que inclui os fotorreceptores, o epitélio pigmentado da retina (EPR) e a membrana de Bruch. A coriocapilar adjacente constitui a rede vascular que irriga a retina externa [25].

O EPR é o elemento central na patogenia da DMI, sendo constituído por uma monocamada de células hexagonais com uma elevada taxa metabólica [25]. As células do EPR formam uma barreira hemato-retiniana externa que está na base do transporte selectivo de nutrientes e oxigénio entre os vasos sanguíneos coroideus e a retina externa. Por conseguinte, desempenham um papel fundamental na integridade dos fotorreceptores. O EPR é também um sistema fagocítico essencial à renovação dos segmentos externos dos fotorreceptores [1, 25].

Com o envelhecimento, as células do EPR sofrem alterações pleomórficas, há uma diminuição da concentração celular, e diminuição do seu conteúdo em melanina. As células do EPR

senescentes acumulam detritos metabólicos dos remanescentes da degradação incompleta das membranas dos fotorreceptores fagocitados. Os detritos metabólicos incluem lipofuscina, um produto não degradável do metabolismo do segmento externo dos fotorreceptores, que aumenta de concentração no citoplasma celular do EPR com o passar do tempo. Os ácidos gordos dos receptores do segmento externo são degradados por peroxidação lipídica, um processo que aumenta com a idade na mácula. Acredita-se que a lipofuscina e os ácidos gordos são continuamente expostos à luz e alta tensão de oxigénio, o que inicia a produção de espécies reactivas ao oxigénio. Também é postulado que isto causa lesão oxidativa às mitocôndrias celulares e ao DNA mitocondrial, que é mais susceptível a este stress oxidativo. A lesão das mitocôndrias compromete o funcionamento celular, e subsequentemente leva à apoptose das células do EPR, provocando uma diminuição no seu número, com subsequente atrofia geográfica [1].

A lesão das células do EPR também leva à produção de matriz extracelular anormal, que altera a função do EPR, e causa perda da coriocalilar associada a atrofia geográfica. Uma vez lesadas, estas células do EPR podem segregar factores de crescimento, como o factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF), factor de crescimento do fibroblasto básico (bFGF), e factor de crescimento transformador beta (TGF- β). Estas citocinas desempenham um papel fundamental na formação de NVC na DMI [1].

A membrana de Bruch, que se encontra entre as células do EPR e a coriocalilar, é uma membrana fina, acelular, bem delineada, constituída por cinco camadas que são, do interior para o exterior, membrana basal do EPR, zona colagenosa interna, camada tecidual elástica, zona colagenosa externa, e membrana basal da coriocalilar. Devido à sua localização e propriedades específicas, acredita-se que esta membrana seja vital no transporte metabólico entre a coriocalilar e as células do EPR [26].

As alterações na membrana de Bruch começam a desenvolver-se em idades precoces. A membrana de Bruch calcifica e duplica a sua espessura entre as idades compreendidas dos 10 aos 90 anos. Na membrana de Bruch envelhecida há um espessamento linear no qual os depósitos de colagénio, lípidos, e detritos causam diminuição considerável no transporte de

fluidos e nutrientes através da membrana. Os depósitos extra-celulares à volta da membrana instigam a inflamação crónica local com invasão por células imunes que promovem o desenvolvimento de DMI [25]. Como em condições normais a membrana de Bruch actua como uma matriz intercelular que regula a sobrevivência das células adjacentes do EPR e coriocapilar, a sua função diminuída resulta em apoptose destas células [1].

A coriocapilar consiste numa camada contínua de células endoteliais fenestradas rodeadas por membrana basal. A coriocapilar fornece oxigénio e nutrientes à membrana de Bruch e ao terço externo da retina, excepto na região da mácula, onde é responsável pela irrigação de toda a espessura retiniana [27].

Com o envelhecimento, o lúmen da coriocapilar e a espessura coroideia são reduzidas para metade. Com o adelgaçamento e destruição do EPR, a coriocapilar subjacente torna-se menos fenestrada, reduzindo o transporte de macromoléculas, e depois desaparece completamente. A hipoxia resultante estimula secreção de factores de crescimento como o VEGF, causando o desenvolvimento de membranas neovasculares coroideias [25].

5.2. DMI precoce

A DMI precoce é caracterizada por espessamento e perda da arquitectura normal da membrana de Bruch, acumulação de lipofuscina no EPR, e formação de drusas [28].

As alterações patológicas mais precoces são o aparecimento de depósitos basais laminares e depósitos basais lineares. Os depósitos basais laminares são compostos por proteínas de membrana basal e colagénio, e estão localizados entre as membranas plasmática e basal do EPR. Os depósitos basais lineares consistem em material vesicular que se acumulam entre a lâmina basal do EPR e a zona colagenosa interna da membrana de Bruch, e representam um marcador específico de DMI precoce [28-29].

A combinação dos depósitos com alterações secundárias no EPR resulta na formação de drusas [11]. As drusas são depósitos de material extra-celular, localizadas entre a membrana basal do EPR e a camada colagenosa interna da membrana de Bruch. Usualmente são constituídas por componentes do complemento e outras moléculas inflamatórias, lípidos,

lipoproteínas B e E, e glicoproteínas. As drusas variam no tamanho, forma, cor, consistência e distribuição com o passar dos anos. Nos estádios precoces, as drusas podem ser visíveis na oftalmoscopia quando o seu diâmetro exceder 25 μm , como pontos semi-translúcidos. Com o adelgaçamento do EPR, as drusas tornam-se mais óbvias como depósitos amarelados. Embora o seu papel preciso na patogenia da DMI não esteja ainda totalmente esclarecido, há muito que é reconhecido que as drusas são as lesões primárias da DMI [28].

As drusas são classificadas morfológicamente como duras ou moles. As drusas duras aparecem clinicamente como depósitos pequenos, punctiformes, amarelados que têm diâmetro inferior a 63 μm . A presença de drusas duras, pequenas, isoladas não é considerada um factor de risco particularmente importante para o desenvolvimento de DMI, uma vez que fazem parte do processo normal de envelhecimento. Por outro lado, as drusas moles, que são caracterizadas por uma aparência mais difusa, com limites menos precisos, significam DMI precoce. As drusas moles são de maiores dimensões e estão associadas ao descolamento do EPR e alterações anormais difusas na membrana de Bruch; têm tendência a agrupar-se e fundir umas com as outras mostrando confluência [28, 30].

Quanto maiores forem as dimensões das drusas, a área por elas ocupadas e as áreas de hiperpigmentação e hipopigmentação do EPR na mácula, maior é o risco de desenvolvimento de estádios tardios de DMI [28].

5.3. DMI tardia

A característica clínica primária da DMI seca tardia é o aparecimento de atrofia geográfica do EPR. A atrofia geográfica é clinicamente caracterizada por áreas ovais de hipopigmentação que permitem a visualização dos vasos coroídeos subjacentes, como consequência da perda de células do EPR. Esta perda celular do EPR leva à degenerescência gradual dos fotorreceptores e adelgaçamento da retina que se pode estender até às camadas plexiforme externa e nuclear interna. A proliferação celular compensatória do EPR leva a alterações hiperpigmentares frequentemente observadas na periferia das áreas de hipopigmentação [28].

Na forma neovascular da DMI, a NVC precoce ocorre sob o EPR. Inicialmente o fluxo sanguíneo através da rede neovascular é lento e há pouca ou nenhuma exsudação (NVC tipo I, ou oculta), e o EPR e neuroretina suprajacentes podem ser minimamente afectados. Com o aumento do fluxo sanguíneo através da rede o endotélio descompensa e a exsudação estende-se para o espaço epitelial subpigmentado criado nalguns casos por descolamento do EPR. A exsudação também pode estender-se através do EPR e descolar a retina suprajacente. Na NVC tipo II (ou clássica) os neovasos estendem-se desde a coróide, através de defeitos na membrana de Bruch, entram no espaço entre os fotorreceptores e as células do EPR, e crescem lateralmente no espaço sub-retiniano. Isto usualmente é acompanhado por quantidades variáveis de exsudados sub-retinianos e/ou sangue [11, 31].

A involução da NVC eventualmente ocorre e está associada à formação de graus variados de tecido cicatricial sub-retiniano, hiperplasia reactiva do EPR e/ou atrofia, que podem parcial ou totalmente substituir a neuroretina [11].

6. Tratamento

Uma vez que não existe cura para a DMI, a prevenção deverá ser a primeira abordagem para reduzir a perda de visão. O controlo de factores de risco modificáveis como o tabagismo, a hipertensão, e o índice de massa corporal, podem diminuir para metade o risco de desenvolver DMI [11].

Suplementos nutricionais podem ser usados como terapia preventiva na DMI seca ou não-exsudativa, melhorando o curso da doença, uma vez que não há nenhum tratamento disponível que estabilize seguramente ou reverta esta forma de DMI [32]. Foi demonstrado que a formulação do AREDS de multivitaminas antioxidantes (500 mg de vitamina C, 400IU de vitamina E, 15 mg de beta-caroteno) e zinco (80 mg de óxido de zinco, e 2 mg de óxido de cobre) reduz o risco de desenvolvimento de DMI tardia e a perda de visão associada em 25% num período de cinco anos, em indivíduos com risco moderado de desenvolver DMI [33].

Várias modalidades terapêuticas estão actualmente disponíveis para o tratamento de DMI neovascular, que incluem terapia com laser (fotocoagulação com laser térmico ou terapia

fotodinâmica), cirurgia, e agentes anti-VEGF, que podem ser usados isoladamente ou em combinação [16].

6.1. Fotocoagulação com laser térmico

Antes de 2000, a fotocoagulação com laser térmico, que consiste na aplicação de uma luz de alta energia que coagula a membrana neovascular coroideia, era o principal tratamento da DMI exsudativa [32]. O tratamento com laser pode ser classificado nos tipos subfoveal (que envolve o centro da fóvea), justafoveal (1-199 μm desde o centro da zona avascular foveal) e extrafoveal. O *Macular Photocoagulation Study*, que consiste numa série de estudos multicêntricos, controlados, iniciados no final dos anos 70 para avaliar o tratamento a laser da NVC, mostrou benefício a longo prazo da fotocoagulação com laser na redução do risco de perda de visão severa nos olhos com NVC extrafoveal. Contudo, muitos dos casos justafoveais e extrafoveais sofriam recorrências subfoveais após tratamento com fotocoagulação por laser. Além disso, os benefícios do tratamento com laser são limitados, especialmente na NVC subfoveal, porque a fotocoagulação com laser danifica a retina neurosensorial viável suprajacente à NVC tratada [34]. Assim, uma vez que um dos efeitos laterais deste tratamento é a lesão da retina suprajacente com a formação de um escotoma permanente, actualmente é indicado apenas em pacientes com lesões localizadas fora do centro da mácula (extrafoveais) [10]. As limitações da fotocoagulação com laser para a NVC subfoveal estimularam a pesquisa de novas modalidades de tratamento com melhor eficácia e segurança [34].

6.2. Terapia fotodinâmica

Em Maio de 2000, a FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou a terapia fotodinâmica (TFD) com verteporfina (Visudyne®) para o tratamento de membranas neovasculares coroideias predominantemente clássicas, vindo suplantando a fotocoagulação com laser térmico para se tornar o tratamento principal da DMI neovascular [34]. Este tratamento envolve a injeção endovenosa de um fármaco fotossensibilizador, a verteporfina. Após infusão endovenosa, a verteporfina é activada na retina pela iluminação através da pupila com um laser

com comprimento de onda que corresponde ao pico de absorção do fármaco e, quando activada, produz radicais livres que destroem directamente os neovasos, minimizando as lesões na retina adjacente [32, 34]. Os pacientes são tratados a cada três meses até à oclusão da membrana neovascular [32]. A TFD está indicada em pacientes com NVC subfoveal e está associada a uma diminuição do ritmo de perda de visão [10]. Nos estudos de fase 3 TAP (*Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Investigation*), no exame após 12 meses, 61% dos olhos tratados com verteporfina, comparado com 46% daqueles tratados com placebo, tinham perdido menos de 15 letras da acuidade visual a partir da linha de base. Em subgrupos de análise de pacientes com NVC predominantemente clássica, o benefício na acuidade visual (<15 letras perdidas) da terapia com verteporfina *versus* placebo foi claramente demonstrado (67% *versus* 39%). Poucos efeitos adversos oculares ou outros sistémicos foram associados ao tratamento com verteporfina quando comparado com o placebo; estes incluem distúrbios visuais transitórios (18% *versus* 12%), efeitos adversos no local da injeção (13% *versus* 3%), reacções fotossensibilizadoras transitórias (3% *versus* 0%), e dor lombar relacionada com a infusão (2% *versus* 0%). O benefício do tratamento continuou ao longo dos 24 meses de tratamento [34]. Contudo, a maioria dos pacientes achou que a TFD é um tratamento insatisfatório, pois não é eficaz na restauração da visão. Apenas 13% dos pacientes ganharam visão em comparação com 7% a receber placebo. Além disso, a maioria dos pacientes tratados ainda irá sofrer perda adicional de visão, embora essa perda seja inferior àquela do curso natural da doença [32].

6.3. Inibidores do VEGF-A

A recente introdução de uma nova classe de fármacos, os inibidores do factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF), revolucionou o tratamento da forma exsudativa da DMI [35].

Num esforço para localizar um factor angiogénico difusível postulado por ser produzido pela retina isquémica e por conduzir à neovascularização da retina, nervo óptico, ou íris, Miller et al [36] avaliaram o VEGF-A. A seguir à produção de isquemia da retina através de laser num olho de macaco, o VEGF-A aumentou no humor aquoso, e os níveis de VEGF alteraram

sincronicamente e proporcionalmente com a severidade da neovascularização da íris. Baseados nestes e outros achados, os autores postularam que a neovascularização ocular é regulada por um factor difusível e identificaram o VEGF-A como o provável candidato para o factor de angiogénese e permeabilidade vascular derivado da retina *in vivo*. Num trabalho subsequente, Shams et al [37] demonstraram que o VEGF-A é um regulador crítico da angiogénese ocular e permeabilidade vascular e está envolvido na patogénese de diversas doenças oculares que envolvem neovascularização ou aumento da permeabilidade vascular, como a NVC devido à DMI, edema macular diabético, e retinopatia diabética. A hipóxia é o principal regulador da neovascularização ocular induzida pelo VEGF, estimulando a produção de VEGF-A numa variedade de células retinianas estudadas *in vitro* [38]. Igualmente, *in vivo* a isquemia da retina leva a níveis elevados de VEGF-A nos humores vítreo e aquoso [36]. Por sua vez, a inibição da acção do VEGF-A induz a regressão da neovascularização em modelos animais de NVC [39].

Com base na observação de que o VEGF-A pode desempenhar um papel na patogenia da NVC secundária à DMI, terapias para a DMI neovascular que têm como alvo o VEGF-A e vias pró-angiogénicas têm sido ou continuam a ser investigadas [40].

6.3.1. Pegaptanib

No final de 2004, a FDA aprovou o uso de pegaptanib (Macugen®) como o primeiro tratamento intra-vítreo para a NVC secundária à DMI. O pegaptanib é um oligonucleotídeo peguilado modificado que se liga selectivamente à isoforma 165 do VEGF-A, e pensa-se que o antagonismo do VEGF reduza a angiogénese patológica na retina [34]. Na fase 3 do ensaio clínico VISION (*VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation*) [41], os pacientes com DMI foram distribuídos de forma randomizada para receberem ou injeção placebo ou uma das três doses de pegaptanib (0.3, 1, ou 3 mg) por injeção intra-vítrea em intervalos de seis semanas. No final do primeiro ano, 70% dos pacientes a receberem pegaptanib 0.3 mg apresentaram estabilização da visão, com perda da acuidade visual inferior a 15 letras, em comparação com 55% dos pacientes submetidos a tratamento com placebo. Não há resposta dependente da dose na eficácia ou segurança. No final do terceiro ano do estudo VISION [42]

foi possível confirmar o excelente perfil de segurança ocular e sistémica do pegaptanib. Os efeitos adversos registados foram sobretudo de natureza ocular, moderados e transitórios. Efeitos adversos oculares ocorreram em 71% dos indivíduos, a maioria deles atribuídos ao procedimento da injeção do que ao próprio fármaco em estudo; os mais frequentemente registados foram queratite pontuada (25%), aumento da pressão intra-ocular (20%), dor ocular (17%) e catarata (14%). Durante o terceiro ano, 5% dos indivíduos perderam 20 ou mais letras de visão. Efeitos adversos oculares graves relacionados com a injeção, como endoftalmite, descolamento da retina e catarata traumática iatrogénica, afectaram menos de 1% dos pacientes. Não foram identificados efeitos adversos relacionados com a inibição sistémica do VEGF-A. Durante o terceiro ano do estudo, os efeitos adversos não oculares mais comuns foram infecções (18%), doença respiratórias, torácicas e mediastínicas (15%) e doenças gastrointestinais (14%). Não ocorreu nenhum acidente vascular cerebral (AVC) trombo-embólico; apenas dois indivíduos tiveram um enfarte do miocárdio (EAM) (2%) e um teve um episódio de angina (1%).

Em resumo, o estudo VISION demonstrou que apesar da maioria dos pacientes tratados com pegaptanib continuasse a perder visão, essa perda era a um ritmo inferior àquela observada em pacientes a receber o tratamento convencional [35].

6.3.2. Ranibizumab

Outro antagonista do VEGF, o ranibizumab (Lucentis®), foi aprovado em 2006 pela FDA para uso intra-vítreo na DMI neovascular, após estudos terem comprovado que este fármaco cessa o crescimento de novos vasos sanguíneos e induz a regressão dos neovasos existentes [43].

O ranibizumab é um fragmento de anticorpo monoclonal recombinante humanizado que se liga e inibe todas as isoformas do VEGF-A e os seus produtos de degradação biologicamente activos [40]. Foi demonstrado que o uso intra-vítreo deste fármaco em regime mensal previne a perda de visão e, pela primeira vez com um tratamento para a DMI neovascular, estava associado a uma proporção substancial de pacientes que melhorava a sua visão [11].

Como foi referido, ao contrário do pegaptanib que inibe especificamente a isoforma 165 do VEGF-A, o ranibizumab inibe todas as isoformas, podendo interferir com as acções benéficas das isoformas 121 e 189 do VEGF-A, e possivelmente apresentando efeitos deletérios não observados com o bloqueio selectivo do VEGF-165 pelo pegaptanib [44].

A segurança e eficácia do ranibizumab intra-vítreo foram avaliadas em estudos largos multicêntricos, duplamente cegos, randomizados. No estudo MARINA (*Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD*) [45], os pacientes com NVC minimamente clássica ou oculta que receberam 0.5 mg de ranibizumab intra-vítreo num esquema fixo mensal tiveram uma melhoria média de 7.2 letras, enquanto os controlos tratados com placebo perderam 10.4 letras no decorrer do primeiro ano. O benefício na acuidade visual manteve-se durante os 24 meses do estudo. O estudo ANCHOR (*Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD*) [46] foi realizado em pacientes com NVC predominantemente clássica, que foram randomizados para receberem TFD ou ranibizumab intra-vítreo (0.3 mg ou 0.5 mg) num esquema fixo de injeção mensal. No final do segundo ano deste estudo, foi confirmado o benefício do ranibizumab na acuidade visual: 90% dos pacientes tratados com ranibizumab perderam menos de 15 letras (*versus* 65.7% dos pacientes submetidos a TFD); 34 a 41% dos pacientes ganharam ≥ 15 letras (*versus* 6.3% no grupo com TFD); e, em média, tiveram uma melhoria na acuidade visual de 8.1 a 10.7 letras (*versus* declínio médio de 9.8 letras no grupo com TFD). O estudo PrONTO [47] foi conduzido numa população de 40 pacientes que, de acordo com o aprovado, receberam doses intra-vítreas mensais de ranibizumab durante três meses, tendo recebido doses subsequentes apenas quando havia um aumento clínico significativo no espessamento macular na tomografia óptica de coerência (OCT) ou perda de acuidade visual. Durante o período de um ano, os pacientes receberam 5.6 ± 1.3 doses, comparado com as 12 doses estipuladas pelos estudos MARINA e ANCHOR. A melhoria média da acuidade visual foi de 9.3 letras. No estudo PIER [48] mascarado, controlado, os pacientes receberam doses mensais de ranibizumab (0.3 mg ou 0.5 mg) ou injeções placebo uma vez por mês durante os primeiros três meses, seguido de injeções trimestrais. No final do

terceiro mês, os pacientes tratados com ranibizumab, em média, ganharam 2.9 letras e 4.3 letras (grupos tratados com doses de 0.3 mg e 0.5 mg, respectivamente), comparado com a perda de 8.7 letras entre os pacientes no grupo placebo. No final do primeiro ano, os pacientes tratados com ranibizumab perderam 1.6 letras e 0.2 letras (nos grupos tratados com 0.3 mg e 0.5 mg de ranibizumab, respectivamente), comparado com a perda de 16.3 letras no grupo placebo. Estes resultados sugerem que o tratamento trimestral tem eficácia inferior ao tratamento em regime de injeções mensais [49]. Em resumo, os estudos referidos neste parágrafo demonstraram que o ranibizumab tem eficácia em melhorar a acuidade visual de pacientes com NVC subfoveal durante pelo menos um a dois anos, em regime de injeções mensais.

Os estudos MARINA e ANCHOR (ver tabela I), mostraram que injeções de ranibizumab intra-vítreo estavam associadas a uma baixa taxa de efeitos adversos oculares, que incluem hemorragia subconjuntival, endoftalmite, uveíte e aumento transitório da pressão intra-ocular (<2%). A taxa de cataratas iatrogénicas e descolamento da retina era similar a injeções de outros anti-VEGF (<0.1%) [43].

Uma meta-análise que avaliou a segurança sistémica intra-vítrea do ranibizumab com base em agrupamentos de dados do primeiro ano dos estudos MARINA, ANCHOR, PIER, FOCUS e SAILOR e do segundo ano dos estudos MARINA, ANCHOR, PIER e FOCUS mostrou que as taxas globais de eventos trombo-embólicos arteriais (ETA) para a população total de pacientes era semelhante em todos os grupos de tratamento [40].

Nos estudos MARINA [45] e ANCHOR [46] foram reportadas baixas taxas de EAM e AVC. As taxas de EAM e AVC para todos os pacientes envolvidos no estudo MARINA foram 1.8% e 1.5%, respectivamente, e no ANCHOR foram 1.5% e 1.2%, respectivamente (ao 24º mês de seguimento). As taxas anuais de EAM e AVC na população geral hospitalar são de 2.2% e 3.6%, respectivamente [50].

No final do segundo ano do estudo PIER, poucos efeitos adversos oculares e sistémicos foram reportados. Um AVC (1.7%) foi reportado num paciente que recebia 0.3 mg ranibizumab; não foram reportados EAM em nenhum dos pacientes [40].

No segundo ano do estudo FOCUS [51], no qual os pacientes receberam 0.5 mg ranibizumab+TFD ou TFD isolada, as taxas de ETA foram de 4.8% e 7.1% respectivamente. Não foi reportado nenhum EAM no tratamento com ranibizumab+TFD; contudo 4.8% dos pacientes tiveram AVC.

No primeiro ano do estudo SAILOR (*Safety Assessment of Intravitreal Lucentis for age-related macular degeneration*), no qual os pacientes receberam 0.3 mg ou 0.5 mg de ranibizumab intra-vítreo, seguido de tratamento conforme necessário, as taxas de ETA foram de 2.6% e 2.8% respectivamente. A taxa de EAM foi de 1.2% para cada grupo de dose de ranibizumab. A taxa de AVC foi superior entre os pacientes que receberam 0.5 mg ranibizumab (1.2%) do que entre aqueles que receberam 0.3 mg ranibizumab (0.6%), embora esta diferença não seja estatisticamente significativa [40].

6.3.3. Bevacizumab

Antes da aprovação do uso do ranibizumab, alguns oftalmologistas começaram a usar um anticorpo monoclonal com características semelhantes àquele, o bevacizumab (Avastin®), para tratar a DMI neovascular, com resultados impressionantes [11]. O bevacizumab está aprovado nos EUA para o uso intravenoso no tratamento de primeira e segunda linha de pacientes com carcinoma metastático do cólon ou recto, e para o tratamento de primeira linha de carcinoma pulmonar de não-pequenas células irresssecável, localmente avançado, recorrente ou metastático. No entanto, não tem aprovação da FDA para uso intra-vítreo, sendo usado pelos oftalmologistas em aplicação *off-label* no tratamento da DMI neovascular, com base na evidência de que apresenta uma eficácia semelhante ao ranibizumab e apresenta melhor razão custo-eficácia [34].

Os dados relativos à segurança do bevacizumab intra-vítreo são mais limitados do que aqueles do ranibizumab, uma vez que não têm sido realizados estudos de segurança prospectivos em larga escala para este fármaco. Séries de casos retrospectivos que avaliaram o bevacizumab intra-vítreo, demonstraram que este é bem tolerado na maioria dos pacientes com DMI neovascular e outras doenças vasculares coroideias e da retina [40].

Spaide et al [52] conduziram um estudo retrospectivo em 266 pacientes com NVC secundária à DMI tratados com bevacizumab intra-vítreo (1.25mg) durante um período de três meses. Ao terceiro mês de *follow-up*, 38.3% dos pacientes tiveram melhoria acuidade visual. Não foi relatado nenhum caso de endoftalmite, aumento da pressão intra-ocular, rasgadura ou descolamento da retina. Quanto a efeitos laterais sistêmicos, um paciente desenvolveu EAM não-fatal um mês após a terceira injeção, dois pacientes tiveram um ataque isquêmico transitório, e um paciente faleceu de EAM três meses após uma injeção única de bevacizumab.

Há poucos estudos com resultados do tratamento com bevacizumab durante um período de 12 meses. Bashshur et al [53] reportaram um ganho na acuidade visual de 7.4 letras aos 12 meses. Sacu et al [54], num estudo controlado, randomizado, prospectivo de 14 pacientes tratados com 1.0 mg de bevacizumab mostraram um ganho visual de 8 letras em um ano.

Carneiro et al [55], num estudo prospectivo, não controlado e não-randomizado, unicêntrico, mostraram a eficácia do bevacizumab intra-vítreo durante um período de *follow-up* de um ano para o tratamento da DMI exsudativa. Os autores concluíram que o bevacizumab é um fármaco seguro para uso intra-ocular para um ano de *follow-up*. Neste estudo as complicações oculares foram raras tendo sido registados dois casos de rasgadura do EPR (2%) e um caso de hemorragia submacular (1%). Não foi registado qualquer caso de endoftalmite, uveíte ou descolamento da retina. Foram reportados dois casos de AVC *minor* (2%), ambos três semanas após a injeção, quando a concentração sistêmica de bevacizumab é baixa.

A evidência do *Pan-American Collaborative Retina Study Group* com avaliação da segurança do bevacizumab durante um período de 12 meses reportou 1.5% de efeitos adversos. As complicações oculares incluíam uveíte (0.09%), endoftalmite bacteriana (0.16%) e descolamento da retina regmatogénio (0.02%). Os efeitos adversos sistêmicos registados foram elevação da pressão arterial (0.59%), AVC (0.5%), EAM (0.4%), e 0.4% de mortes [43].

São necessários ensaios clínicos randomizados, controlados, multicêntricos, para determinar a eficácia e segurança do bevacizumab intra-vítreo a longo prazo [55].

7. Efeitos adversos da terapia anti-VEGF intravítrea

7.1. Factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF)

O VEGF é uma glicoproteína homodimérica e é um factor de crescimento específico para as células endoteliais. É um regulador fundamental da vasculogénese (processo de formação de novos vasos durante a embriogénese) e angiogénese (processo de neovascularização a partir de vasos pré-existentes), assim como um potente indutor da permeabilidade vascular [56-57]. O VEGF também tem efeitos mitogénicos em células diferentes, como as células do EPR [58].

A família do gene do VEGF é composta pelos factores VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D e factor de crescimento placentário (PlGF), que têm diferentes afinidades de ligação para os receptores do VEGF [59]. O VEGF-A é o factor melhor estudado e caracterizado, e é aquele que tem sido mais associada à angiogénese, sendo o alvo da maioria dos tratamentos actuais [56].

O VEGF está envolvido na vasculogénese, angiogénese e linfagiogénese durante o desenvolvimento embrionário e pós-natal, estando também implicado numa variedade de funções na fisiologia do adulto, incluindo angiogénese ovárica, formação de osso endocondral, regeneração tecidual, sobrevivência das células *stem* hematopoiéticas e regulação da eritropoietina. O VEGF é também um factor crucial em muitos processos patológicos do adulto, representando um importante alvo das terapias farmacológicas actualmente disponíveis e em desenvolvimento. Estes processos patológicos incluem doenças neoplásicas (tumores sólidos e hematológicos), oculares, inflamatórias, vasculares e isquémicas. O papel central do VEGF na angiogénese tumoral e doenças neoplásicas está bem estabelecido. De igual forma, o VEGF tem sido implicado na neovascularização patogénica de muitas doenças oculares, incluindo a DMI [57, 60].

Os efeitos adversos associados aos inibidores do VEGF podem ser considerados como consequência do bloqueio das acções do VEGF na fisiologia normal [61].

7.2. Efeitos do VEGF e consequências da sua inibição

Como referido anteriormente, o VEGF é o principal factor regulador da angiogénese [57]. Promove o crescimento das células endoteliais vasculares e a angiogénese *in vitro* e *in vivo*, e actua como um factor de sobrevivência para as células endoteliais, impedindo a apoptose e induzindo a expressão de proteínas anti-apoptóticas [44]. Neste sentido, Gerber et al [58] mostraram que a inibição do VEGF resulta na apoptose em vasos sanguíneos de ratos recém-nascidos.

O VEGF desempenha funções importantes na fisiopatologia vascular. Desempenha uma função na regulação da pressão arterial, induzindo vasodilatação e hipotensão em modelos animais e em humanos, provavelmente através da via do óxido nítrico (NO), estimulando a síntese do NO [44, 61]. Como o NO é um vasodilatador, a diminuição da sua síntese provocada pela inibição do VEGF promove vasoconstrição, aumento da resistência vascular periférica e aumento da pressão arterial. A hipertensão arterial poderá então constituir um efeito adverso da terapia de inibição do VEGF. Os efeitos da inibição do VEGF no controlo da pressão arterial pelo rim também podem estar envolvidos após tratamento prolongado, uma vez que o VEGF desempenha um papel na função renal normal [61].

As acções mais intrigantes das terapias anti-VEGF são aquelas que aparecem na doença aterotrombótica. De um ponto de vista teórico, a inibição do VEGF tem ambos os efeitos deletérios e benéficos. O VEGF estimula a formação de vasos colaterais que fornecem sangue a áreas cujas artérias estão gravemente afectadas por lesões ateroscleróticas; deste modo, a inibição do VEGF pode comprometer a formação destes vasos colaterais, levando à isquemia dos órgãos afectados. Além disso o VEGF pode promover a restauração do endotélio danificado, uma camada vascular que protege contra o desenvolvimento de aterotrombose; o seu bloqueio pode portanto impedir a reparação endotelial e promover a formação da neo-íntima e trombose, conduzindo ao aparecimento de eventos trombo-embólicos arteriais (ETA). Por outro lado, o VEGF pode estimular a formação de microvasos dentro das placas ateroscleróticas; estes microvasos são frágeis e podem dar origem a hemorragia intra-placa, aumentando a instabilidade e estimulando a progressão da doença. O VEGF também parece estar implicado na

formação de trombos, uma vez que é libertado pelas plaquetas quando interagem com a parede vascular e induz a expressão do factor tecidual em células endoteliais do cordão umbilical humano. Assim, a inibição do VEGF pode levar à ocorrência de eventos hemorrágicos, embora também possa proteger contra a trombose [44].

Apesar da variedade de respostas induzidas pelo VEGF dificultar uma avaliação dos efeitos globais da sua inibição sobre o sistema cardiovascular, é aceite que a terapia anti-VEGF pode comprometer a segurança do paciente. Quando o anticorpo anti-VEGF bevacizumab foi administrado sistemicamente a pacientes com cancro colo-rectal, embora a sua sobrevida tivesse melhorado significativamente, hipertensão, hemorragia e trombose emergiram como os principais efeitos adversos cardiovasculares [44].

7.3. Efeitos adversos sistémicos

Como os pacientes com DMI constituem uma população de elevado risco para eventos cardiovasculares é importante avaliar a segurança das novas terapias anti-VEGF [44].

Para perceber melhor os efeitos adversos potenciais que resultam da administração intra-vítrea de agentes anti-VEGF, é importante rever os efeitos desses agentes quando administrados sistemicamente [40].

Em alguns pacientes tratados com agentes anti-VEGF sistémicos a inibição de funções essenciais do VEGF-A tem sido prejudicial para a saúde sistémica. Acredita-se que o VEGF-A funciona como um factor homeostático para a pressão arterial, e pensa-se que a inibição da sua função aumente a tensão vascular. Por exemplo, a inibição sistémica do VEGF-A tem sido associada a um risco aumentado de ETA em pacientes com cancro colo-rectal tratados com bevacizumab intravenoso. Num ensaio clínico de fase 3 com bevacizumab combinado com quimioterapia, hipertensão de grau 3 foi reportada em 4% dos pacientes que receberam bevacizumab comparado com 1% dos pacientes que receberam placebo; ETA ocorreram em 2% dos pacientes que receberam bevacizumab comparado com 1% dos pacientes que receberam placebo [40]. Noutro ensaio clínico de fase 3 com bevacizumab em combinação com

quimioterapia, hipertensão de grau 3 foi reportada em 16% e 3% dos pacientes que receberam bevacizumab mais quimioterapia *versus* quimioterapia, respectivamente [62].

Numa análise de cinco ensaios clínicos randomizados que avaliaram a segurança do bevacizumab em 1745 pacientes com cânceros pulmonar, da mama, e colo-rectal, foi demonstrado que a adição de bevacizumab à quimioterapia aumentava o risco de ETA (*hazard ratio*, 2.0; intervalo de confiança a 95%=1.05 a 3.75; P=0.031) quando comparado com quimioterapia isolada [63].

Embora o papel preciso dos agentes anti-VEGF-A no desenvolvimento de ETA não esteja completamente compreendido, tem sido sugerido que a inibição de VEGF-A pode comprometer a regulação da expressão de genes pró-inflamatórios que promovem doença arteriovascular conduzindo a trombose [40].

Apesar de as dosagens da terapia intra-vítrea serem de magnitude muito inferior em diversas ordens à da injeção intravenosa, após a injeção intra-vítrea pode haver detecção do fármaco no soro, havendo o risco teórico de efeitos adversos sistémicos com a injeção intra-vítrea de agentes anti-VEGF usados no tratamento da DMI [35, 56].

Em estudos de farmacocinética em macacos *rhesus*, após administração intra-vítrea bilateral de 0.5 mg de pegaptanib, foram encontrados picos plasmáticos de 0.4 mg/ml; quatro semanas mais tarde, os níveis médios de pegaptanib permaneceram em cerca de 3 ng/ml. Em humanos, foram alcançados níveis plasmáticos médios de 80 ng/ml após uma injeção intra-vítrea de 3 mg de pegaptanib. Da mesma forma, foram detectados picos plasmáticos de 150 ng/ml de ranibizumab em macacos *cynomolgus* após administração intra-vítrea bilateral de 500 µg do fármaco [44].

Em estudos de farmacocinética realizados em coelhos, a semi-vida intra-vítrea do ranibizumab foi de 2.88 dias, e não foi detectado nenhum fármaco no soro, nem no olho não injectado [64]. No estudo que avaliou a farmacocinética do bevacizumab [65], a semi-vida deste fármaco no humor vítreo foi de 4.32 dias, e de 6.86 dias no soro; foi detectada uma concentração máxima de 3.3µg/ml (0.8% da concentração intra-vítrea máxima) oito dias após a administração; foram ainda detectadas pequenas concentrações no olho não injectado. Estas diferenças devem-se

provavelmente ao facto de o ranibizumab ser uma molécula de menores dimensões do que o bevacizumab e poder penetrar mais rapidamente na retina e ser eliminado mais rapidamente da circulação sistémica do que o bevacizumab. Contudo, há que ter em atenção que estes estudos foram realizados em animais, com as consequentes limitações na sua extrapolação para humanos [64].

7.4. Efeitos adversos oculares

Para além dos efeitos adversos sistémicos dos agentes anti-VEGF, também existem complicações locais associadas à administração intra-vítrea do fármaco, que incluem endoftalmite, hemorragia, rasgadura do EPR e descolamento da retina [66-67]. A maioria dos ensaios prospectivos que avaliaram o pegaptanib e o ranibizumab reportaram taxas de endoftalmite entre 0.7 a 1.6% por olho. A abrasão corneana, quemose conjuntival, lesão do cristalino, uveíte anterior, hemorragia vítrea, hemorragias retinianas múltiplas, diminuição do calibre vascular vítreo, e rasgadura do EPR têm sido reportados após a administração intra-vítrea de bevacizumab [66].

Por último, embora o VEGF esteja implicado na patologia de doenças neovasculares oculares, o VEGF endógeno desempenha um papel na sobrevivência dos neurónios da retina, células de *Muller* e fotorreceptores, e é essencial para a manutenção e função normal da retina do adulto [66].

Os resultados destes estudos argumentam para o uso cauteloso de terapias anti-VEGF intra-vítreas a longo prazo [66].

8. Referências

1. EHRlich R, HARRIS A, KHERADIYA NS, WINSTON DM, CIULLA TA, WIROSTKO B. Age-related macular degeneration and the aging eye. *Clin Interv Aging*, 2008. 3(3):473-82.
2. FERET A, STEINWEG S, GRIFFIN HC, GLOVER S. Macular degeneration: Types causes, and possible interventions. *Geriatric Nursing*, 2007. 28(6):387-392.
3. WONG TY. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology*, 2008. 115(9):1524-1524.
4. BIRD AEC, BRESSLER NM, BRESSLER SB et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*, 1995. 39(5):367-374.
5. MCCONNELL V, SILVESTRI G. Age-related macular degeneration. *Ulster Med J*, 2005. 74(2):82-92.
6. VAN LEEUWEN R, CHAKRAVARTHY U, VINGERLING JR et al. Grading of age-related maculopathy for epidemiological studies: Is digital imaging as good as 35-mm film? *Ophthalmology*, 2003. 110(8):1540-4.
7. AGE-RELATED EYE DIS STUDY RES, GRP. The age-related eye disease study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: The Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. *Am J Ophthalmol*, 2001. 132(5):668-681.
8. VAN LEEUWEN R, KLAVER CC, VINGERLING JR, HOFMAN A, DE JONG P. Epidemiology of age-related maculopathy: a review. *Eur J Epidemiol*, 2003. 18(9):845-854.
9. Age-related macular degeneration. Available from: <http://one.aao.org/CE/practiceguidelines/PPP.aspx>.
10. ARROYO JG. Age-related macular degeneration: Treatment and prevention. 2009. Available from: www.uptodate.com.

11. COLEMAN HR, CHAN CC, FERRIS FL, CHEW EY. Age-related macular degeneration. *Lancet*, 2008. 372(9652):1835-1845.
12. KLEIN R, KLEIN BEK, KNUDTSON MD, MEUER SM, SWIFT M, GANGNON RE. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2007. 114(2):253-262.
13. VINGERLING JR, DIELEMANS I, HOFMAN A et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam study. *Ophthalmology*, 1995. 102(2):205-210.
14. VAN LEEUWEN R, KLAVER CC, VINGERLING JR, HOFMAN A, DE JONG P. The risk and natural course of age-related maculopathy - Follow-up at 61/2 years in the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol*, 2003. 121(4):519-526.
15. MITCHELL P, WANG JJ, FORAN S, SMITH W. Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 2002. 109(6):1092-7.
16. KATTA S, KAUR SI, CHAKRABARTI S. The molecular genetic basis of age-related macular degeneration: an overview. *J Genet*, 2009. 88(4):425-49.
17. HAMMOND CJ, WEBSTER AR, SNIEDER H, BIRD AC, GILBERT CE, SPECTOR TD. Genetic influence on early age-related maculopathy - A twin study. *Ophthalmology*, 2002. 109(4):730-736.
18. KLAVER CCW, WOLFS RCW, ASSINK JJM, VAN DUIJN CM, HOFMAN A, DE JONG P. Genetic risk of age-related maculopathy - Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol*, 1998. 116(12):1646-1651.
19. COOK HL, PATEL PJ, TUFAIL A. Age-related macular degeneration: diagnosis and management. *Br Med Bull*, 2008. 85:127-149.
20. MOSHFEGHI DM, BLUMENKRANZ MS. Role of genetic factors and inflammation in age-related macular degeneration. *Retina*, 2007. 27(3):269-275.
21. RIVERA A, FISHER SA, FRITSCHKE LG et al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet*, 2005. 14(21):3227-3236.

22. KLEIN R. Overview of progress in the epidemiology of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Epidemiol*, 2007. 14:184-187.
23. TAN JSL, MITCHELL P, SMITH W, WANG JJ. Cardiovascular risk factors and the long-term incidence of age-related macular degeneration - The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 2007. 114(6):1143-1150.
24. WANG JJ, SMITH W, KLEIN BEK, TOMANY S, MITCHELL, P. Cataract surgery and the 5-year incidence of late-stage age-related maculopathy - Pooled findings from the Beaver Dam and Blue Mountains Eye Studies. *Ophthalmology*, 2003. 110(10):1960-1967.
25. DE JONG P. Mechanisms of disease: Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006. 355(14):1474-1485.
26. HUANG JD, PRESLEY JB, CHIMENTO MF, CURCIO CA, JOHNSON M. Age-related changes in human macular Bruch's membrane as seen by quick-freeze/deep-etch. *Exp Eye Res*, 2007. 85(2):202-218.
27. PROVIS JM, PENFOLD PL, CORNISH EE, SANDERCOE TM, MADIGAN MC. Anatomy and development of the macula: specialisation and the vulnerability to macular degeneration. *Clin Exp Optom*, 2005. 88(5):269-81.
28. DING XY, PATEL M, CHAN CC. Molecular pathology of age-related macular degeneration. *Progr Retin Eye Res*, 2009. 28(1):1-18.
29. SARKS S, CHEREPANOFF S, KILLINGSWORTH M, SARKS J. Relationship of basal laminar deposit and membranous debris to the clinical presentation of early age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007. 48(3):968-977.
30. SARKS SH, ARNOLD JJ, KILLINGSWORTH MC, SARKS SP. Early drusen formation in the normal and aging eye and their relation to age related maculopathy: a clinicopathological study. *Br J Ophthalmol*, 1999. 83(3):358-368.
31. GROSSNIKLAUS HE, GREEN WR. Choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*, 2004. 137(3):496-503.
32. KAUFMAN SR. Developments in age-related macular degeneration: Diagnosis and treatment. *Geriatrics*, 2009. 64(3):16-19.

33. KASSOF A. A randomized, placebo-controlled clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report No. 8. *Arch of Ophthalmol*, 2008. 126(9):1251-1251.
34. NOVACK GD. Pharmacotherapy for the treatment of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2008. 48:61-78.
35. VAN WIJNGAARDEN P, QURESHI SH. Inhibitors of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the management of neovascular age-related macular degeneration: a review of current practice. *Clin Exp Optometry*, 2008. 91(5):427-437.
36. MILLER JW, ADAMIS AP, SHIMA DT et al. Vascular endothelial growth-factor vascular-permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol*, 1994. 145(3):574-584.
37. SHAMS N, IANCHULEV T. Role of vascular endothelial growth factor in ocular angiogenesis. *Ophthalmol Clin North Am*, 2006. 19(3):335-44.
38. SHIMA DT, ADAMIS AP, FERRARA N et al. Hypoxic induction of endothelial-cell growth-factors in retinal cells - identification and characterization of vascular endothelial growth-factor (VEGF) as the mitogen. *Mol Med*, 1995. 1(2):182-193.
39. ADAMIS AP, SHIMA DT, TOLENTINO MJ et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol*, 1996. 114(1):66-71.
40. CSAKY K, DO DV. Safety Implications of Vascular Endothelial Growth Factor Blockade for Subjects Receiving Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapies. *Am J Ophthalmol*, 2009.
41. GRAGOUDAS ES, ADAMIS AP, CUNNINGHAM ET, FEINSOD M, GUYER DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2004. 351(27):2805-2816.
42. SINGERMAN LJ, MASONSON H, PATEL M et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: third-year safety results of the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation (VISION) trial. *Br J Ophthalmol*, 2006. 92:1606-1611.

43. JEGANATHAN VSE, VERMA N. Safety and efficacy of intravitreal anti-VEGF injections for age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*, 2009. 20(3):223-225.
44. TUNON J, RUIZ-MORENO JM, MARTIN-VENTURA JL, BLANCO-COLIO LM, LORENZO O, EGIDO J. Cardiovascular Risk and Antiangiogenic Therapy for Age-related Macular Degeneration. *Surv Ophthalmol*, 2009. 54(3):339-348.
45. ROSENFELD PJ, BROWN DM, HEIER JS et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006. 355(14):1419-1431.
46. BROWN DM, MICHELS M, KAISER PK, HEIER JS, SY JP, IANCHULEY T. Ranibizumab versus Verteporfin Photodynamic Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results of the ANCHOR Study. *Ophthalmology*, 2009. 116(1):57-65.
47. FUNG AE, LALWANI GA, ROSENFELD PJ 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(4):566-583.
48. 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(2):239-248.
49. MITCHELL P, KOROBELNIK JF, LANZETTA P et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol*, 2009.
50. ALEXANDER SL, LINDE-ZWIRBLE WT, WERTHER W et al. Annual rates of arterial thromboembolic events in medicare neovascular age-related macular degeneration patients. *Ophthalmology*, 2007. 114(12):2174-2178.
51. ANTOSZYK AN, TUOMI L, CHUNG CY, SINGH A. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): Year 2 results. *Am J Ophthalmol*, 2008. 145(5):862-874.

52. SPAIDE RF, LAUD K, FINE HF et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*, 2006. 26(4):383-390.
53. BASHSHUR ZF, HADDAD ZA, SCHAKAL A, JAAFAR RF, SAAB M, NOUREDDIN BN. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: A one-year prospective study. *Am J Ophthalmol*, 2008. 145(2):249-256.
54. SACU S, MICHELS S, PRAGER F et al. Randomised clinical trial of intravitreal Avastin vs photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone: long-term results. *Eye*, 2009. 23(12):2223-2227.
55. CARNEIRO AM, FALCAO MS, BRANDAO EM, FALCAO-REIS FM. Intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration with or without prior treatment with photodynamic therapy: one-year results. *Retina*, 2010. 30(1):85-92.
56. BHISITKUL RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol*, 2006. 90(12):1542-1547.
57. FERRARA N. Vascular endothelial growth factor: Basic science and clinical progress. *Endocr Rev*, 2004. 25(4):581-611.
58. GERBER HP, HILLAN KJ, RYAN AM et al. VEGF is required for growth and survival in neonatal mice. *Development*, 1999. 126(6):1149-1159.
59. FERRARA N, GERBER HP, LECOUTER J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*, 2003. 9(6):669-676.
60. HO QT, KUO CJ. Vascular endothelial growth factor: Biology and therapeutic applications. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007. 39(7-8):1349-1357.
61. KAMBA T, MCDONALD DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer*, 2007. 96(12):1788-1795.
62. KABBINAVAR FF, SCHULZ J, MCCLEOD M et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol*, 2005. 23(16):3697-705.

63. SCAPPATICCI FA, SKILLINGS JR, HOLDEN SN et al., Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*, 2007. 99(16):1232-1239.
64. BAKRI SJ, SNYDER MR, REID JM, PULIDO JS, EZZAT MK, SINGH RJ. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology*, 2007. 114(12):2179-2182.
65. BAKRI SJ, SNYDER MR, REID JM, PULIDO JS, SINGH RJ. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (avastin). *Ophthalmology*, 2006. 114(5):855-859.
66. JARDELEZA MS, MILLER JW. Review of anti-VEGF therapy in proliferative diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol*, 2009. 24(2):87-92.
67. TEZEL TH, KAPLAN HJ. Are intravitreal anti-VEGF antibodies safe? *Ocul Immunol Inflamm*, 2007. 15(1):1-2.

Tabela I - Taxas de segurança ocular e sistêmica de ensaios clínicos randomizados para o ranibizumab. (Adaptado de Csaky et al 2009)

	MARINA - 2 anos			ANCHOR – 2 anos			FOCUS – 2 anos		PIER – 1 ano		SAILOR – 1 ano		
	Injeção placebo (n=236)	Ranibizumab 0,3mg (n=238)	Ranibizumab 0,5mg (n=239)	TFD verteporfina (n=143)	Ranibizumab 0,3mg (n=137)	Ranibizumab 0,5mg (n=140)	PDT (n=56)	Ranibizumab + PDT (n=105)	Injeção placebo (n=63)	Ranibizumab 0,3mg (n=59)	Ranibizumab 0,5mg (n=61)	Ranibizumab 0,3 mg (n=1169)	Ranibizumab 0,5 mg (n=1209)
Efeitos adversos													
oculares, n (%)													
- Endoftalmite presumida	0	2 (0,8)	3 (1,3)	0	0	3 (2,1)	0	3 (2,9)	0	0	0	2 (0,2)	5 (0,4)
- Uveíte	0	3 (1,3)	3 (1,3)	0	0	1 (0,7)	0	4 (3,8)	0	0	0	1 (0,1)	2 (0,2)
- Catarata traumática	0	0	1 (0,4)	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0,1)	1 (0,1)
- Descolamento da retina regmatogéneo	1 (0,4)	0	0	1 (0,7)	2 (1,5)	0	0	0	0	0	0	1 (0,1)	0
- Rasgadura da retina	0	1 (0,4)	1 (0,4)	0	0	1 (0,7)	0	1 (1,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
- Hemorragia vítrea	2 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,4)	0	2 (1,5)	0	2 (3,6)	2 (1,9)	0	0	0	4 (0,3)	1 (0,1)
Efeitos adversos													
sistémicos, n (%)													
- HTA	38(16,1)	41 (17,2)	39 (16,3)	23 (16,1)	13 (9,5)	17 (12,1)	0	1 (1,0)	5 (8,1)	4 (6,8)	6 (9,8)	105 (9,0)	125 (10,3)

-EAM não fatal	4 (1,7)	6 (2,5)	3 (1,3)	2 (1,4)	1 (0,7)	5 (3,6)	3 (5,4)	0	0	0	0	14 (1,2)	15 (1,2)
- AVC não fatal	2 (0,8)	3 (1,3)	6 (2,5)	2 (1,4)	3 (2,2)	0	0	5 (4,8)	0	0	0	8 (0,7)	15 (1,2)
- Morte													
- Causa vascular	4 (1,7)	3 (1,3)	3 (1,3)	3 (2,1)	2 (1,5)	2 (1,4)	1 (1,8)	0	0	0	0	11 (0,9)	10 (0,8)
- Causa não vascular	2 (0,8)	2 (0,8)	3 (1,3)	2 (1,4)	3 (2,2)	1 (0,7)	0	1 (1,0)	0	0	0	8 (0,7)	18 (1,5)
- Hemorragia não ocular	13 (5,5)	22 (9,2)	21 (8,8)	7 (4,9)	12 (8,8)	13 (9,3)	4 (7,1)	7 (6,7)	3 (4,8)	2 (3,4)	4 (6,6)	33 (2,9)	37 (3,1)

Legenda: AVC, acidente vascular cerebral; EAM, enfarte agudo do miocárdio; HTA, hipertensão arterial; n, número de pacientes; TFD, terapia fotodinâmica.