

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

LÍVIA CARLA DE SOUZA NASSAR BIANCHI

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO USO DE RADIOTERAPIA
INTRAOCULAR COM ESTRÔNCIO 90 E BEVACIZUMABE NO TRATAMENTO
DE PACIENTES PORTADORES DE DEGENERAÇÃO MACULAR
RELACIONADA À IDADE, FORMA EXSUDATIVA

Goiânia
2012

LÍVIA CARLA DE SOUZA NASSAR BIANCHI

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO USO DE RADIOTERAPIA
INTRAOCULAR COM ESTRÔNCIO 90 E BEVACIZUMABE NO TRATAMENTO
DE PACIENTES PORTADORES DE DEGENERAÇÃO MACULAR
RELACIONADA À IDADE, FORMA EXSUDATIVA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Ávila
Co-Orientador: Prof. Dr. David Leonardo Cruvinel Isaac

**Goiânia
2012**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
GPT/BC/UFG

Bianchi, Lívia Carla de Souza Nassar.
B577a Avaliação da eficácia e segurança do uso de
radioterapia intraocular com estrôncio 90 e bevacizumabe
no tratamento de pacientes portadores de degeneração
macular relacionada à idade, forma exsudativa [manuscrito]
/ Lívia Carla de Souza Nassar Bianchi. - 2012.
xix, 113 f. : il., figs, tabs.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Ávila; Coorientador: Prof.
Dr. David Leonardo Cruvinel Isaac.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de
Goiás, Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde, 2012.
Bibliografia.
Inclui lista de tabelas, figuras, gráficos, símbolos, siglas
e abreviaturas.
Apêndices.

1. Degeneração macular – Tratamento. 2. Radioterapia
intraocular – Uso. 3. Neovascularização coroídea. I. Título.

CDU: 617.736

Mãe, a você, todos os méritos possíveis. Meu amor e agradecimento.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me permitir uma caminhada repleta de ensinamentos, vitórias e muitas realizações ao lado de pessoas maravilhosas.

Não teria conseguido chegar até aqui sem a disposição, a luta e a firmeza da minha mãe Márcia, sem o apoio e a dedicação dos meus avós Geralda e Ramiô, fundamentais na minha vida, e sem o carinho e amizade dos meus tios, Sérgio e Gevys.

Agradeço ao meu marido Alessandro, por encher a minha vida de amor e alegria. Ao meu filho Luigi, pois sua chegada transbordou a nossa casa de felicidade e me encheu de garra e vontade de ser uma pessoa melhor a cada dia.

Agradeço imensamente ao Professor Doutor Marcos Pereira de Ávila, Professor Titular de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, Diretor do CEROF/UFG e Diretor presidente do Centro Brasileiro de Cirurgia de Olhos, que me auxiliou desde os primeiros passos da minha formação profissional, me permitindo estar sempre ao lado do que há de melhor e mais atual em nossa profissão. Sua dedicação imensurável à Oftalmologia e o incentivo ao crescimento dos jovens profissionais, me enchem de orgulho por ter o privilégio de tê-lo como referência, como mestre, orientador e amigo. Minha eterna gratidão e respeito.

Agradeço da mesma forma, ao Professor Doutor David Leonardo Cruvinel Isaac, pelo apoio, amizade, e pela co-orientação deste trabalho.

Aos Doutores Francisco Eduardo Lima, Durval Carvalho, Arnaldo Cialdini, José Beniz Neto, Henrique Celso, Edison Geraissate, Vicente Carvalho, José Ricardo Costa, Alexandre Chater Taleb, Roberto Murillo Limongi, Ricardo Rezende, Camila Ávila Geraissate, Henrique Rocha, Luís Alexandre e Humberto Borges pelo acolhimento, inspiração e pelos conhecimentos compartilhados.

Ao Professor Doutor Alan Ricardo Rassi, e a todos os colegas oftalmologistas do Centro de Referência em Oftalmologia da Universidade Federal de Goiás, pela grande importância na minha formação profissional.

À Sra. Divina Lúcia Oliveira, grande amiga, pela contribuição nos cuidados com todos os pacientes envolvidos nesse projeto, pela paciência e auxílio na realização dos exames.

À Sra. Maria Clarice Oliveira Reis, técnica em fotografia ocular no Centro Brasileiro de Cirurgia de Olhos, por sua dedicação e realização dos exames.

Ao amigo Doutor Luís Guilherme de Freitas, por todo auxílio, amizade e empenho nos momentos difíceis.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à equipe de funcionários do Centro Brasileiro de Cirurgia de Olhos, em especial às Sras. Reila Nunes, Iracy Reis, Anethy Rosa e Helaine Sales, e aos funcionários do Centro de Referência em Oftalmologia, em especial às Sras. Maria José Alves e Maria Goretti de Araújo e ao Sr. Braz Rosa Pereira, pelo apoio durante todo o trabalho.

À Professora Denise Lopes Rodrigues, por sua amizade e importante contribuição neste trabalho.

À Doutora Roberta Signini, professora de metodologia científica, pela disponibilidade, auxílio e paciência.

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	01
2.REVISÃO DA LITERATURA.....	04
2.1 Anatomia e fisiopatologia.....	04
2.2 Definição de Degeneração Macular Relacionada à Idade.....	06
2.3 Epidemiologia.....	06
2.4 Fatores de risco.....	08
2.5 Classificação.....	11
2.5.1 Degeneração Macular Relacionada à Idade Seca.....	11
2.5.2 Degeneração Macular Relacionada à Idade Exsudativa.....	15
2.6 Diagnóstico.....	20
2.6.1 Angiofluoresceinografia.....	20
2.6.2 Videoangiografia digital com indocianina verde.....	21
2.6.3 Tomografia de coerência óptica.....	23
2.7 Prevenção.....	25
2.8 Tratamentos da forma exsudativa.....	26
2.8.1 Fotocoagulação a laser	26
2.8.2 Termoterapia transpupilar.....	27
2.8.3 Terapia fotodinâmica.....	27
2.8.4 Corticosteróides.....	28
2.8.5 Drogas antiangiogênicas.....	30
2.8.6 Outras opções medicamentosas.....	35
2.8.7 Cirurgia macular	36
2.8.7.1 Translocação macular.....	36
2.8.7.2 Remoção da neovascularização de coróide.....	36
2.8.8 Radioterapia intraocular.....	36
2.8.9 Terapias combinadas.....	38
3. OBJETIVOS.....	40
4. METODOLOGIA.....	41
4.1 Tipo e local do estudo.....	41
4.2 População estudada, critérios de inclusão e exclusão da amostra.....	41
4.3 Aspectos éticos.....	43

4.4 Realização do tratamento.....	44
4.4.1 Injeção intravítrea de bevacizumabe.....	44
4.4.2 Vitrectomia.....	45
4.4.3 Tratamento radioterápico.....	46
4.5 Critérios de retratamento.....	49
4.5 Coleta de dados (exame oftalmológico e exames complementares).....	49
4.6 Métodos estatísticos empregados.....	50
4.7 Parâmetros de avaliação.....	51
5. RESULTADOS.....	52
6. DISCUSSÃO.....	61
7. CONCLUSÕES.....	65
8. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	66
APÊNDICES.....	67
REFERÊNCIAS.....	68
ANEXOS.....	85
Anexo 1: Parecer do Comitê de Ética	85
Anexo 2: Artigo publicado.....	86

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Conversão da acuidade visual	50
Tabela 2	Dados demográficos, fatores de risco associados e subtipo das lesões neovasculares da coróide.	53
Tabela 3	Média, desvio padrão e intervalo de confiança, da quantidade média de letras para cada período.	55
Tabela 4	Média, desvio padrão e intervalo de confiança da média da avaliação logmar em cada período.	55
Tabela 5	Distribuição dos pacientes pela piora da catarata e ocorrência de cirurgia, de acordo com os grupos de tratamento.	57
Tabela 6	Comparação entre os dois grupos de tratamento, quanto ao número de recorrências e de retratamentos com bevacizumabe	59

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Terminologia anatômica da mácula e porções histológicas correspondentes.	06
Figura 2	Olho direito. Fotografia colorida, monocromática e angiofluoresceinografia demonstrando a presença de drusas maculares.	12
Figura 3	Olho esquerdo. Atrofia geográfica observada à retinografia colorida, monocromática, angiofluoresceinografia e tomografia de coerência óptica.	14
Figura 4	Imagem esquemática demonstrando o crescimento dos neovasos, de origem coroidal, nos espaços compreendidos entre o epitélio pigmentado da retina e a membrana de Bruch e/ou retina neurosensorial.	15
Figura 5	Diferentes localizações da neovascularização de coróide. A: peripapilar; B: extrafoveal; C: justafoveal e D: subfoveal.	17
Figura 6	Imagens angiofluoresceinográficas de neovascularização de coróide: (A) clássica e (B) oculta.	17
Figura 7	Neovascularização clássica de coróide, observada através de angiofluoresceinografia inicial, com melhoramento da imagem e em fase tardia.	21
Figura 8	Neovascularização de coróide hemorrágica. A: foto monocromática verde. B: angiofluoresceinografia com bloqueio total da NVC. C/D: Indicianina verde possibilitando a localização temporal da NVC (hiperfluorescência).	22

Figura 9	NVC clássica observada à angiofluoresceinografia, indocianina verde e tomografia de coerência óptica. Note a presença de tecido neovascular e líquido subretiniano observados no OCT.	23
Figura 10	Aspecto normal da retina, observado através do OCT; exemplo de neovascularização da coróide e NVC oculta justapapilar.	25
Figura 11	Posicionamento correto das cânulas de infusão e endoiluminação e do sistema de braquiterapia.	46
Figura 12	Sistema de braquiterapia NeoVista - sonda de liberação e demonstração do dispositivo de segurança para armazenagem da fonte ou liberação da radiação para tratamento.	47
Figura 13	Design da sonda de liberação, utilizada à direita durante o procedimento cirúrgico.	48
Figura 14	Doses irradiadas para o cristalino, nervo óptico, disco óptico e retina durante o procedimento radioterápico com 24Gy, imediatamente acima da lesão.	49
Figura 15	Angiofluoresceinografia da fase intermediária demonstrando a neovascularização de coróide pré-tratamento (A), aos 24 meses (B), com 36 meses de seguimento (C) e com 43 meses (D).	58
Figura 16	A: Retinografia colorida, monocromática e angiofluoresceinografia demonstrando a presença de NVC oculta pré-tratamento. B: Mesma avaliação, 36 meses após o tratamento inicial, em paciente do grupo I. Quadro estável, NVC obliterada e ausência de recorrências.	59

Figura 17 Imagem de tomografia de coerência óptica demonstrando a
variação da espessura macular ao longo do tratamento.
(A) pré tratamento com radioterapia associada ao bevacizumabe;
(B) 36 meses após o tratamento

60

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Ganho e/ou perda de letras ao longo de 36 meses, comparados ao início do tratamento	54
Gráfico 2	Evolução do número de letras no decorrer do tempo	56
Gráfico 3	Evolução do logmar no decorrer do tempo	56
Gráfico 4	Evolução do número de letras no decorrer do tempo, comparando pacientes fumantes e não fumantes.	57

LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

AF – Angiofluoresceinografia
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AV – Acuidade Visual
CBCO- Centro Brasileiro de Cirurgia de Olhos
CEP – Comitê de Ética em Pesquisa
CEROF – Centro de Referência em Oftalmologia
cm – Centímetro
DEP - Descolamento do Epitélio Pigmentado
DMRI – Degeneração Macular Relacionada à Idade
EPR – Epitélio Pigmentado da Retina ou Epitélio Pigmentado Retiniano
EUA - Estados Unidos da América
HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica
HC – Hospital das Clínicas
IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC – Intervalo de Confiança
ICV - Indocianina Verde
IMC – Índice de Massa Corpórea
IrPt – Iridio Platina
LogMAR – Teste estatístico de curva de regressão com escala logarítmica de mínimo ângulo de resolução
MAVC - Melhor Acuidade Visual Corrigida
mm – Milímetro
mg - Miligrama
nm – Nanômetro
NVC - Neovascularização de Coróide
NVSR - Neovasos Subretinianos
OMS – Organização Mundial de Saúde
P – Significância Estatística.
PVG - Perda Visual Grave
 R^2 – Correlação estatística entre duas variáveis
Sr90 - Estrôncio 90

TFD - Terapia Fotodinâmica
TTT - Termoterapia Transpupilar
UFG – Universidade Federal de Goiás
UI - Unidade Internacional (unidade de medida)
VDIV - Videoangiografia Digital com Indocianina Verde
VTFI - Vazamento Tardio de Fonte Indeterminada
Y-90 - Ítrio 90
 μm – Micrômetro ou Micra
% – Por cento (indica porcentagem)
° - Grau
-- Menos
+ – Mais
 $\leq$ – Menor ou igual
 $\geq$ - Maior ou igual
< – Menor que
> – Maior que
® - Marca registrada

SIGLAS E ABREVIATURAS EM LÍNGUA ESTRANGEIRA

AMD - *Age-related Macular Degeneration* (Degeneração Macular Relacionada à Idade).

ANCHOR - *Anti-vascular endothelial growth factor Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration compared ranibizumab with verteporfin photodynamic therapy* (Estudo de comparação entre o ranibizumabe e a terapia fotodinâmica no tratamento da neovascularização de coróide predominantemente clássica em DMRI).

AREDS - *Age-related Eye Disease Study* (Estudo sobre as doenças oculares relacionadas à idade).

BCVA - *Best-corrected Visual Acuity* (Melhor acuidade visual corrigida).

BDES - *Beaver Dam Eye Study* (Estudo de incidência e progressão da DMRI em Wisconsin).

BMES - *Blue Mountains Eye Study* (Estudo da associação entre deficiência visual e risco de quedas em idosos, realizado na Austrália).

CABERNET - *CNV Secondary AMD Treated with BEta Radiation Epiretinal Therapy* (Estudo em andamento para tratamento das neovascularizações de coróide secundárias a DMRI, através de radioterapia com estrôncio 90 associada ao ranibizumabe).

CATT- *Comparison of Age-related macular degeneration Treatments Trials* (Comparação entre protocolos de tratamento com bevacizumabe e ranibizumabe, para degeneração macular relacionada à idade).

CBWS - *Chesapeake Bay Watermen Study* (Estudo sobre a incidência e prevalência da degeneração macular relacionada à idade).

CFH - *Complement Factor H* (Complemento do fator H).

CNTF - *Ciliary Neurotrophic Factor* (Fator neurotrófico ciliar).

CNV - *Choroidal Neovascularization* (Neovascularização de coróide).

DNA - *Deoxyribonucleic Acid* (Ácido Desoxirribonucleico).

Et al. - Abreviação de et alii. Expressão latina que significa “e outros”.

ETDRS - *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudo clínico norte-americano do tratamento precoce da retinopatia diabética).

FDA - *Food and Drug Administration* (Órgão regulatório americano).

Gy - *Gray* (Representa a quantidade de energia de radiação ionizante absorvida (ou dose) por unidade de massa).

LOCS - *Lens Opacities Classification System* (Sistema de Classificação de Opacificação das Lentes).

MPS - Macular Photocoagulation Study (Estudo da fotocoagulação macular).

MARINA - *Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration* (Estudo de avaliação do ranibizumabe no tratamento da neovascularização de coróide minimamente clássica ou oculta em DMRI).

MERLOT - *Macular EpiRetinal Brachytherapy Versus Lucentis® Only Treatment* (Estudo para avaliar a segurança e eficácia do tratamento com braquiterapia epirretiniana macular, nas neovascularizações de coróide subfoveais secundárias à DMRI, em pacientes previamente tratados com terapia anti-VEGF).

OCT - *Optical Coherence Tomography* (Tomografia de coerência óptica).

Off-label – refere-se à medicação que não possui indicação aprovada na ANVISA para determinado tratamento (não foi testada, nem aprovada, nem possui indicação na bula do medicamento para determinada finalidade).

RNA - *Ribonucleic Acid* (Ácido Ribonucleico).

RS - *Rotterdam Study* (Estudo para avaliar a prevalência e as causas de cegueira e deficiência visual em idosos).

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences* (Programa computacional para análise e cálculos estatísticos).

TAP - *Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy* (Estudo do tratamento das neovascularizações de coróide subfoveais com terapia fotodinâmica).

VEGF - *Vascular Endothelial Growth Factor* (Fator de crescimento do endotélio vascular).

VEGF trap - *Vascular Endothelial Growth Factor trap* (Fator de crescimento do endotélio vascular de liberação prolongada).

VIP - *Verteporfin in Photodynamic Therapy Trial* (Estudo da terapia fotodinâmica com verteporfirina).

VISION - *VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization* (Estudo do pegaptanibe sódico no tratamento das neovascularizações de coróide secundárias à DMRI).

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia e segurança da braquiterapia epimacular com estrôncio 90 e bevacizumabe intravítreo para tratamento da neovascularização coróideia subfoveal secundária à degeneração macular relacionada à idade exsudativa, e observar seus efeitos na acuidade visual e espessura macular, em 36 meses de seguimento.

Metodologia: Foram estudados 16 pacientes portadores de neovascularização coróideia, (predominantemente clássicas, minimamente clássicas e ocultas) tratados com dose única de radiação de 24Gray, durante vitrectomia via pars plana, associada a duas injeções de bevacizumabe uma no início do tratamento e a outra um mês após. Foram realizados exame oftalmológico completo, angiofluoresceinografia e tomografia de coerência óptica na visita inicial, a cada três meses durante o primeiro ano e a cada seis meses durante o segundo e o terceiro anos de seguimento.

Resultados: Dos 16 casos, 2 (12,5%) perderam mais de 15 letras ao final de 36 meses, e 3 pacientes (18,75%) perderam menos de 15 letras. Dentre os pacientes que melhoraram a acuidade visual, 3 (18,75%) ganharam menos de 15 letras e 8 (50%) ganharam mais de 15 letras ao final do tratamento. A média da melhor acuidade visual corrigida demonstrou ganho de 16,0 letras ao final de 12 meses. Após 36 meses (n = 16), a média da melhor acuidade visual corrigida apresentou um ganho de 10,4 letras pela tabela ETDRS. Dos 16 olhos observados, 6 necessitaram de tratamento adicional.

Na avaliação da espessura macular, 10 (62,5%) dos 16 pacientes apresentaram diminuição da espessura, 3 olhos (18,75%) mantiveram valores semelhantes no início e ao final de 36 meses, e 3 olhos (18,75%) apresentaram aumento da espessura macular.

Conclusão: A braquiterapia epimacular combinada ao uso de bevacizumabe se mostra como uma possível opção terapêutica para a neovascularização de coróide na degeneração macular relacionada à idade. O procedimento foi considerado seguro e bem tolerado, com melhora antômica-funcional compatível aos tratamentos atualmente disponíveis.

Palavras-chave: degeneração macular, neovascularização coroidal, braquiterapia, antiangiogênico.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the efficacy and safety of strontium-90 epimacular brachytherapy combined with intravitreal bevacizumab for treating subfoveal choroidal neovascularization secondary to exudative age-related macular degeneration. Its effects on visual acuity and macular thickness at 36 months of follow up were also studied.

Methods: Sixteen patients with predominantly classic, minimally classic and occult choroidal neovascularization were treated with a single 24 Gy dose of radiation during pars plana vitrectomy, associated to two injections of bevacizumab at baseline and one injection at the one-month visit. The patients underwent a complete ophthalmologic examination, which included fluorescein angiography and optical coherence tomography, at the initial visit, every three months during the first year, and every six months during the second and third years of follow up.

Results: Of the 16 cases, 2 patients (12.5%) lost more than 15 letters at the end of 36 months, and 3 (18.75%) lost fewer than 15 letters. Among the patients with improved visual acuity, 3 (18.75%) gained less than 15 letters and 8 (50%) gained more than 15 letters at the end of treatment. The mean best corrected visual acuity showed a gain of 16.0 letters at 12 months. After 36 months (n = 16), the mean best corrected visual acuity showed a gain of 10.4 letters. Of the 16 eyes included in the study, six required further therapy. The evaluation of macular thickness showed decreased thickness in 10, among the 16 patients (62.5%). Three eyes (18.75%) had similar values at the beginning and the end of 36 months, and 3 eyes (18.75%) showed increased macular thickness.

Conclusion: Epimacular brachytherapy combined with bevacizumab may be considered a possible therapeutic option for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. The procedure was thought to be safe and was well tolerated by the patients. The treatment resulted in anatomical and functional improvements, compatible with currently available therapies.

Keywords: macular degeneration, choroidal neovascularization, brachytherapy, antiangiogenic

1 INTRODUÇÃO

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma doença ocular, caracterizada por dano à mácula e bloqueio da imagem central com perda progressiva da visão nesta região (BRESSLER *et al.*, 1982). Constitui a principal causa de cegueira legal no mundo ocidental em faixas etárias superiores a 50 anos (LEIBOWITZ *et al.*, 1980; KLEIN *et al.*, 1997; KLAVER *et al.*, 1998; WANG *et al.*, 2000).

Apresenta-se nas formas exsudativa (úmida ou neovascular) e na forma não exsudativa (seca ou não neovascular)[BRESSLER *et al.*, 1982; BIRD *et al.*, 1995].

Vinte milhões de brasileiros estão na faixa etária de mais de 65 anos e aproximadamente 14% deles apresentam DMRI (cerca de 2,8 milhões de pessoas), dos quais entre 10 e 15% (280 a 420 mil indivíduos) com a forma neovascular da doença (IBGE, 2006). Nas últimas décadas, tem se registrado um aumento de 30 a 40% no aparecimento da doença em todo o mundo, associado a maior sobrevivência da população (JAVITT *et al.*, 2003).

São quatro as principais causas de cegueira no país: glaucoma, retinopatia diabética, catarata e DMRI (IBGE, 2006). O glaucoma causa lesões irreversíveis, porém a cegueira pode ser evitada com os recursos atuais. Na maioria dos casos, a retinopatia diabética pode ser prevenida e tratada. Embora a catarata não possa ser prevenida, com a cirurgia recupera-se a visão da grande maioria dos pacientes. Para a DMRI, grandes avanços foram alcançados nos últimos anos, promovendo uma mudança favorável e significativa na melhora da qualidade de vida. Entretanto, a prevenção e o tratamento da forma seca da doença ainda não atingiram níveis satisfatórios. Por outro lado, inúmeros tratamentos para a forma úmida surgiram desde os anos 80, culminando nos últimos anos com o uso dos medicamentos antiangiogênicos (ÁVILA *et al.*, 2000; INIBIDORES da angiogênese para o tratamento da DMRI, 2008), porém avanços ainda são necessários.

A monoterapia com o antiangiogênico ranibizumabe (Lucentis[®], Genentech, Califórnia, EUA) tem sido utilizada como primeira opção no tratamento da DMRI exsudativa, embora ainda não seja o tratamento ideal e ofereça desvantagens, como a necessidade de múltiplas injeções mensais, nos primeiros dois anos de tratamento, e os custos (ROSENFELD *et al.*, 2006).

Atualmente, o bevacizumabe (Avastin[®], Genentech, Califórnia, EUA) tem sido amplamente utilizado no tratamento da degeneração macular exsudativa, devido aos bons

resultados oferecidos e ao seu menor custo comparado ao ranibizumabe (MARTIN *et al.*, 2011; MICHELS *et al.*, 2005; AREVALO *et al.*, 2010). A divulgação recente dos resultados do CATT (*Comparison of Age-related macular degeneration Treatments Trials*), estudo multicêntrico de grande rigor científico, patrocinado pelo governo americano, confirmou a não inferioridade do bevacizumabe em relação ao ranibizumabe (MARTIN *et al.*, 2011).

Outra linha de tratamento também em estudo para a DMRI exsudativa é a radioterapia (SIVAGNANAVEL *et al.*, 2004). Inicialmente, aplicava-se a irradiação através de feixe externo, porém não apenas a área alvo, mas os tecidos circundantes eram irradiados, acelerando a progressão da catarata e aumentando os riscos de desenvolvimento de retinopatia por radiação e xeroftalmia (VALANCONNY *et al.*, 2000; CHAKRAVARTHY *et al.*, 1988; CHAKRAVARTHY *et al.*, 2000). Esse mecanismo foi então substituído pela braquiterapia intraocular, que ao contrário da irradiação por feixe externo, permitia uma maior proximidade da área afetada, com menor irradiação para as estruturas adjacentes. O cristalino recebia apenas 5% de irradiação, em oposição a 70% com radiação externa (KIRWAN *et al.*, 2003).

A radioterapia localizada com estrôncio 90 (Sr90) tem a capacidade de evitar a proliferação do tecido vascular pela inibição da neovascularização. A escolha do estrôncio 90 como fonte da braquiterapia ocorreu devido a sua meia vida relativamente curta (28 anos) e a uma profundidade limitada de sua penetração. Isto permite que a dose terapêutica seja liberada para a área de tratamento, porém limita a exposição de tecidos que não sejam alvos.

A monoterapia com radiação demonstrou bons resultados iniciais, com bloqueio da neovascularização, porém com altos índices de recorrência após um ano de seguimento (ÁVILA *et al.*, 2009a; FINGER *et al.*, 1996).

O mecanismo de ação da radiação diferencia-se das drogas antiangiogênicas, pois seu efeito não é agudo. Tanto o bevacizumabe quanto o ranibizumabe agem com rápida diminuição do vazamento e da espessura macular, porém os efeitos são temporários, requerendo múltiplos tratamentos ao longo de meses, até que ocorra lentamente o fechamento anatômico da neovascularização de coróide (SCHOUTEN *et al.*, 2009). Ao contrário, a radiação age destruindo o DNA celular. Seu efeito completo só ocorre quando células suficientes entram em fase de duplicação. Entretanto, o bloqueio anatômico da lesão ocorre em curto intervalo de tempo (WATERS *et al.*, 1996, GRIPP *et al.*, 2002).

A partir do conhecimento desses efeitos, passou-se a acreditar em uma possível sinergia de vantagens na associação entre essas duas modalidades terapêuticas, o que poderia

levar à bons resultados anatômicos e visuais, sem o inconveniente das múltiplas injeções intraoculares, da monoterapia antiangiogênica (WACHSBERGER *et al.*, 2003). A radioterapia intraocular foi então associada inicialmente ao bevacizumabe, por se tratar de uma droga com custo mais acessível e de fácil disponibilidade em vários países, devido a seu uso no tratamento de alguns tipos de tumores (colorretal e mama). Resultados recentes demonstraram bons níveis de melhora visual, baixos índices de recorrência e melhora da espessura macular (ÁVILA *et al.*, 2011).

Atualmente, estudo associando a radioterapia ao ranibizumabe vem sendo realizado em diversos países (CABERNET - *CNV Secondary AMD Treated with BEta Radiation Epi-retinal Therapy*).

Observando-se o impacto que a DMRI exsudativa causa aos pacientes, é marcante a acentuada redução na qualidade de vida causada pela doença (DAMIANO *et al.*, 1998; WILLIAMS *et al.*, 1998; STELMACK *et al.*, 2001; BRODY *et al.*, 2001).

Dentre as terapias existentes, observamos muitas vezes uma lentificação na progressão da doença, porém normalmente são necessários tratamentos repetidos, onde muitas vezes não conseguimos interromper a perda visual indefinidamente. Algumas opções de tratamento disponíveis, ainda são danosas para a visão central, assim como a progressão natural da doença. Por isso, novas tentativas terapêuticas e associações se fazem necessárias.

A proposta deste estudo é avaliar os benefícios da terapia combinada entre o bevacizumabe e a radioterapia intraocular no tratamento da neovascularização coróidea secundária à DMRI.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Anatomia e fisiopatologia

A retina é um complexo de camadas de tecido nervoso que reveste a maior parte da câmara posterior, constituindo o extrato neurosensorial do olho. Nela, mais de 100 milhões de células fotossensíveis transformam a luz em impulsos eletroquímicos, que são enviados ao cérebro pelo nervo óptico. No cérebro, mais precisamente no córtex visual ocorre o processamento das imagens recebidas completando nossa sensação visual. A retina é composta por dez camadas dispostas da parte interna para a externa em: membrana limitante interna; camada de fibras nervosas; camada de células ganglionares; camada plexiforme interna; camada nuclear interna; camada plexiforme externa; camada nuclear externa; membrana limitante externa; camada de fotorreceptores e epitélio pigmentado da retina (EPR). A membrana de Bruch localiza-se entre o EPR e a coriocalilar (PROVIS *et al.*, 2005).

A mácula é uma pequena zona central da retina, ovalada, com aproximadamente 2,0 mm horizontal por 1,5 mm vertical e 0,35 mm de espessura, onde se concentra a visão de detalhes e cores, e maior número de células do epitélio pigmentado. O centro da mácula é a fóvea, localizada a cerca de 4,0 mm temporal e 1,0 mm abaixo da linha do centro do nervo óptico. Na porção mais central encontramos apenas a membrana limitante interna; camada plexiforme externa; camada nuclear externa e membrana limitante externa; com espessamento da camada de fotorreceptores e epitélio pigmentado da retina (PROVIS *et al.*, 2005). Este afinamento permite maior absorção de luz (Figura 1).

Diferente do resto da mácula e da retina, na fóvea, os vasos sanguíneos não cobrem os fotorreceptores. Isto contribui ao alto grau de acuidade visual na região macular porque a luz aos fotorreceptores é menos bloqueada. Comparativamente, a vascularização no resto da mácula é muito densa, criando maior potencial a doenças vasculares (SPAIDE *et al.*, 1999; SPAIDE *et al.*, 2003a).

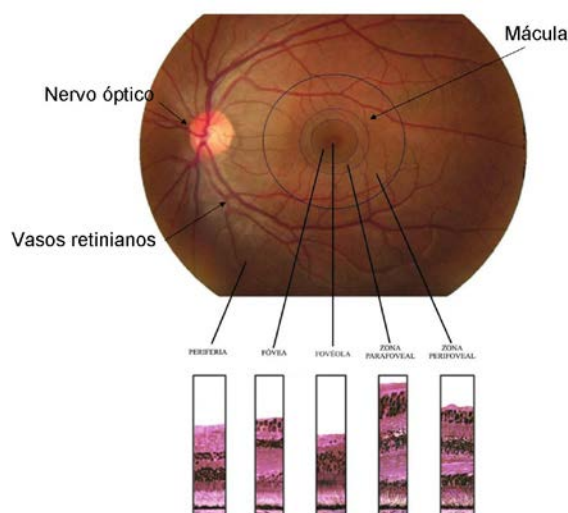


Figura 1: Terminologia anatômica da mácula e porções histológicas correspondentes. (Fonte: Dr.Roberto Pigini).

Os fotorreceptores são classificados em cones, responsáveis pela visão de cores e de detalhes, e em bastonetes, ligados aos estímulos de movimento e luz. Os segmentos externos dos cones são mais numerosos no centro (a foveola só contém cones), enquanto os bastonetes se adensam na região perifoveal. Na fóvea, todas as necessidades essenciais à sua sobrevivência e manutenção dos fotorreceptores, devem ser asseguradas pelo transporte entre a membrana de Bruch e o EPR (PROVIS *et al.*, 2005).

A coriocapilar da coróide, a membrana de Bruch e as células do epitélio pigmentado da retina formam em conjunto, a barreira hematorretiniana, que regula as trocas metabólicas locais.

Uma das teorias etiopatogênicas da DMRI relata que alterações nos bastonetes seriam os mecanismos iniciais da degeneração, o que se justifica pela localização preferencial das drusas serosas (depósitos de material granular mole na lâmina basal da membrana de Bruch), das placas de atrofia inicial e dos neovasos na borda temporal da zona avascular foveal (BRESSLER *et al.*, 1982).

A alteração e a morte dos fotorreceptores provocam a perda da visão no curso da doença (PROVIS *et al.*, 2005). O acometimento dos cones começa na região perifoveal e poupa a fóvea até estágios avançados da doença (DUNAIEF *et al.*, 2002).

A fisiopatologia da DMRI envolve alterações do EPR, fotorreceptores, processos inflamatórios e fatores predisponentes, sob um fundo genético determinado (PROVIS *et al.*, 2005). Uma hipótese clássica baseia-se no envelhecimento e disfunção do EPR, através do acúmulo de lipofucsina, diminuição da atividade lisossomal (catepsina D

neste caso é a enzima mais importante) e perda de melanina (BEATTY *et al.*, 2000). Menor quantidade de melanina significa menor absorção de luz e menor potencial antioxidante. A lipofucsina é uma substância autofluorescente, derivada da degradação de proteínas, lipídios e produtos não digeridos do metabolismo dos segmentos externos dos fotorreceptores. A reabsorção dos resíduos do metabolismo do EPR torna-se dificultada, há diminuição do lúmen dos capilares, e conseqüente alteração hemodinâmica do fluxo coroidal.

2.2 Definição de Degeneração Macular Relacionada à Idade

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma doença ocular, caracterizada por bloqueio da imagem com perda progressiva da visão central (BRESSLER *et al.*, 1982). Constitui a principal causa de perda grave, irreversível da visão central em pessoas acima de 50 anos de idade nos países industrializados (KLAVER *et al.*, 1998; WANG *et al.*, 2000).

Apresenta-se nas formas úmida ou seca (BRESSLER *et al.*, 1982; BIRD *et al.*, 1995).

2.3 Epidemiologia

A DMRI atinge mais frequentemente indivíduos caucasianos observando-se prevalência, nas formas intermediária e avançada, de 16,39% em indivíduos com mais de 80 anos, enquanto em negros a frequência observada é de 2,44% (FRIEDMAN *et al.*, 1999).

Estudos populacionais demonstram uma prevalência atual de 1,75 milhão de americanos (FRIEDMAN *et al.*, 2004) e cerca de 3,5 milhões de europeus portadores de DMRI intermediária ou avançada (REIN *et al.*, 2009). Friedman *et al.*, em 2004, estimaram que nos Estados Unidos, 18% da população com idade entre 65 e 74 anos, e 30% da população com idade superior a 74 anos, apresentem algum estágio da doença. Ainda segundo Friedman *et al.* (2004), o número de pacientes com DMRI deve chegar a três milhões em 2020. Em estudo realizado na Holanda, Vingerling e colaboradores, em 1995, observaram que 1% dos pacientes entre 50 e 65 anos de idade apresentaram sintomas da DMRI. Aproximadamente 10% dos pacientes com 66 a 74 anos de idade

tiveram achados de DMRI, e a incidência aumentou para aproximadamente 30% nos pacientes entre 75 e 85 anos de idade. A prevalência da DMRI aumenta significativamente com a idade.

O atual crescimento populacional prevê que em 2050 a população mundial seja de aproximadamente nove bilhões de pessoas. Deste total, cerca de dois bilhões de indivíduos se concentrariam nas faixas etárias acima de 60 anos (REIN *et al.*, 2009). No Brasil, segundo dados do recenseamento realizado pelo IBGE em 2006, 27 milhões de pessoas encontram-se acima dos 50 anos, e aproximadamente 14% deles apresentam DMRI, dos quais entre 10 e 15% com a forma úmida da doença. Esses dados associados ao aumento da expectativa de vida e a uma população composta por 54% de caucasianos, levam a um presumido aumento de 30 a 40% no aparecimento da doença nos últimos anos (JAVITT *et al.*, 2003), mesmo que não exista estudo de base populacional que avalie o real impacto da doença no Brasil.

Embora a forma mais agressiva da doença quase nunca cause cegueira total, quando acomete ambos os olhos, a habilidade do paciente em realizar tarefas diárias normais pode ser muito prejudicada, afetando sobremaneira sua qualidade de vida (DAMIANO *et al.*, 1998; WILLIAMS *et al.*, 1998; STELMACK *et al.*, 2001; BRODY *et al.*, 2001).

O prognóstico visual é pobre para a maioria dos pacientes que desenvolvem a forma neovascular e a perda grave da visão central pode ser rápida. Bressler *et al.* (1987) demonstraram que aproximadamente 12% dos pacientes com DMRI neovascular unilateral e 50% dos pacientes com quadro bilateral desenvolverão cegueira legal em 5 anos.

Os pacientes com DMRI neovascular podem apresentar dificuldades nas atividades diárias, como ler, costurar, olhar as horas, além de problemas para dirigir e distinguir cores e expressões faciais.

A perda visual normalmente leva à perda de independência e à baixa autoestima, além de diminuir a mobilidade do paciente, aumentando o risco de quedas e depressão (IVERS *et al.*, 1998).

2.4 Fatores de risco

A DMRI é uma doença multifatorial, e embora todos os fatores de risco não estejam completamente estabelecidos, diversos estudos têm demonstrado que fatores ambientais e genéticos parecem estar envolvidos. Estudos mais recentes mostraram que o fator genético, além de significativo, desempenha um papel fundamental para a ocorrência da doença. Regiões cromossômicas que albergariam genes associados à doença já foram identificadas. Atualmente cinco genes se associam à doença: *AboE*, *ABCA4*, *CFH*, *CFBE* e *LOC387715* (ABECASIS *et al.*, 2004; WEEKS *et al.*, 2004; TRABOULSI *et al.*, 2005). Uma transição da timina para citosina, no gene do fator H do complemento (*CFH*), está fortemente associada à DMRI (LEE *et al.*, 2009). Indivíduos portadores dessa alteração teriam um risco significativamente aumentado, 2,7 vezes em heterozigotos e 7,4 vezes em homozigotos, de apresentar DMRI (EDWARDS *et al.*, 2005; HAINES *et al.*, 2005). A importância do genótipo também pode ser observada através da grande concordância na incidência da DMRI em gêmeos, particularmente nos univitelinos (MEYERS *et al.*, 1995).

Além dos fatores genéticos, os fatores ambientais são extremamente relevantes. Sugere-se uma maior incidência de DMRI em indivíduos da raça branca, fumantes e com maior índice de massa corporal (SEDDON *et al.*, 2003). Outros fatores relatados envolvem idade, hipertensão arterial, hipercolesterolemia, aterosclerose (VAN LEEUVEN *et al.*, 2003), hipermetropia, cirurgia de catarata, cor clara da íris, exposição ocular à luz (KHAN *et al.*, 2006a), consumo de álcool (CHO *et al.*, 2000), dieta inadequada e sedentarismo. A maioria desses fatores é modificável e pode induzir ou agravar a doença, porém são passíveis de intervenção, pois dependem exclusivamente de mudança nos hábitos de vida.

Na grande maioria dos estudos, o tabagismo é considerado o fator de risco mais importante para a doença (VINGERLING *et al.*, 1996; KHAN *et al.*, 2006b; MCARTY *et al.*, 2001; SOUBRANE *et al.*, 2002). Sugere-se que o cigarro diminua os níveis plasmáticos de antioxidantes, afetando de forma indireta o metabolismo coriorretiniano. Pode ocorrer aterosclerose dos vasos da coróide, atrofia geográfica, lesão no epitélio pigmentado da retina ou na membrana de Bruch, levando à formação de drusas (depósitos hialinos no interior da membrana de Bruch) e consequentemente crescimento de neovasos subretinianos (NVSR). Experimentalmente foi demonstrado que a nicotina age por efeito direto, ativando os mediadores pró-inflamatórios e potencializando a

proliferação das células musculares endoteliais, com consequente neovascularização da coróide.

Outro mecanismo fisiopatológico sugerido nos tabagistas é a presença diminuída do fator de complemento H (CFH). Fumantes ativos ou ex-fumantes, há menos de 20 anos, apresentam um risco muito maior de desenvolver a doença do que aqueles que cessaram o tabagismo há mais de 20 anos, ou que nunca fumaram.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) pode predispor alterações na circulação coroidiana, juntamente com variações no colágeno e na elastina presentes na membrana de Bruch, aumentando o risco de aparecimento de drusas e outros sinais de DMRI inicial e exsudativa (HYMAN *et al.*, 2000).

Associações entre DMRI neovascular e níveis pressóricos elevados, com pressão arterial diastólica acima de 95 mmHg, já foram detectadas em estudos populacionais de caso-controle, assim como a diminuição esteve associada à redução da DMRI inicial (VAN LEEUVEN *et al.*, 2003). Pacientes hipertensos tratados e que mantiveram um bom controle da PA apresentaram duas vezes mais DMRI do que as pessoas normotensas, enquanto os hipertensos mal controlados tiveram incidência três vezes maior. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina além de controlarem a pressão, protegem o revestimento dos vasos sanguíneos (HYMAN *et al.*, 2000).

A elevação do colesterol sérico (hipercolesterolemia) não pode ser considerada um fator de risco independente para degeneração macular. Geralmente associa-se a uma dieta rica em gorduras, e consequentemente, a aterosclerose aparece para contribuir com a gênese da doença (SEDDON *et al.*, 2001; SMITH *et al.*, 2001).

Altos valores na circunferência abdominal (maior que 102 cm para homens e 80 cm para mulheres), ou na relação cintura/quadril (maior que 0,8 em mulheres e 0,9 em homens) levam a obesidade visceral. Seddon e colaboradores (2003) demonstraram que o acúmulo de adiposidade visceral dobrou o risco de progressão da DMRI em comparação com o grupo controle.

Entretanto, os estudos BDES (*Beaver Dam Eye Study*), BMES (*Blue Mountains Eye Study*) e RS (*Rotterdam Study*) não observaram nenhuma associação entre a incidência de DMRI e o índice de massa corporal (KLEIN *et al.*, 1992; IVERS *et al.*, 1998; KLAVER *et al.*, 1998).

Com a idade avançada, o número de células do EPR diminui principalmente na região central da mácula, assim como a densidade de melanossomos contidos no seu interior, e ocorre contínuo aumento de lipofuscina intracelular no EPR, levando à

deterioração da função celular e tornando a retina mais sensível aos raios luminosos (BRESSLER *et al.*, 1990). Os grânulos de lipofuscina se apresentam em maior número que os grânulos de melanina e comumente eles se fundem, originando a melanofuscina, que induz a uma apoptose (morte celular) gradativa (DUNAIEF *et al.*, 2002). Em áreas com elevada concentração de lipofuscina pode-se observar atrofia do EPR e consequente desenvolvimento de DMRI (PROVIS *et al.*, 2005).

A fotorreatividade dos melanossomos à luz azul aumenta significativamente com a idade e é potencialmente tóxico ao EPR. Evidências experimentais demonstraram que a exposição à luz azul pode contribuir para o desenvolvimento da DMRI (KHAN *et al.*, 2006a).

Alguns estudos sugerem que o uso de chapéu e óculos de sol entre a 2ª e 3ª décadas de vida, em pessoas com alta exposição luminosa, poderia reduzir a incidência de drusas moles e despigmentação do epitélio pigmentado da retina (PRATT, 1999). Outro efeito protetor seria a utilização de lentes intraoculares com filtro contra a luz azul, nas cirurgias de catarata (KHAN *et al.*, 2006a).

Vários estudos relacionam os aspectos dietéticos da população com os tipos e fases da degeneração macular (SEDDON *et al.*, 2001; SMITH *et al.*, 2001; PRATT, 1999). Os resultados sugerem que dietas ricas em nutrientes antioxidantes, zinco e ácidos graxos ômega-3 estão associados a taxas mais baixas de DMRI. Por outro lado, elevado consumo de gorduras e de alimentos com alto índice glicêmico associam-se a maior prevalência e incidência da doença avançada (2,71 vezes). A dieta é um dos meios mais eficientes para a atuação preventiva no desenvolvimento da DMRI.

O *Eye Disease Case-Control Study* (1992) avaliou a relação entre a ingestão total de gordura e a DMRI. Os resultados revelaram que a ingestão de gorduras (principalmente saturadas) e de colesterol, aumentou em 80% e 60%, respectivamente, o risco de desenvolvimento da doença. A alta ingestão de gordura vegetal aumenta o risco em 2,2 vezes, enquanto a ingestão de gordura animal não apresentou significância estatística em relação à doença (SEDDON *et al.*, 2001). Assim, uma dieta que substitua carboidratos por gordura vegetal está positivamente associada ao risco de degeneração macular.

O *Age-Related Eye Disease Study Research Group* (AREDS), com 4.757 participantes entre 55 e 80 anos de idade, avaliou a história natural da doença e a relação entre a ingestão de altos níveis de suplementos nutricionais específicos à progressão da DMRI. Os resultados, em 2001, demonstraram que uma dieta com zinco

e nutrientes com propriedades antioxidantes (vitamina C, vitamina E e betacaroteno) diminuía os riscos de progressão da DMRI. Isto incluiu 25.000 UI de betacaroteno, 500 mg de vitamina C, 400 UI de vitamina E, 80 mg de zinco e 2 mg de óxido cúprico (AREDS REPORT nº 8, 2001). O uso desta combinação reduziu em 25% o risco de desenvolvimento de DMRI avançada nos participantes que tinham pelo menos um risco moderado de desenvolver a doença. O risco total da perda de visão moderada (≥ 15 letras) foi reduzido em 19% em cinco anos.

Entretanto, a ingestão isolada desses componentes não demonstrou correlação com a doença. O estudo também encontrou uma relação inversa entre alta ingestão de gorduras do tipo poli-insaturadas ômega-3 e DMRI do tipo neovascular. Dietas ricas em ácido araquidônico (ácido graxo poli-insaturado) aumentaram significativamente o risco de DMRI neovascular, provavelmente por ser precursor de mediadores inflamatórios.

2.5 Classificação

A degeneração macular relacionada à idade pode manifestar-se na forma exsudativa, também chamada de úmida ou neovascular ou na forma não neovascular ou seca (BRESSLER *et al.*, 1982; BIRD *et al.*, 1995).

Os dois aspectos da doença, a forma neovascular descrita pela primeira vez por Pagenstecher e Genth (1875), apud Lim (2005), e a atrofia geográfica, descrita por Nettleship em 1884 e Haab em 1885, só passaram a ser identificadas como parte do mesmo processo patológico, a partir da publicação de Gass em 1972.

2.5.1 DMRI seca ou não neovascular

A forma seca é responsável por aproximadamente 90% do total de casos de DMRI (FERRIS III, 1983) e, apesar de sua grande prevalência, responde apenas por 20% dos casos de cegueira legal atribuídos à doença (FERRIS III *et al.*, 1984). Quase sempre se apresenta de forma bilateral, assimétrica, lenta e progressiva. A perda visual ocorre pelo acometimento do centro foveal, na maior parte das vezes por atrofia geográfica do epitélio pigmentado da retina (BRESSLER *et al.*, 1988).

Inicialmente, os pacientes podem apresentar disfunção macular leve, diminuição da sensibilidade ao contraste (FRENNESSON *et al.*, 1995; MIDENA *et al.*, 1994), dificuldade visual noturna e na transição entre ambientes de diferentes luminosidades,

mesmo apresentando boa acuidade visual. Essa dificuldade também pode ser percebida na leitura devido à presença das ilhas de atrofia (escotomas). Posteriormente podemos observar flutuação visual ao longo do dia e discreta distorção das imagens.

A doença se caracteriza pela presença de drusas, áreas de atrofia geográfica e hiperpigmentação do EPR.

As drusas constituem o sinal clínico mais característico da DMRI (GASS, 1972). São pequenas manchas brancas ou amareladas, discretamente elevadas, localizadas entre a membrana basal do EPR e a membrana de Bruch (Figura 2). São formadas pelo acúmulo de depósitos hialinos ricos em lipídios, provenientes da oxidação celular, na porção interna da membrana de Bruch, havendo espessamento dessa membrana e dificuldade no transporte de substâncias entre o EPR e a coriocapilar. Quanto ao tamanho, podem ser classificadas em: drusas pequenas, menores que 63 μm ; drusas médias, entre 63 μm e 124 μm ; e drusas grandes, maiores que 125 μm (FRIBERG *et al.*, 2011).

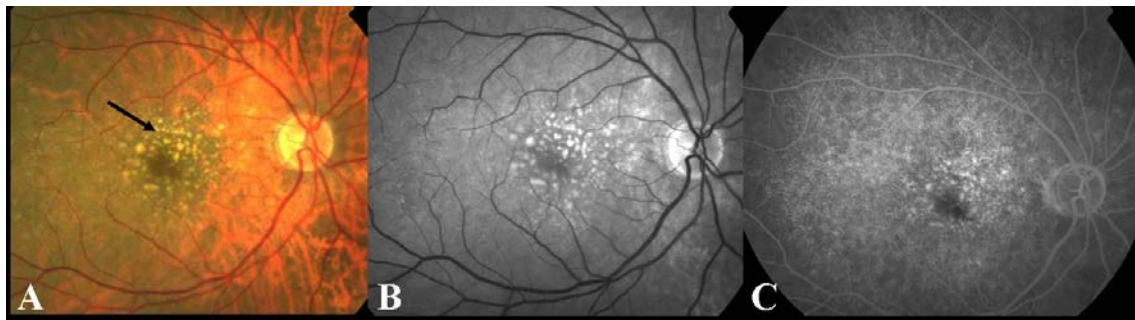


Figura 2: Olho direito. Fotografia colorida (A), monocromática (B) e angiofluoresceinografia (C) demonstrando a presença de drusas maculares (Fonte: Dra. Livia Carla Bianchi, arquivo pessoal).

A incidência das drusas pequenas diminui com a idade enquanto ocorre o inverso com as drusas grandes.

Nos estágios iniciais da degeneração macular, o transporte de nutrientes e de detritos pelo epitélio pigmentado da retina fica lentificado e resíduos vão se acumulando progressivamente. O acúmulo de drusas pode associar-se à degeneração do EPR, com conseqüente substituição dessas lesões por áreas de atrofia. De acordo com sua morfologia, as drusas podem ser classificadas em duras e moles (FRIBERG *et al.*, 2011).

Drusas duras são lesões amareladas, puntiformes e de bordas bem delimitadas, geralmente dispostas no pólo posterior. Isoladamente e em número escasso, não constituem DMRI, podendo ser observadas na maior parte das pessoas sadias com idade superior a 50 anos, como simples sinal de envelhecimento (drusas miliares).

A observação de múltiplas drusas pequenas (número maior que cinco) e uma ou mais drusas de tamanho médio permitem o diagnóstico de DMRI leve. Poucas drusas duras, ocupando uma pequena área e sem associação com alterações pigmentares têm baixo risco de evolução para a forma avançada da doença (menos de 5%). Entretanto, drusas associadas a anormalidades pigmentares (despigmentação do epitélio pigmentado da retina ou hiperpigmentação da mácula) representam um alto risco de evolução para as formas mais graves, além de importante sinal da doença (AREDS REPORT nº 3, 2000; AREDS REPORT nº19, 2005). À angiofluoresceinografia (AF), drusas duras aparecem, nas fases iniciais, como áreas de defeito em janela, devido ao afinamento e despigmentação do EPR, podendo-se observar ainda, pequenos pontos de bloqueio de fluorescência devido à hiperpigmentação focal do EPR.

Estudos como o BDES (*Beaver Dam Eye Study*) e o CBWS (*Chesapeake Bay Watermen Study*) demonstraram que o risco de evolução da doença depende do número de drusas presentes (KNUDTSON *et al.*, 2006; BRESSLER *et al.*, 1989; BRESSLER *et al.*, 1995). Olhos com apenas uma ou duas drusas duras tem apenas 4% de chance de evoluírem para drusas moles. Já nos casos com cinco ou mais drusas duras, a evolução para drusas moles ou alterações pigmentares pode chegar a 11%. Segundo Sarks *et al.* (1994), 58% dos pacientes com drusas moles e alterações pigmentares podem evoluir para formas mais avançadas, enquanto apenas 10% dos pacientes com drusas duras e hiperpigmentação apresentariam quadro de neovascularização de coróide (NVC).

Drusas moles caracterizam-se por lesões branco-amareladas, de bordas mal definidas e com tamanho maior que as drusas duras. Podem ser formadas pelo agrupamento e confluência de drusas duras ou pelo acúmulo de debris membranosos abaixo do EPR. São mais associadas à perda visual do que drusas duras, devido à maior possibilidade de evolução para as formas graves da doença (atrofia geográfica e neovascularização da coróide). À AF, se caracterizam por hiperfluorescência precoce com delimitação da lesão. Nas fases tardias, pode haver impregnação de fluoresceína ou atenuação progressiva da fluorescência ao longo do exame. Podem confluir causando descolamento restrito ou extenso do EPR (SARKS *et al.*, 1994; BRESSLER *et al.*, 1995).

A hiperpigmentação focal do EPR caracteriza-se pela presença de pontos ou padrões organizados de pigmento (linear ou reticular) na mácula (BRESSLER e ROSBERGER, 1999). Pode estar presente em até 12% das pessoas com idade superior a 50 anos, e sua prevalência aumenta com a idade. Está associada a um risco maior de progressão para a forma neovascular, especialmente se associada a drusas grandes.

A atrofia geográfica é definida como uma área de hipopigmentação macular, bem delimitada, porém com bordas irregulares (BRESSLER *et al.*, 1988), com diâmetro maior que 175 μm , devido à atrofia do EPR (Figura 3). Nessas lesões, há morte das células do epitélio pigmentado e conseqüente atrofia dos fotorreceptores subjacentes (apoptose). Inicia-se no perímetro da fóvea, nos quadrantes superior e inferior, e depois nos quadrantes temporal e nasal, poupando temporariamente o centro. Acredita-se que essa proteção temporária da fóvea ocorra devido aos pigmentos maculares, luteína e zeaxantina (CHUCAIR *et al.*, 2007).

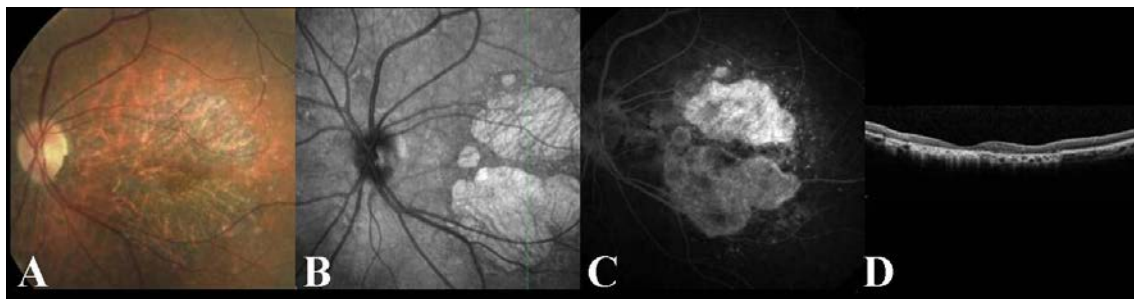


Figura 3: Olho esquerdo. Atrofia geográfica observada à retinografia colorida (A), monocromática (B), angiofluoresceinografia (C) e tomografia de coerência óptica (D) (Fonte: Dr. Luís Guilherme de Freitas).

A percepção de escotomas ocorre devido ao dano aos fotorreceptores. A atrofia geográfica é a principal causa de cegueira legal em pacientes com DMRI seca e, normalmente ocorre quando o centro da fóvea é acometido. Alguns estudos demonstraram que o tempo de evolução para cegueira legal, quando ocorre, pode variar, entre 5 e 9 anos (BRESSLER *et al.*, 1999).

Áreas de atrofia geográfica podem surgir a partir do desaparecimento de drusas moles (em geral, há a formação de atrofia paracentral, com preservação do centro da fóvea nas fases iniciais), como resultado da involução da neovascularização da coróide

(NVC), a partir de uma atrofia do EPR em áreas de hiperpigmentação focal, ou devido à involução de descolamentos do EPR (DEP).

A atrofia geográfica tende a ser bilateral; porém quando unilateral, em 50% dos casos o segundo olho é acometido em 29 meses e com área de atrofia 20% menor. Pacientes com quadro bilateral apresentam 2% de risco de desenvolverem membrana neovascular em 2 anos e de 11% em 4 anos (SUNNESS *et al.*, 1999).

Aproximadamente 10% dos pacientes com a forma seca evoluem para a forma úmida, caracterizada por neovascularização coroidal e pelo crescimento exacerbado de novos vasos sanguíneos sob a retina, e 1,3% dos pacientes com DMRI inicial apresentarão a forma avançada da doença em cinco anos.

Até o momento, não existe terapia efetiva para a forma atrófica da DMRI.

2.5.2 DMRI exsudativa ou neovascular

A forma neovascular caracteriza-se pelo crescimento de neovasos, de origem coroidal, nos espaços compreendidos entre o epitélio pigmentado da retina e a membrana de Bruch e/ou retina neurosensorial (Figura 4). Os neovasos coroidais ocultos proliferam-se na membrana de Bruch, sob o epitélio pigmentado (BRESSLER *et al.*, 2006). Já os neovasos clássicos, ou visíveis, são mais ativos e menos freqüentes, e se proliferam sob a retina neurosensorial. Esse fenômeno é acompanhado de extravasamento seroso e/ou sanguinolento dos neovasos da coróide (NVC) para a área abaixo da retina neurosensorial, EPR ou para o interior da parede retiniana, prejudicando seriamente ou destruindo a camada fotorreceptora (BRESSLER *et al.*, 1987). A retina fica edemaciada e o acúmulo de fluido causa distorção nas imagens captadas pelos fotorreceptores, causando a metamorfopsia.

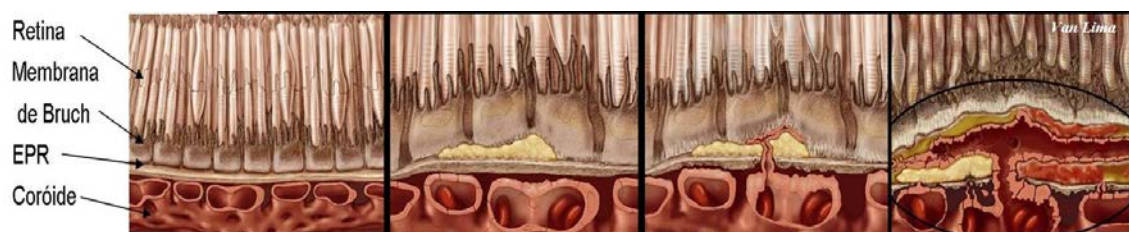


Figura 4: Imagem esquemática demonstrando o crescimento dos neovasos, de origem coroidal, nos espaços compreendidos entre o epitélio pigmentado da retina e a membrana de Bruch e/ou retina neurosensorial (Fonte: Dr. Marcos Ávila).

O aparecimento da NVC altera a anatomia macular e lesa a interface fotorreceptor-EPR, levando à perda irreversível dos fotorreceptores adjacentes, com conseqüente baixa de visão, geralmente mais rápida e acentuada do que a observada na forma seca (BRESSLER *et al.*, 1987; BRESSLER *et al.*, 1988).

Apesar de menos prevalente, apenas 10% do total de casos, a forma úmida é responsável por aproximadamente 80% dos casos de cegueira legal atribuídos à DMRI (FERRIS III, 1983; FERRIS III *et al.*, 1984). Em geral, a NVC leva à diminuição abrupta da visão central devido a sintomas como metamorfopsia e/ou escotomas centrais ou paracentrais (BRESSLER *et al.*, 1987; BRESSLER *et al.*, 1988). Clinicamente, a NVC se apresenta como uma lesão ovalada ou arredondada, de coloração acinzentada e que pode estar associada a hemorragias, exsudatos duros e descolamentos da retina neurosensorial e/ou do EPR. O crescimento neovascular é acompanhado de fibroblastos que, na fase final da doença, organizam-se sob a forma de tecido fibrovascular no espaço subretiniano, denominado cicatriz disciforme. As lesões disciformes são em geral vascularizadas podendo haver anastomoses coriorretinianas tardias (BRESSLER *et al.*, 1987).

A classificação dos diferentes tipos de DMRI neovascular teve origem no estudo sobre fotocoagulação macular, o MPS (*Macular Photocoagulation Study*) em portadores de DMRI neovascular. A NVC foi identificada como clássica ou oculta ou como uma combinação das duas formas pela angiografia fluoresceínica (MPS, 1986; MPS, 1991).

A angiofluoresceinografia (AF) é o método de escolha para o diagnóstico e caracterização da neovascularização de coróide (BRESSLER *et al.*, 1987). De acordo com o padrão observado à AF, podem-se classificar as NVC quanto à sua proximidade do centro foveal (extrafoveais, justafoveais e subfoveais), padrão fluoresceinográfico (clássica ou oculta) e delimitação da lesão (bem definida ou mal definida).

A classificação de uma NVC quanto à sua localização em relação ao centro da fóvea se divide em: extrafoveal, quando a NVC se localiza a uma distância maior que 200 µm do centro da fóvea; justafoveal, quando a NVC se encontra a menos de 200 µm do centro da fóvea, mas não o atinge; e subfoveal, quando a margem da NVC se estende até o centro da fóvea (Figura 5).

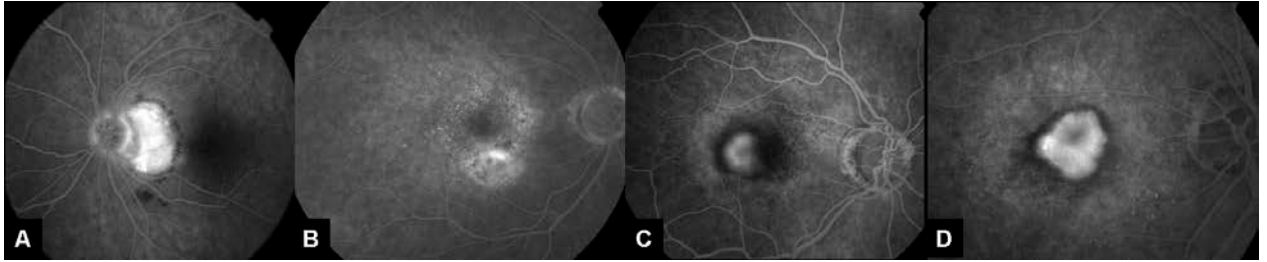


Figura 5: Diferentes localizações da neovascularização de coróide. A: peripapilar; B: extrafoveal; C: juxtafoveal e D: subfoveal (Fonte: Dra. Livia Carla Bianchi, arquivo pessoal).

Dados do MPS (1991) demonstraram a história natural desfavorável da NVC secundária à DMRI. Determinou-se que, em cinco anos, 62% dos pacientes com NVC extrafoveal e 65% dos pacientes com NVC juxtafoveal (MPS, 1994) sofreram perda visual grave, definida pelo estudo como a perda de 6 ou mais linhas de acuidade visual. Em pacientes com NVC subfoveal, o grau de perda visual grave variou entre 25 e 65%, apresentando em geral, acuidade visual significativamente reduzida à época do diagnóstico. Por esse motivo, observa-se menor perda visual ao longo do período de acompanhamento, se comparados aos casos de NVC juxtafoveal e extrafoveal.

Quanto ao padrão fluoresceinográfico, as NVC tradicionalmente, são classificadas como clássicas ou ocultas (Figura 6).

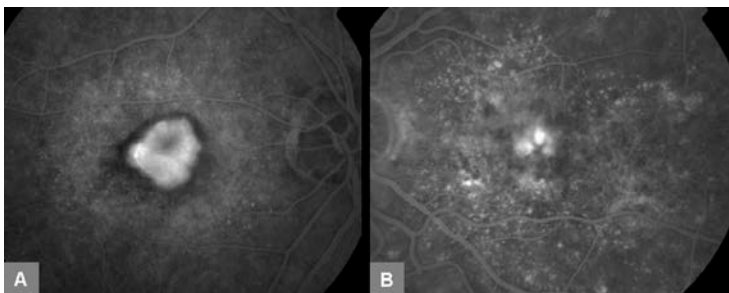


Figura 6: Imagens angiofluoresceinográficas de neovascularização de coróide: (A) clássica e (B) oculta (Fonte: Dra. Livia Carla Bianchi, arquivo pessoal).

As neovascularizações clássicas representam aproximadamente 15% das NVC secundárias à DMRI. Caracterizam-se por hiperfluorescência relativamente uniforme da lesão desde as fases iniciais do exame, bem demarcada e com frequente observação de detalhes do complexo neovascular, como sua passagem através do EPR, que se localiza abaixo da retina neurosensorial, motivo pelo qual se apresentam mais visíveis e em

geral mais bem delimitadas à AF (BRESSLER *et al.*, 1987; BRESSLER *et al.*, 1988). Ao longo do exame, ocorre aumento progressivo da fluorescência devido a vazamento e impregnação da lesão; já nas fases mais tardias, há perda dos detalhes do complexo neovascular (SPAIDE *et al.*, 2003b). Pode se associar à descolamento seroso da retina ou do EPR, exsudatos lipídicos, hemorragia subretiniana ou abaixo do EPR, pigmentação e edema difuso e/ou cistóide da mácula. São lesões rapidamente progressivas.

As NVC ocultas correspondem a 85% do total de casos secundários à DMRI. Associam-se em geral às drusas serosas de alto risco (BRESSLER *et al.*, 1988) e 25% tem localização subfoveal (BRESSLER *et al.*, 1988). Nas NVC ocultas, o complexo neovascular não atravessa o EPR, e a fluorescência dependerá da disposição do EPR em relação à coróide. Em um ano, 46% das membranas ocultas desenvolvem componente clássico e perda visual grave ocorre com maior frequência nestes casos (58%).

As NVC ocultas podem ser subdivididas (BRESSLER *et al.*, 1988; ÁVILA, 1997b) em dois grupos:

a) Descolamento do epitélio pigmentado da retina (DEP): as elevações e o posterior descolamento do EPR são sempre associados à neovascularização coroidal profunda. O vazamento da NVC localizada na coróide descola o EPR da membrana de Bruch, não havendo NVC no espaço subretiniano. O preenchimento do DEP pela fluoresceína ocorre paulatinamente, e a fluorescência aumenta ao longo do exame, apesar da delimitação da lesão ocorrer desde o início do exame (*pooling*). Pode haver preenchimento homogêneo das lesões, com elevação regular do EPR (DEP seroso) ou preenchimento irregular (DEP fibrovascular).

b) Vazamento tardio de fonte indeterminada (VTFI): a NVC se localiza abaixo do EPR, porém sem descolamento. Durante a AF, observa-se hiperfluorescência gradual na área correspondente à NVC, com padrão irregular de hiperfluorescência nas fases tardias do exame.

Além dos tipos de NVC oculta descritos, alguns trabalhos citam as membranas ocultas por sangue espesso, nas quais a definição do padrão angiofluoresceinográfico é prejudicada pelo bloqueio do sangue subretiniano. Segundo Avery *et al.* (1996), após estudo de 41 olhos com esse tipo de membrana, foi observado que 12% dos pacientes apresentaram estabilização da acuidade visual, 21% apresentaram melhora e 66% perderam ≥ 2 linhas em 3 anos.

NVC mista foi definida como uma mistura dos padrões neovasculares clássicos e ocultos, observados à angiofluoresceinografia. A partir de estudos envolvendo o uso de terapia fotodinâmica com verteporfina (TFD) na DMRI neovascular, nova terminologia foi adicionada aos termos “NVC clássica” e “NVC oculta”: Denominou-se como NVC predominantemente clássica a neovascularização cujo componente clássico corresponda a pelo menos 50% do total da lesão, incluindo nessa medida áreas contínuas à lesão com sangue, pigmentos e/ou fibrose; o termo NVC minimamente clássica foi aplicado a casos de NVC onde o componente clássico existe, mas ocupa menos de 50% do total da lesão; o termo NVC oculta sem componente clássico foi utilizado para membranas neovasculares puramente ocultas (BRESSLER, 2001a).

No estudo MPS (1991) foi realizada uma comparação entre as membranas (clássicas, somente clássicas, ocultas e somente ocultas) durante um ano e observou-se que membranas somente clássicas e justafoveais demonstraram pior acuidade visual inicial, além de mais rápida redução da visão. Já as membranas somente ocultas e justafoveais apresentaram perda visual mais lenta. Ainda segundo o MPS, dentre as membranas acompanhadas sem tratamento, as subfoveais clássicas apresentaram pior prognóstico visual. Em 24 meses, elas duplicaram seu tamanho em 32% dos casos e em 47% dos casos quando há componente clássico, produzindo perda visual ≥ 2 linhas em 62% dos casos.

Finalmente, quanto à delimitação da lesão neovascular, as NVC podem ser classificadas em: bem definidas e mal definidas. Nas NVC bem definidas, é possível determinar a transição da retina normal para a NVC; nas mal definidas, essa transição não é nítida. Esses padrões podem ocorrer tanto em NVC clássicas quanto ocultas, podendo haver NVC clássicas bem definidas ou mal definidas, e NVC ocultas bem ou mal definidas (BRESSLER *et al.*, 1987).

A localização inicial e o tipo de membrana são importantes fatores de prognóstico visual. Embora em todas as membranas a função visual fique comprometida, pequenas diferenças na visão influenciam diretamente na possibilidade de reabilitação visual e adaptação de auxílios ópticos (STELMACK, 2001).

2.6 Diagnóstico

2.6.1 Angiofluoresceinografia

A angiografia da retina e da coróide é tradicionalmente realizada desde os anos 60 com a fluoresceína sódica, a partir dos estudos de Novotny e Alvis (1961).

A introdução da angiofluoresceinografia (AF), também conhecida como angiografia fluoresceínica, permitiu melhor conhecimento da circulação retiniana, pela demonstração das mudanças morfológicas e funcionais dos padrões patológicos de enchimento e de extravasamento de corante dos vasos intraoculares (ARCHER *et al.*, 1970). Este exame é até os dias de hoje, seguramente, o que fornece o maior número de informações para diagnóstico, indicação de tratamento e acompanhamento das doenças da retina e da coróide.

Com a administração do contraste fluoresceínico através da punção de veia periférica, podemos obter fotografias contrastadas das estruturas que compõem o fundus ocular (ARCHER *et al.*, 1970). Esta substância fluorescente, quando estimulada pela luz em um determinado comprimento de onda (luz azul), absorve a energia luminosa e imediatamente a reemite (fluoresce) com um comprimento de onda maior (luz verde). A fluoresceína sódica é um hidrocarbono de baixo peso molecular, que responde a energia luminosa entre 465-490 nm (luz azul) e emite fluorescência num comprimento de onda entre 520-530 nm, que corresponde à luz verde. Para que esse mecanismo possa ser captado, é necessário um aparelho que nos permita a visualização dinâmica do processo e a captura da fluorescência emitida. Utilizamos então o retinógrafo, que possui uma unidade com flash que emite luz branca, e um sistema de filtros, capazes de selecionar o comprimento de onda para cada função: retinografias monocromáticas, coloridas, angiografia com fluoresceína e indocianina verde (MAINSTER *et al.*, 1996).

A angiofluoresceinografia é o método de escolha para o diagnóstico e caracterização dos diversos estágios da degeneração macular relacionada à idade (Figura 7). Além da AF, a videoangiografia digital com indocianina verde (VDIV) e a tomografia de coerência óptica (OCT) são métodos importantes no diagnóstico, caracterização da NVC e acompanhamento pós-tratamento.

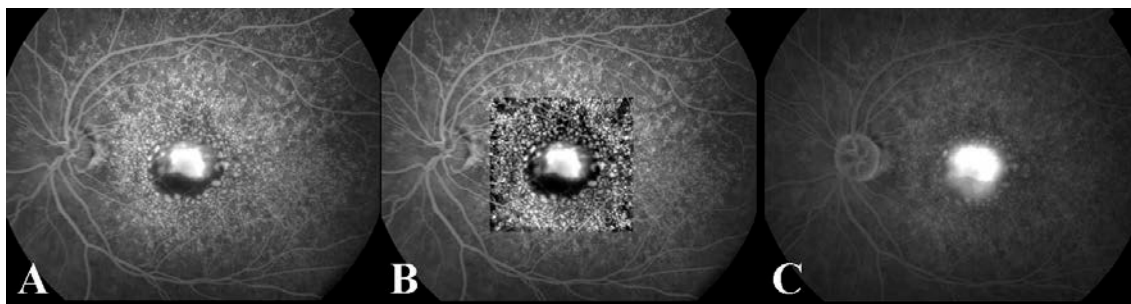


Figura 7: Neovascularização clássica de coróide, observada através de angiofluoresceinografia inicial (A), com melhoramento da imagem (B) e em fase tardia (C) [Fonte: Dra. Lívia Carla Bianchi, arquivo pessoal].

2.6.2 Videoangiografia digital com indocianina verde (VDIV)

Utilizando-se a luz do espectro visível ao olho humano, os vasos retinianos podem ser facilmente observados, enquanto os vasos da coróide são quase totalmente obscurecidos pelas células do epitélio pigmentado e da própria coróide. Comparada à vasculatura relativamente plana da retina, a da coróide é tridimensional. Em consequência, qualquer corante injetado na circulação aparece, na fase inicial, em um plano perpendicular ao eixo óptico, nos vasos retinianos, e paralelo a este eixo, nos vasos da coróide. Essa característica do fluxo sanguíneo da coróide requer o emprego de processos de documentação em tempo real, próprios dos filmes de alta velocidade ou dos vídeos com digitalização de imagem que permitem a observação contínua do trânsito do contraste (BISCHOFF *et al.*, 1985; YANNUZZI *et al.*, 1992).

A disponibilização de sistemas de vídeo de alta resolução para captação de imagens, acoplados a sistemas de digitalização dessas imagens, possibilitou o emprego da indocianina, corante com baixa fluorescência, para o estudo das doenças da circulação coróide.

A visão seletiva dos vasos da coróide exige o emprego de luz de longo comprimento de onda para melhor penetração nas camadas pigmentadas (HAYASHI *et al.*, 1985; YANNUZZI *et al.*, 1992).

Descrevem-se, a seguir, as principais vantagens da ICV em relação à fluoresceína na angiografia da coróide.

A ICV absorve e fluoresce na faixa da luz infravermelha e sofre pouca interferência dos pigmentos oculares, permitindo imagens de alta resolução da coróide e

de suas anormalidades. A absorção ocorre entre 780 e 810nm, com pico a 805nm e a fluorescência máxima se dá com pico a 835nm. A emissão de energia é aproximadamente 25 vezes menor do que a fluoresceína sódica. A atividade fluorescente da ICV, na faixa do infravermelho, permite a visualização de alterações patológicas através de hemorragias, líquido seroso, lipídios e pigmentos que, comumente, bloqueiam as estruturas vasculares da coróide pela angiofluoresceinografia (HAYASHI *et al.*, 1985; YANNUZZI *et al.*, 1992; HOCHHEIMER *et al.*, 1971). Essas propriedades melhoram sobremaneira a identificação e a diferenciação das membranas neovasculares subretinianas ocultas com a ICV (Figura 8), possibilitando a classificação quanto ao padrão de vazamento em placa (lesão > 1 diâmetro de disco) ou mancha quente (lesão < 1 diâmetro de disco), além de permitir o diagnóstico diferencial em relação à coriorretinopatia serosa central, vasculopatia polipoidal de coróide e proliferação angiomasiosa de retina.

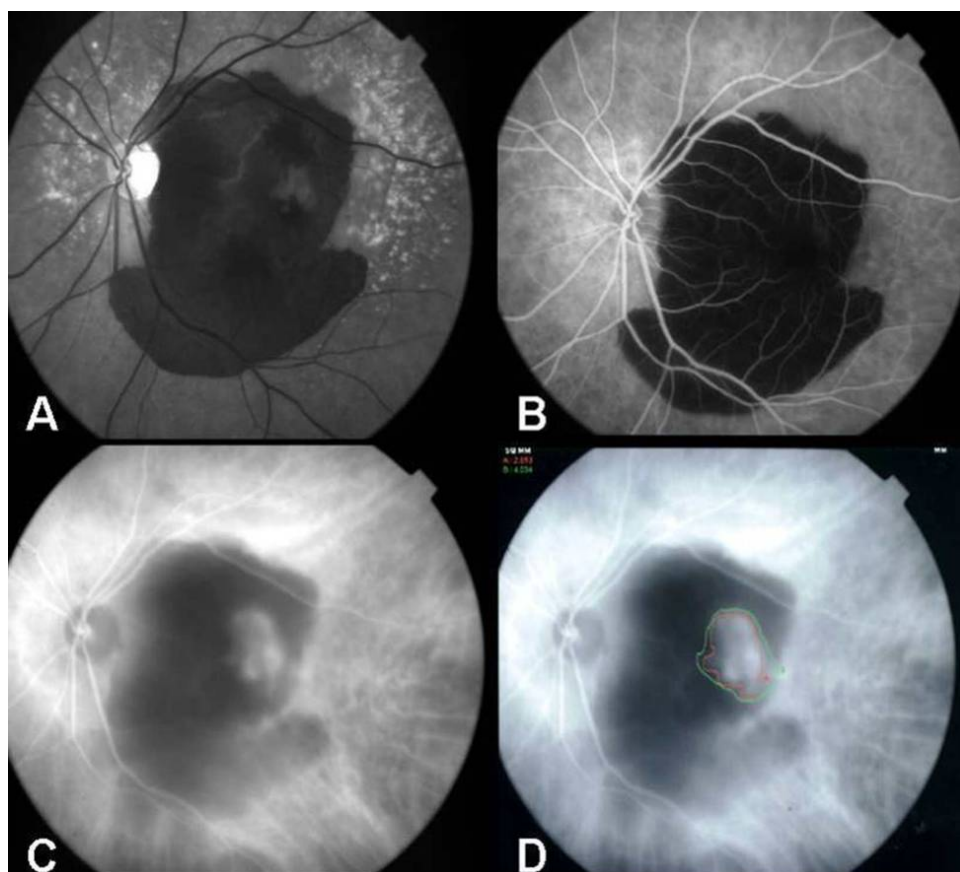


Figura 8: Neovascularização de coróide hemorrágica. A: foto monocromática verde. B: angiofluoresceinografia com bloqueio total da NVC. C/D: Indocianina verde possibilitando a localização temporal da NVC (hiperfluorescência). (Fonte: Dr. Marcos Ávila).

Ávila e colaboradores (1997a) demonstraram a possibilidade de conversão de membranas “ocultas” (pela AF) para membranas bem definidas (pela VDIV) em 49% dos casos. A degeneração macular relacionada à idade na forma exsudativa é a maior indicação da VDIV. Uma outra vantagem da indocianina verde sobre a fluoresceína é a pequena dispersão da luz infravermelha comparada à luz azul-verde, facilitando a angiografia em situações com meios turvos, como a catarata. Além disso, a luz infravermelha sofre menor interferência nos pacientes com dificuldade na dilatação pupilar.

2.6.3 Tomografia de coerência óptica

A tomografia de coerência óptica (OCT, do inglês *optical coherence tomography*), por sua vez, permite a complementação de dados obtidos pela AF e pela VDIV, atuando como um exame auxiliar na delimitação e caracterização de membranas e como uma ferramenta de acompanhamento, permitindo a determinação da atividade neovascular através da observação da presença ou ausência de líquido subretiniano e/ou de edema na retina (Figura 9).

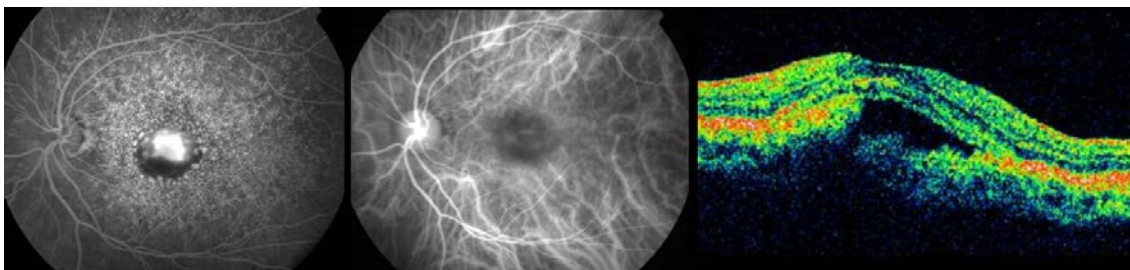


Figura 9: NVC clássica observada à angiofluoresceinografia, indocianina verde e tomografia de coerência óptica. Note a presença de tecido neovascular e líquido subretiniano observados no OCT (Fonte: Dr. Marcos Ávila).

O tomógrafo de coerência óptica é um equipamento versátil que permite a realização de cortes transversais na retina, gerando imagens tomográficas com alta resolução e alto grau de reprodutibilidade, capazes de avaliar a retina em perfil com resolução microscópica. É uma nova modalidade diagnóstica que fornece imagens tomográficas longitudinais, em escala micrométrica, das estruturas retinianas. Possui um mecanismo análogo ao ultrassom no modo B, utilizando luz com comprimento de onda infravermelho ao invés da onda sonora, o que permite uma melhor resolução espacial

quando comparado ao ultrassom convencional do segmento posterior do olho, gerando uma imagem bidimensional (PULIAFITO *et al.*, 1991; ZEIMER *et al.*, 1989; SRINIVASAN *et al.*, 2006).

O sistema digital computadorizado permite que as imagens adquiridas sejam processadas, aumentando o contraste entre as interfaces, sendo representadas inicialmente em escala de cinza e depois em escala colorida. Os sinais refletidos mais intensos são representados por vermelho e branco, os médios por amarelo e verde e os menos intensos por azul e preto (SRINIVASAN *et al.*, 2006).

A imagem tomográfica da retina humana normal (Figura 10) demonstra as características anatômicas da fóvea, o disco óptico e a retina, com suas características morfológicas típicas. A interface vítreorretiniana é caracterizada pelo contraste entre o vítreo não refletivo e a superfície refletiva interna da retina. A região central da mácula, caracterizada pela depressão foveal, é mais afinada em relação à espessura normal da retina. O disco óptico, juntamente com sua escavação, apresenta contorno e perfil característicos (PULIAFITO *et al.*, 1991; ZEIMER *et al.*, 1989; SRINIVASAN *et al.*, 2006).

O OCT é um exame de alta resolução (10 μ m), que realiza cortes seccionais na retina e coróide, capazes de detectar alterações anatômicas coroidorretinianas no plano profundo da retina. Consegue-se diferenciar em perfil as diversas camadas retinianas, permitindo a caracterização da estrutura interna e sua relação intercelular. Uma camada vermelha, altamente refletiva, que termina na margem do disco óptico, delineia o limite posterior da retina neurosensorial, que corresponde ao EPR e à coriocalilar. Uma camada discreta, de refletividade mínima, aparece na região anterior ao complexo EPR – coriocalilar, caracterizando os segmentos externos dos fotorreceptores. As camadas intermediárias da retina situadas anteriormente aos fotorreceptores revelam refletividade óptica moderada. O limite interno da retina apresenta outra camada altamente refletiva, correspondendo à camada de fibras nervosas e lâmina limitante interna, que aumenta em espessura, da mácula para o disco óptico conforme ocorre na anatomia normal (PULIAFITO *et al.*, 1991).

Cortes tomográficos transversais avaliam quantitativamente dimensões de estruturas intraoculares, com potencial de diagnosticar e avaliar os resultados do tratamento e da evolução das lesões. Na degeneração macular relacionada à idade, as drusas, cicatrizes disciformes, atrofia ou descolamento do epitélio pigmentado da retina,

além de neovascularizações de coróide (Figura 10) podem ser facilmente detectados (JAFJE *et al.*, 2004).



Figura 10: Aspecto normal da retina, observado através do OCT; exemplo de neovascularização da coróide e NVC oculta justapapilar (Fonte: Dr. Marcos Ávila).

O comprimento de onda utilizado está próximo do infravermelho, causando, portanto, mínimo desconforto durante o exame. O procedimento é não invasivo, sendo confortável, seguro e indolor. Dura em média 15 minutos e pode ser repetido sempre que necessário. Não há contato de instrumentos com os olhos do paciente nem a necessidade do uso de corantes (PULIAFITO *et al.*, 1991; ZEIMER *et al.*, 1989; SRINIVASAN *et al.*, 2006).

Graças à resolução do OCT, que é dez vezes maior que a da ressonância nuclear magnética, sinais microscópicos de alterações teciduais podem ser descobertos precocemente. Atualmente existem duas tecnologias disponíveis nos aparelhos de OCT, o *time-domain*, com resolução limitada e maior tempo para captação das imagens e o *spectral-domain*, mais eficiente, com maior sensibilidade, possibilitando que a captação das imagens seja mais rápida, com melhor resolução e sem comprometer a qualidade (QUERQUES *et al.*, 2011). Similar ao doppler, o *spectral-domain* pode inclusive medir o fluxo sanguíneo retiniano.

2.7 Prevenção

Uma vez que a DMRI reduz a habilidade individual de realizar as atividades diárias que requeiram visão central nítida, e se associa a um elevado risco de depressão e dependência social (DAMIANO *et al.*, 1998; WILLIAMS *et al.*, 1998; STELMACK *et al.*, 2001; BRODY *et al.*, 2001), representando importante impacto socioeconômico no país e no mundo, sua prevenção seria a melhor estratégia.

O *Age-Related Eye Disease Study Group* demonstrou benefícios para alguns pacientes (AREDS REPORT nº 8, 2001), com a ingestão de uma combinação de vitamina C (500 mg), betacaroteno (15 mg), vitamina E (400 UI), zinco (80 mg) e cobre (2 mg). Podem se beneficiar deste tratamento os pacientes que apresentem drusas de tamanho intermediário ($\geq 63 \mu\text{m}$ e $< 125 \mu\text{m}$), pelo menos uma drusa grande ($\geq 125 \mu\text{m}$), atrofia geográfica não central em um ou ambos os olhos, e pacientes que apresentem DMRI avançada ou decorrente perda de visão em um olho. Em tais casos espera-se redução de 25% no risco de progressão para DMRI avançada.

Apesar da falta de evidências, parece razoável manter a prática da utilização de óculos de sol, chapéus e bonés para proteção contra a luz solar.

2.8 Tratamentos da DMRI exsudativa

2.8.1 Fotocoagulação a Laser

Na década de 80, o estudo MPS demonstrou a eficácia do tratamento com fotocoagulação (laser de argônio) nas neovascularizações coroidianas, e surgiu como a primeira opção terapêutica para os pacientes com a forma úmida da doença (MPS, 1986; MPS, 1991). O tratamento consistia na oclusão dos neovasos por efeito fototérmico, não seletivo, e acabava lesando também os fotoreceptores sobrejacentes (MPS, 1986; MPS, 1991; MPS, 1994). O aquecimento proporcionado pelo laser coagulava os neovasos da coróide, porém também causava lesão térmica na retina sadia, gerando um escotoma absoluto na visão, subsequente ao tratamento, e pouco tolerado.

Por quase duas décadas, inúmeras publicações descreveram o uso de diversos tipos de *laser* e os resultados no tratamento da NVC secundária à DMRI (FRENESSON e NILSSON, 1998; FINE e MURPHY, 1983; MPS, 1994; YANNUZZI, 1994).

Atualmente ainda encontra indicação no tratamento das neovascularizações coróideas extrafoveais e em algumas recorrências. Entretanto, este tratamento estava longe de ser o ideal, pois apesar de reduzir os quadros moderados e graves de perda visual, causava uma redução imediata da visão, além de apresentar altos índices de recorrência (MPS, 1986; MPS, 1991; MPS 1994).

Mesmo com os benefícios em longo prazo, havia a esperança do desenvolvimento de tratamentos melhores.

2.8.2 Termoterapia transpupilar

A termoterapia transpupilar (TTT) surgiu como um novo tipo de fotocoagulação a laser, considerada de pulso longo em contraste com a forma convencional, de pulso curto. Utilizando maior tempo de exposição e miras de maior tamanho, produzia baixa irradiação da retina, através de laser diodo com comprimento de onda de 810 nm, no espectro do infravermelho (NEWSOM *et al.*, 2001; FRIBERG *et al.*, 2001). Por causar apenas um discreto aumento da temperatura nos tecidos adjacentes, essa terapêutica possibilitou a oclusão dos neovasos sem lesar a retina sobrejacente. Embora os resultados iniciais da TTT tenham se mostrado promissores, um importante estudo multicêntrico (ERGUN *et al.*, 2001) sugeriu que o seu benefício estava limitado a um pequeno subgrupo de membranas.

Posteriormente observou-se que a termoterapia transpupilar associada à indocianina verde (ICV), na dose de 25 mg, proporcionava resultados superiores à TTT não associada.

2.8.3 Terapia fotodinâmica

Ao final dos anos 90, estudos clínicos começaram a testar a terapia fotodinâmica (TFD), uma combinação entre laser diodo e corante verteporfirina, visando à oclusão seletiva dos neovasos por meio da estimulação do corante, por *laser* específico (690 nm). A sensibilização do corante levava à produção de oxigênio *singlet* (espécie eletronicamente excitada da molécula de oxigênio), com conseqüente dano à parede neovascular e trombose dos neovasos. A TFD foi o primeiro tratamento seletivo para NVC (SOUBRANE e BRESSLER, 2001).

Foram reportados em 1999, os primeiros estudos favoráveis e a técnica foi introduzida na prática oftalmológica no ano 2000. Após os estudos TAP (*Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Investigation*) e VIP (*Verteporfin in Photodynamic Therapy Trial*), a terapia fotodinâmica foi aprovada pelo órgão regulatório norte-americano (Food and Drug Administration – FDA) para o tratamento de neovascularizações de coróide predominantemente clássicas secundárias à DMRI, miopia patológica e histoplasiose ocular presumida (BLINDER *et al.*, 2003; BARBAZETTO *et al.*, 2003). Em 2005, um grupo de especialistas das três mais importantes sociedades de retina dos Estados Unidos se reuniu para determinar os

critérios de utilização da TFD. A partir de então, estendeu-se a utilização da terapia para pacientes com NVC minimamente clássicas ou ocultas sem componente clássico, de tamanho pequeno (< 4 áreas de disco) ou com deterioração da visão (acuidade visual $\leq 20/50$).

A terapia fotodinâmica trouxe importantes benefícios para o tratamento da DMRI úmida, sobretudo pela possibilidade de tratamento seletivo (BRESSLER *et al.*, 2001a). Não foram observados, entretanto, ganhos absolutos de visão. Reduziu-se a perda visual (ARMBRECHT *et al.*, 2004), com aproximadamente o dobro de chances de estabilização e melhora de um em cada seis pacientes. Porém ainda registrava-se um alto índice de recorrência das lesões após o tratamento. Alguns estudos demonstraram que seriam necessárias 7,4 aplicações (em média) ao longo de cinco anos para estabilização das neovascularizações de coróide (BRESSLER *et al.*, 2001a; BRESSLER *et al.*, 2006). Tais resultados, aliados ao custo da terapia, à necessidade de múltiplas sessões e à baixa visual experimentada por muitos pacientes apesar do tratamento, justificaram a redução nas indicações da TFD inicialmente aprovadas pelo FDA. Ávila e colaboradores (2005) afirmaram que o dobro de chance de estabilização é muito bom, entretanto pouca melhora visual ainda não é bom o bastante.

2.8.4 Corticosteróides

O Acetonido de triancinolona é um corticóide com ação anti-inflamatória, quatro a seis vezes mais potente do que a forma pura da triancinolona. No fim da década de 70, Machemer e colaboradores, em estudo experimental, propuseram a injeção de corticóides intraoculares para tratamento de várias doenças exsudativas e proliferativas (MACHEMER *et al.*, 1979). Como corticóides líquidos se dissolvem em 24 horas dentro do tecido intraocular, levantou-se a hipótese de que corticóides cristalinos como o acetonido de triancinolona, poderiam ter uma ação mais prolongada por permanecerem alguns meses no local, em lenta absorção. Somente no fim da década de 90 foi evidenciada a eficácia do tratamento, principalmente em casos refratários, e difundido seu uso no tratamento dos edemas maculares de diferentes causas (diabéticos, pseudofácicos, teleangiectásicos ou por retinopatia radioativa).

Posteriormente, diversos estudos demonstraram a ineficiência do acetonido de triancinolona como monoterapia no tratamento da DMRI neovascular (JONAS *et al.*, 2003; JONAS *et al.*, 2005a; JONAS *et al.*, 2005b).

Nos estudos da terapia fotodinâmica (TAP e VIP), entre 22 e 42% dos pacientes apresentaram queixas de distúrbios visuais, pouco tempo após a aplicação (BLINDER *et al.*, 2003). Esses eventos possivelmente estariam associados à resposta inflamatória local e/ou isquemia, com liberação de fatores angiogênicos (VEGF), participando da neovascularização retiniana (BERGLIN *et al.*, 2003; OTANI *et al.*, 2002).

O acetonido de triancinolona passou a ser então utilizado por via intravítrea, combinado à terapia fotodinâmica (SPAIDE *et al.*, 2003c; RECHTMAN *et al.*, 2004; AUGUSTIN *et al.*, 2006; CHAN *et al.*, 2006), possibilitando melhores resultados, menor necessidade de retratamento, além de melhora da acuidade visual e diminuição da espessura retiniana e do edema, acompanhados pela tomografia de coerência óptica. Por esta razão, tornou-se prática comum no tratamento da DMRI neovascular (ÁVILA *et al.*, 2005). Entretanto, estudos clínicos comparando o acetonido de triancinolona e a fotocoagulação direta ou em grid, demonstraram efeito mais duradouro do laser em três anos, em relação à espessura macular e à acuidade visual, em pacientes com edema macular diabético (DRCRN, 2008; DRCRN, 2009). Apesar do efeito rápido do corticóide, novas estratégias eram necessárias para manter esse efeito em longo prazo, sem aumentar os efeitos adversos.

O uso de triancinolona pode resultar em glaucoma em 30% dos casos, e em formação de catarata, de um a dois anos após a injeção em cerca de 40% dos casos (LAVINSKY *et al.*, 2010). Ainda segundo Lavinsky e colaboradores (2010), o glaucoma, quando ocorre, é observado principalmente entre o primeiro e terceiro mês após a injeção, regredindo espontaneamente na maioria dos casos e necessitando de cirurgia fistulizante em apenas 1% dos casos. Por isso, a terapia com triancinolona tem sido reservada para pacientes pseudofácicos ou em associação com outras terapias, como a terapia antiangiogênica.

Uma outra droga, o acetato de anecortave (Retaane[®], Alcon, Suíça) é um cortiseno angiostático estruturalmente análogo ao cortisol, mas sem atividade glicocorticóide. Esse medicamento atua em fases mais tardias da cadeia formadora dos neovasos, inibindo a proteólise, proliferação e migração da célula endotelial, tendo assim um efeito angiostático independente do estímulo gerador inicial. O anecortave tem a vantagem de ser administrado via subtenoniana com intervalos de seis meses.

Inicialmente proposta para o tratamento da DMRI neovascular, estava sendo estudada para a prevenção da DMRI neovascular em olhos com DMRI seca (olhos com DMRI exsudativa no olho contralateral). Porém estudo duplo cego, multicêntrico e

prospectivo não demonstrou resultados adequados e o medicamento, por decisão do laboratório, não foi comercializado (HAYEK *et al.*, 2007).

2.8.5 Drogas antiangiogênicas

Após a descoberta da terapia fotodinâmica, novos conhecimentos foram sendo consolidados a respeito dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da neovascularização de coróide e criou-se então um novo paradigma no tratamento da DMRI. A intervenção no processo de formação da membrana permitiu, além da ablação da membrana já formada, com suas inevitáveis sequelas, a inibição da sua ampliação. O fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) é um dos mais importantes mediadores das fases iniciais da angiogênese. Neste contexto, o uso de drogas antiangiogênicas surge como uma das mais promissoras opções terapêuticas no restabelecimento da visão, de forma mais consistente do que o laser isolado e a terapia fotodinâmica.

Gragoudas *et al.* (2004), no *New England Journal of Medicine*, reportaram resultados de um ano de estudos prospectivos randomizados testando uma nova classe de drogas, os aptâmeros, para o tratamento da NVC em pacientes com DMRI.

Os aptâmeros (do latim *aptus* [encaixar ou ajustar] e do grego *meros* [parte ou região]) são pequenos oligonucleotídeos de cadeia simples, fragmentos sintéticos de DNA ou RNA, projetados artificialmente para se ligar especificamente a uma molécula, célula ou microrganismo. Tem sido desenvolvidos nos últimos 15 anos para diversos alvos e com várias aplicações, que incluem a inibição de receptores e enzimas, para a identificação de pequenas moléculas "sensoras" e o desenvolvimento de alvos terapêuticos para diagnóstico e imagem. Foram desenvolvidos aptâmeros para alvos que incluem diferentes doenças, tais como a AIDS e o câncer. O fácil desenvolvimento e a flexibilidade de uso e manipulação sugerem diversas outras aplicações potenciais. Os resultados desta nova modalidade terapêutica incluem melhora na acuidade visual e não apenas prevenção da perda visual grave, alvo das terapias vigentes até então.

Na atualidade são utilizadas diversas medicações antiangiogênicas no tratamento da NVC, cujo mecanismo de ação consiste, quase sempre, no bloqueio do VEGF através do bloqueio de todas as suas isoformas (ranibizumabe e bevacizumabe) ou de isoformas específicas, como o VEGF₁₆₅ (pegaptanibe sódico).

O pegaptanibe sódico (Macugen[®], Eyetech, Nova York) foi a primeira droga antiangiogênica aprovada pelo FDA para tratamento da DMRI neovascular e se encontra disponível comercialmente no Brasil desde 2006 (FDA, 2004 / ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2006). É um aptâmero que, administrado por via intravítrea, se liga com muita afinidade e especificidade à molécula do VEGF₁₆₅ impedindo sua interação com o receptor de VEGF, o que resulta na inibição do seu efeito vasoproliferativo. O VEGF também aumenta a permeabilidade vascular e, conseqüentemente, a sua inibição resulta na redução do extravasamento de líquido da membrana neovascular, o que pode melhorar parcialmente a acuidade visual. Trata-se, portanto, de uma terapia anti-VEGF seletiva.

Segundo dados do VISION (*VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization*), grande ensaio clínico multicêntrico realizado com 1.186 pacientes, 70% dos casos tratados (todas as formas de NVC) perderam menos de três linhas de visão (perda visual moderada), comparados com 55% dos pacientes não tratados. A visão permaneceu estável ou com pequeno ganho em 33% do grupo de estudo e 18% ganharam ≥ 15 letras. Entre os pacientes não tratados (grupo controle), 23% obtiveram pequeno ganho de visão ou se mantiveram estáveis e apenas 6% melhoraram ≥ 15 letras. A perda visual severa ou moderada após 12 meses de seguimento foi significativamente reduzida. Houve um benefício precoce e mantido até o segundo ano de acompanhamento (CHAKRAVARTHY *et al.*, 2006; D'AMICO *et al.*, 2006; GRAGOUDAS *et al.*, 2004).

Diferente da TFD, onde o tratamento parece funcionar melhor na NVC clássica, o pegaptanibe demonstrou bons resultados em qualquer tipo de lesão, o que representou um grande avanço. Segundo Gragoudas e colaboradores (2004), a droga não apresenta toxicidade local ou sistêmica em médio prazo. O pegaptanibe apresenta estabilização visual de 70% e melhora visual de 6%, a um custo médio, em 2008, de R\$20.343,78 segundo dados da ANVISA (INIBIDORES da angiogênese para o tratamento da DMRI, 2008). Este tratamento ainda estava sujeito a limitações, devido a seu custo relativamente elevado e à necessidade de injeções repetidas, com intervalos de seis semanas. Posteriormente, após a divulgação dos resultados do ranibizumabe, o pegaptanibe praticamente não é mais utilizado no tratamento da DMRI exsudativa.

O ranibizumabe (Lucentis[®], Genentech, EUA) aprovado para uso nos EUA em 2006, começou recentemente a ser usado no Brasil (FDA 2006 / ANVISA 2007). Trata-se de um fragmento de anticorpo humanizado, contra o VEGF. Diferentemente do

pegaptanibe, que inibe apenas a isoforma VEGF₁₆₅, o ranibizumabe inibe todas as isoformas do VEGF (ROSENFELD *et al.*, 2006) e é administrado a cada quatro semanas.

O estudo ANCHOR (*Anti-vascular endothelial growth factor Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration compared ranibizumab with verteporfin photodynamic therapy*) comparou sua utilização à terapia fotodinâmica, em pacientes com NVC predominantemente clássica (BROWN *et al.*, 2006). Apenas 64,3% dos pacientes tratados com terapia fotodinâmica perderam menos de 15 letras durante o acompanhamento. Dos pacientes tratados com ranibizumabe, 94,3% dos que receberam uma dose de 0,3mg e 96,4% dos que receberam 0,5mg, perderam menos de 15 letras (LALWANI *et al.*, 2009). Além disso, 35,7% dos pacientes tratados com ranibizumabe apresentaram melhora de mais de 3 linhas de visão, comparados a 5,6% dos pacientes tratados com TFD. O estudo MARINA (*Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration*) avaliou o uso do ranibizumabe em NVC minimamente clássicas e ocultas (ROSENFELD *et al.*, 2006). Ao final de um ano, observou-se que 94,5% dos pacientes tratados com 0,3 mg de ranibizumabe perderam menos de 3 linhas de visão, enquanto a perda no grupo que recebeu injeções simuladas foi de 62,2%. Em ambos os estudos, os pacientes receberam infusões vítreas mensais ao longo de 24 meses. Este protocolo passou a ser o “padrão ouro” no tratamento da DMRI exsudativa.

O ranibizumabe apresenta uma estabilização visual de 95%, melhora visual de 33,8% a um custo estimado em 2008, de R\$ 10.341,96 (3 infusões vítreas mensais), pelos dados da ANVISA (INIBIDORES da angiogênese para o tratamento da DMRI, 2008). Além do custo, esta medicação apresenta como desvantagem a necessidade de infusões repetidas, por tempo indeterminado (protocolo padrão de 24 aplicações). Entretanto, dá ao paciente, maiores chances de manutenção da visão e, pela primeira vez dentre as terapêuticas existentes, chances reais de recuperação visual.

O bevacizumabe (Avastin[®], Genentech, EUA) foi a primeira droga antiangiogênica a ser aprovada pelo FDA (2004) com a finalidade de tratar o câncer colorretal metastático. Ensaios clínicos fase III estão em andamento para o tratamento de outros tipos de câncer como pulmonar, renal e de mama (COBLEIGH *et al.*, 2003; HURWITZ *et al.*, 2003). Trata-se de um anticorpo monoclonal recombinante humanizado completo, que inibe todas as isoformas do VEGF. Devido às semelhanças

farmacológicas e aos bons resultados observados com o uso do ranibizumabe, foi despertado o interesse pelo uso do bevacizumabe, já que ambas as moléculas provêm do anti-VEGF A. Embora as indicações iniciais do medicamento não previssem o seu uso para esta finalidade, o bevacizumabe vem sendo utilizado desde 2005, no tratamento da DMRI neovascular, inicialmente por via sistêmica e posteriormente por via intravítrea. Teoricamente, o bevacizumabe não atravessa a membrana limitante interna da retina (SPAIDE *et al.*, 2006c), necessitando de 1,25 mg como dose intravítrea (400 vezes menor que a dose sistêmica).

A quantidade para injeção intravítrea (1,25mg/0,05ml) deve ser obtida por meio do fracionamento da apresentação comercialmente disponível do bevacizumabe. Cada ml contém 25 mg de bevacizumabe, e cada frasco contém 100 mg da droga em 4 ml. Considerando-se a necessidade de fracionamento da droga em doses unitárias para uso em diferentes pacientes, devem ser seguidas as disposições feitas pela ANVISA, referentes às Boas Práticas para Preparo de Dose Unitária e Unitarização de Dose de Medicamento, garantindo a qualidade do medicamento após sua manipulação, especialmente sua esterilidade. O produto fracionado deve ser utilizado em até 48 horas.

Os resultados iniciais associados ao baixo custo têm ensejado um grande interesse nesta droga. Em todo o mundo, inúmeros estudos vêm sendo realizados com o uso do bevacizumabe, em diversas patologias oculares, em terapias combinadas ou tratamentos isolados e em comparação ao arsenal terapêutico já disponível (SCHOUTEN *et al.*, 2009; SPAIDE *et al.*, 2006a; SPAIDE *et al.*, 2006b; SPAIDE *et al.*, 2006c; MICHELS *et al.*, 2005; ROSENFELD *et al.*, 2005). Frequentemente os estudos com ranibizumabe são usados como referência (BROWN *et al.*, 2006; ROSENFELD *et al.*, 2006).

Ensaio clínico com pacientes portadores de DMRI neovascular mostraram que os resultados após um ano de tratamento com o bevacizumabe foram semelhantes ao uso do ranibizumabe (AREVALO *et al.*, 2008; SCHOUTEN *et al.*, 2009). Houve estabilização visual (definida como perda de acuidade visual $\leq$ a 15 letras em tabela específica) em 92,2% dos casos e melhora de 15 letras na acuidade visual em cerca de 33% dos pacientes (BASHSHUR *et al.*, 2008). Estudo clínico recente, multicêntrico randomizado, comparou a segurança e eficácia do bevacizumabe e do ranibizumabe (MARTIN *et al.*, 2011). Foram incluídos 1208 pacientes entre fevereiro de 2008 e dezembro de 2009 em 44 centros nos Estados Unidos. Os pacientes foram divididos em quatro grupos, dois de cada droga. Após um ano de seguimento, o resultado visual das

aplicações mensais, demonstrou a não inferioridade do bevacizumabe em relação ao ranibizumabe, com melhora visual equivalente, ao final do período de observação (MARTIN *et al.*, 2011).

Pesquisa realizada no Brasil, também demonstrou que o bevacizumabe é eficiente no tratamento da NVC secundária à DMRI (COSTA *et al.*, 2006).

Diversos estudos vêm sendo realizados também no intuito de avaliar as possíveis toxicidades ou efeitos indesejáveis da droga e todos os resultados parecem animadores. (MANZANO *et al.*, 2006). A injeção intravítrea de bevacizumabe em coelhos albinos não demonstrou efeito tóxico à retina, na concentração de 2,5mg (SHAHAR *et al.*, 2006). Análise da toxicidade retiniana em olhos de coelhos não albinos após injeção intravítrea de bevacizumabe (ARRAES *et al.*, 2009) também não evidenciou toxicidade da droga. A resposta eletrofisiológica macular apresentou melhora funcional com o tratamento após injeção de bevacizumabe (MATURI *et al.*, 2006).

Reações adversas foram reportadas pelo fabricante, incluindo endoftalmite infecciosa, uveíte, vitreíte, descolamento de retina, aumento da pressão intraocular e hemorragias (conjuntivais, retinianas e vítreas). Entretanto, podem estar relacionadas ao procedimento de infusão intravítrea e não necessariamente ao uso do bevacizumabe. Mason e colaboradores (2008), após análise de 5.233 olhos que receberam injeções intravítreas de bevacizumabe, observaram uma taxa de incidência de endoftalmite pós-injeção de 0,019% (1/5.233). Ainda segundo Mason *et al.*, a endoftalmite aguda é uma complicação potencial para a injeção intravítrea de bevacizumabe. Profilaxia tópica com iodo-povidona e técnica asséptica de aplicação poderiam minimizar os riscos de infecção pós-injeção.

A vantagem do tratamento com o bevacizumabe é o custo inferior dessa droga em relação à outros medicamentos como pegaptanibe e ranibizumabe. Raftery e colaboradores (2007) observaram em um estudo de custo-efetividade que a superioridade do ranibizumabe frente ao bevacizumabe está condicionada a uma eficácia 2,5 vezes maior, o que tem sido questionado em trabalhos posteriores (BROWN *et al.*, 2008).

Segundo dados da ANVISA, o bevacizumabe apresenta uma estabilização visual de 92,2% e melhora visual de 35,3% a um custo aproximado (3 doses), em 2008, de R\$1.127,75 (INIBIDORES da angiogênese para o tratamento da DMRI, 2008). Entretanto, apesar do uso corrente, sistemático e difundido no mundo inteiro, a terapia intravítrea com bevacizumabe ainda é um tratamento *off-label*.

2.8.6 Outras opções medicamentosas

Em novembro de 2011, nova droga foi aprovada pelo FDA para tratamento da DMRI exsudativa. O *aflibercept* (Eylea[®], Regeneron Pharmaceuticals, Nova York, EUA), é uma proteína de fusão, recombinante, que se liga a todas as isoformas do VEGF A. Os resultados de fase I, II e III se mostraram seguros e eficazes para DMRI exsudativa. A dose recomendada para o aflibercept é de 2,0 mg a cada 8 semanas após um período de indução de 3 injeções intravítreas mensais. Os resultados foram demonstrados por dois estudos multicêntricos, com resultados semelhantes. A variação média da MAVC da linha de base foi de +8,4 letras na semana 52 após aplicação do *aflibercept* e +7,6 letras na semana 96, com uma média de 11,2 injeções ao longo de 2 anos de estudo (OHR e KAISER, 2012). Comparando-se com os dados do tratamento com o ranibizumabe (0,5mg) a mudança na acuidade visual da linha de base foi de +8,7 letras na semana 52 e +7,9 letras na semana 96, com média de 16,5 injeções ao longo dos 2 anos do estudo.

Outros protocolos em desenvolvimento avaliam novos medicamentos de uso intravítreo para o tratamento da DMRI neovascular. Dentre eles podemos citar o VEGF-Trap (*Vascular Endothelial Growth Factor Trap*), uma proteína que se liga a isoforma A do VEGF, com maior afinidade do que as medicações em uso atualmente, podendo oferecer, em teoria, eficácia mais prolongada, com maior efeito entre duas aplicações. Avaliada em estudos fase I e II, houve um ganho de 13,5 letras, com média de retratamento de 150 dias (DIXON *et al.*, 2009). No estudo de fase III, em andamento, está sendo comparado ao ranibizumabe. Outro estudo está sendo realizado com a terapia da Célula Encapsulada, ou seja, células geneticamente transformadas para produzir o fator terapêutico (BELTRAN *et al.*, 2008). Consiste na aplicação de um agente de sobrevivência neuronal, o CNTF (*ciliary neurotrophic factor*). Em modelos animais, este tratamento reduziu a degeneração retiniana causada pela Retinose Pigmentar (SCHLICHTENBREDE *et al.*, 2003). Esse fator produz a sobrevivência dos neurônios das células fotorreceptoras por um longo período (18 meses).

2.8.7 Cirurgia macular

2.8.7.1 Translocação macular

O tratamento cirúrgico da DMRI apresenta resultados ainda bastante limitados (BRESSLER *et al.*, 2001b). Embora ainda seja realizada em alguns centros europeus, a translocação macular caiu em desuso. Ainda que, de fato, possa proporcionar a melhora de acuidade visual em alguns pacientes (SIMON *et al.*, 2002), apresenta um índice de complicações considerado inaceitável pela maioria dos especialistas (EANDI *et al.*, 2008).

2.8.7.2 Remoção da neovascularização de coróide

A remoção cirúrgica da neovascularização de coróide, avaliada por estudo multicêntrico randomizado (LUKE *et al.*, 2009), mostrou-se útil apenas para um pequeno subgrupo de pacientes. Olhos com lesões neovasculares coroideanas subfoveais, maiores do que 3,5 áreas de disco, com hemorragia associada correspondendo a pelo menos 50% da lesão e acuidade visual entre 20/100 e 20/160, apresentaram menor risco de perda de acuidade visual (≥ 6 linhas) quando submetidos à cirurgia, do que quando observados.

2.8.8 Radioterapia intraocular

A terapia com radiação tem sido estudada por quase duas décadas como uma terapia potencial para DMRI neovascular (CHAKRAVARTHY *et al.*, 1993). Seu uso se baseia no fato do processo neovascular da DMRI ser análogo à cicatrização proliferativa das feridas (KIRWAN *et al.*, 2003), onde as células proliferativas são susceptíveis aos efeitos da radiação (DE GOWIN *et al.*, 1974).

Inicialmente utilizava-se a radiação por feixe externo, porém seu uso foi limitado devido aos efeitos colaterais causados aos tecidos oculares adjacentes, decorrentes da liberação transcorneal e transconjuntival de radiação, para que a lesão neovascular retiniana fosse atingida. Marcus e colaboradores (2001) afirmaram que não

houve alteração significativa da lesão, não se registrando benefício nem prejuízo, após 12 meses de tratamento com irradiação externa.

Recentemente, a técnica de radiação para os neovasos da coróide foi aperfeiçoada na forma de braquiterapia epimacular. Um dispositivo intraocular de liberação de estrôncio 90 foi desenvolvido para possibilitar o tratamento focal da lesão, tentando minimizar a exposição da retina saudável, dos tecidos vizinhos e circunjacentes. É um procedimento minimamente invasivo sob anestesia retrobulbar e realizado durante cirurgia de vitrectomia parcial (ÁVILA *et al.*, 2011; ÁVILA *et al.*, 2009a). Quando posicionado na cavidade vítrea recobrando a parte central da lesão neovascular, o dispositivo libera uma única dose de 24 Gy, durante 3 a 5 minutos, expondo a lente e o nervo óptico a 0,56 mGy e 2,4 Gy, respectivamente.

A radioterapia localizada com estrôncio 90 (Sr_{90}) tem a capacidade de evitar a proliferação do tecido vascular pela inibição da neovascularização (KRISHNAN *et al.*, 1988; CHAKRAVARTHY *et al.*, 1988). Após uma baixa dose de radiação, o endotélio vascular demonstra mudanças morfológicas e no DNA (MOOTERI *et al.*, 1996; ROSANDER *et al.*, 1995; RUBIN *et al.*, 1996), inibição de replicação (VERHEIJ *et al.*, 1994; HOSOI *et al.*, 1993), permeabilidade celular aumentada (WATERS *et al.*, 1996; HALLAHAN *et al.*, 1995), e apoptose (EISSNER *et al.*, 1995). A proliferação de fibroblastos e subsequente formação de cicatriz, um marcador do estágio final da DMRI neovascular, também são inibidas (CHAKRAVARTHY *et al.*, 1989). Não apresenta efeito agudo, pois a radiação age destruindo o DNA celular e só se observa o efeito completo da radiação quando células suficientes entram em fase de duplicação.

Não há lesão térmica na retina, como na fotocoagulação a laser, onde a energia é usada para coagular as membranas neovasculares coroidais, evitando o sangramento no espaço subretiniano. Na braquiterapia, o aplicador de Sr_{90} é seletivo para células e tecidos em proliferação, evitando o dano termal e aos tecidos adjacentes. As neovascularizações de coróide são mais sensíveis ao tratamento por radiação do que a vasculatura retiniana normal, as células endoteliais capilares não proliferativas e os vasos maiores (SAGERMAN *et al.*, 1993).

A experiência clínica com irradiação fracionada convencional para malignidades da cabeça e pescoço, demonstra que doses cumulativas de até 30 Gy não causam danos à retina ou ao nervo óptico (MOOTERI *et al.*, 1996). De fato, estudos anteriores

demonstraram que radiação de baixa dosagem não afeta excessivamente a retina, enquanto lesa as membranas neovasculares coroidais (MAGUIRE *et al.*, 2004; PARSONS *et al.*, 1983). Alguns estudos observaram a resolução de fluidos retinianos, hemorragias e exsudatos após terapia por radiação, com preservação da visão na maioria dos pacientes (BERGINK *et al.*, 1998; CHAR *et al.*, 1999).

Diversos estudos vêm sendo realizados com a radioterapia nos últimos anos (RAD Study, 1999; VALANCONNY *et al.*, 2000; VALMAGGIA *et al.*, 2002; CHAKRAVARTHY *et al.*, 1999; JAAKKOLA *et al.*, 1998). No estudo de Bergink e colaboradores (1995), a preservação visual foi significativamente melhor (80%) no grupo tratado em relação ao grupo controle (60%) após 12 meses de seguimento. Segundo avaliações de Hart em 1995, houve uma redução de 33% na área de cicatriz após o tratamento com radioterapia, quando comparada aos olhos não tratados.

Resultados da monoterapia com braquiterapia epimacular em pacientes previamente tratados, acompanhados por 12 meses, foram reportados em 2009 e demonstraram uma variação média da acuidade visual de + 10,3 letras pela tabela do ETDRS nos pacientes que receberam 24 Gy de radiação e de -10,0 letras nos pacientes que receberam apenas 15 Gy (ÁVILA *et al.*, 2009a). Retinopatia por radiação não foi observada em 12 meses de seguimento. Dos 26 olhos fáticos, 11 desenvolveram catarata. De todos os pacientes analisados, 91% perderam ≤ 3 linhas (<15 letras) na melhor acuidade visual corrigida pelo ETDRS e 38% ganharam ≥ 3 linhas de acuidade visual.

A radiação foi utilizada inicialmente como monoterapia para membranas neovasculares (ÁVILA *et al.*, 2009a; HOELLER *et al.*, 2005). Entretanto, foi relevante o índice de recorrência após um ano de seguimento. A partir de então estudos começaram a ser realizados com associações entre a radioterapia e as drogas antiangiogênicas.

2.8.9 Terapias combinadas

Além do arsenal terapêutico formado por monoterapias com as drogas antiangiogênicas, terapia fotodinâmica, corticosteróides e radioterapia intraocular, a combinação entre elas também tem sido utilizada ao longo dos últimos anos na tentativa de controle da forma exsudativa da DMRI.

Assim como a combinação entre a terapia fotodinâmica e a triancinolona (ÁVILA *et al.*, 2005; SPAIDE *et al.*, 2003c; RECHTMAN *et al.*, 2004; AUGUSTIN *et al.*, 2006), outras combinações tem sido bastante estudadas. A associação entre a radiação e as drogas antiangiogênicas parecem bastante promissoras.

Resultados do tratamento combinado entre bevacizumabe e radioterapia, obtidos após 12 meses de acompanhamento, demonstraram melhora visual de 13,4 letras, quando comparada a 11,3 do estudo ANCHOR, 9,4 do estudo MARINA e a 7,2 do tratamento isolado com radioterapia (ÁVILA *et al.*, 2009a; ÁVILA *et al.*, 2009b; ROSENFELD *et al.*, 2006; BROWN *et al.*, 2006). Após 36 meses de acompanhamento, Ávila e colaboradores (2011) ao analisarem os dados mundiais de 34 pacientes, observaram um aumento significativo no ganho de visão, além de diminuição nos índices de recorrência.

A combinação entre radioterapia e antiangiogênico visa reduzir o número de injeções intravítreas e o tamanho da lesão cicatricial, além de minimizar os custos.

Estudo multicêntrico atualmente em desenvolvimento (CABERNET), que associa a radioterapia ao ranibizumabe apresenta resultados iniciais bastante animadores, diminuindo a quantidade de injeções necessárias na monoterapia antiangiogênica.

Sendo assim, a proposta deste estudo é avaliar o efeito combinado da injeção intravítrea de bevacizumabe à radioterapia intraocular com estrôncio 90, através de seus resultados visuais, índices de recorrência, necessidade de retratamentos e estabilidade das lesões ao longo do acompanhamento.

3 OBJETIVOS

1. Avaliar a eficácia e a segurança da radioterapia intraocular com estrôncio 90, aplicada durante cirurgia de vitrectomia, associada ao uso de bevacizumabe em pacientes portadores da forma neovascular da degeneração macular relacionada à idade.
2. Observar a variação entre a acuidade visual inicial e após 36 meses de acompanhamento.
3. Avaliar as alterações ocorridas na espessura macular através da tomografia de coerência óptica antes e 36 meses após o tratamento.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo e local de estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, analítico-descritivo, não cego, com 16 pacientes portadores da forma úmida da degeneração macular relacionada à idade, submetidos à braquiterapia epimacular com estrôncio 90 (Sr90), associada a injeções de bevacizumabe, no centro de pesquisas do Centro Brasileiro de Cirurgia de Olhos – CBCO, em Goiânia, Goiás, e acompanhados durante 36 meses.

4.2 População estudada, critérios de inclusão e exclusão da amostra

Todos os 16 pacientes da amostra participaram de estudo multicêntrico internacional, denominado: *“A study to evaluate the safety and feasibility of radiation and bevacizumabe, for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration”*, realizado entre 2005 e 2009, no Centro Brasileiro de Cirurgia de Olhos.

Após aprovação do patrocinador, do centro de pesquisa (CBCO) e do CEP-HC-UFG, foi realizada uma análise do banco de dados do centro de pesquisa, mantendo em sigilo o nome dos sujeitos da pesquisa.

Participaram da nossa amostra todos os pacientes submetidos à radioterapia intraocular com estrôncio 90 (Sr90), associado à injeção intravítrea de bevacizumabe, no Centro Brasileiro de Cirurgia de Olhos, participantes do protocolo de pesquisa anteriormente descrito e que completaram 36 meses de acompanhamento após o tratamento.

No protocolo multicêntrico inicial, os pacientes foram divididos em dois grupos aleatórios. Os pacientes do grupo 1, receberam inicialmente uma dose de bevacizumabe intravítreo, cerca de 10 dias ($\pm$ 4 dias) antes do tratamento radioterápico, e posteriormente uma nova dose da droga 30 dias após. No grupo 2, a injeção intravítrea de bevacizumabe foi aplicada imediatamente após o tratamento radioterápico e novamente 30 dias após.

Todos os pacientes foram avaliados e incluídos na amostra de acordo com os seguintes critérios de inclusão:

- Presença de neovascularização coroidal (NVC) subfoveal secundária à DMRI no olho de estudo, equivalente a no mínimo 50% da lesão.
- Evidência de atividade da NVC documentada pela angiografia fluoresceínica no olho de estudo.
- Tamanho da lesão (maior dimensão linear da lesão inteira, não somente do componente neovascular coroidal) $\leq 5,4$ mm e ≤ 12 áreas de disco no olho do estudo.
- Acuidade visual com a melhor correção pior do que 20/40 (Equivalente de Snellen), porém melhor do que 20/320 no olho de estudo.
- Idade superior a 55 anos.
- Termo de consentimento livre e esclarecido assinado.

Os critérios de exclusão para a realização da radioterapia foram:

- Terapia anterior ou concorrente da NVC subfoveal incluindo fotocoagulação térmica a laser, terapia fotodinâmica, esteróides ou anti-VEGF subretinianos ou intravítreos, termoterapia transpupilar e agentes antiangiogênicos intravítreos ou sistêmicos no olho de estudo (inclui pacientes sem história conhecida, mas com evidência fotográfica de terapia anterior).
- Pacientes em terapia crônica com corticosteróides sistêmicos ou outra terapia imunossupressora que pudesse afetar a cicatrização das feridas.
- História de neurite óptica
- Evidência de fibrose subretiniana significativa no olho de estudo
- NVC não secundária à DMRI no olho de estudo
- Pressão intraocular descontrolada com medicação (≥ 21 mmHg em uso de no máximo uma medicação anti-hipertensiva)
- Opacidades de meios que prejudicassem a visualização adequada do polo posterior.
- Presença de outras doenças oculares que pudessem causar diminuição da visão no olho de estudo, como por exemplo, glaucoma, retinopatia diabética, histoplasiose ocular e miopia degenerativa.
- Melhora da acuidade visual (≥ 2 linhas / 10 letras pela tabela ETDRS), nos últimos 2 meses, com a presença de NVC.

- Acuidade visual com a melhor correção de 20/800 ou pior no olho contralateral.
- Pacientes submetidos à cirurgia de catarata há menos de 3 meses ou cirurgia vitreorretiniana em qualquer data.
- Tratamento prévio com radiação em cabeça ou pescoço.
- Mulheres grávidas, em lactação ou em período fértil.
- Sensibilidade conhecida ou alergia à fluoresceína
- Participação concomitante em outro estudo clínico de outro dispositivo ou droga, ou participação em outro estudo nos últimos 12 meses.
- Uso de drogas com conhecida toxicidade macular, como por exemplo: cloroquina, hidroxiclороquina, fenotiazinas, clorpromazina, tioridazina, flufenazina, perfenazina e trifluoperazina.
- Necessidade de terapia anticoagulante concomitante com a época da cirurgia.
- Paciente que não desejasse ou fosse incapaz de dar consentimento livre e esclarecido, ou de obedecer à agenda de seguimento requerida.

Já na amostra deste estudo, o critério de exclusão foi a descontinuação do acompanhamento (por óbito ou dificuldade de retorno ao centro de pesquisa nas visitas programadas), durante o período observado de 36 meses.

4.3 Aspectos éticos

Todos os pacientes da amostra participaram de estudo multicêntrico prévio, realizado entre 2005 e 2009, no Centro Brasileiro de Cirurgia de Olhos, com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica do Hospital das Clínicas, da Universidade Federal de Goiás (protocolo CEP-HC-UFG número 099/2004), antes do início do tratamento.

Este protocolo de pesquisa foi encerrado em dezembro de 2009, e todos os dados mundiais do estudo encontram-se publicados (ÁVILA *et al*, 2009b; ÁVILA *et al*, 2011).

A empresa patrocinadora do estudo permitiu a reavaliação das informações contidas nos prontuários clínicos e utilização dos dados locais para estudos e avaliações complementares. Foram utilizados apenas os dados coletados à época da realização do protocolo de pesquisa, mantendo-se a confidencialidade dos sujeitos da pesquisa.

4.4 Realização do tratamento

Os pacientes foram selecionados aleatoriamente e alternados em dois grupos, variando apenas o tempo de aplicação da primeira dose do bevacizumabe.

4.4.1 Injeção intravítrea de bevacizumabe

Todos os pacientes receberam uma única injeção intravítrea de 1,25mg (0,05ml na seringa) de bevacizumabe, seis (6) a quatorze (14) dias antes da aplicação da radiação, nos pacientes do grupo 1, e imediatamente após a aplicação da radiação intraocular, nos pacientes do grupo 2; seguidos por uma segunda injeção de 1,25mg (0,05ml na seringa) de bevacizumabe após 30 dias da aplicação do tratamento radioterápico nos dois grupos.

O bevacizumabe já havia sido previamente fracionado em farmácia de manipulação, em doses unitárias, obedecendo a todas as disposições feitas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), referentes às Boas Práticas para Preparo de Dose Unitária e Unitarização de Dose de Medicamento.

Foi realizada instilação de antibiótico tópico antes da aplicação da injeção, instilação de anestésico tópico, instilação de iodo-povidona na superfície ocular, pálpebras e cílios para assepsia e aplicação de gota adicional de povidona no local da injeção.

O blefarostato foi colocado embebido em povidona para afastamento das pálpebras.

A agulha foi inserida a 3-4 mm do limbo, na região inferior.

O bevacizumabe foi gentilmente injetado na cavidade vítrea, aguardando-se cerca de dez segundos antes da remoção da agulha.

Paracentese em câmara anterior foi evitada, para minimizar os riscos de endoftalmite (AIELLO *et al.*, 2004; JAISSE *et al.*, 2005).

Imediatamente após a injeção, foi realizada inspeção da retina, para avaliação da perfusão da artéria central da retina. Cerca de trinta minutos após o procedimento foi realizada a medida da pressão intraocular.

O procedimento seguiu os mesmos parâmetros em todos os pacientes, tanto nas aplicações realizadas alguns dias antes do tratamento radioterápico, nos pacientes do

grupo I, quanto nas injeções realizadas 30 dias após a aplicação do tratamento radioterápico nos dois grupos.

Nos pacientes do grupo II, a primeira dose do bevacizumabe foi aplicada após a remoção do aplicador de estrôncio 90, através da esclerotomia. Os cuidados na instilação de antibiótico e iodo-povidona foram os mesmos seguidos pelos outros pacientes, assim como não foi realizada a paracentese em câmara anterior. Avaliação da retina e do nervo óptico, além de medida da pressão intraocular foram realizados ao final do procedimento.

4.4.2 Vitrectomia

Inicialmente, foi realizada instilação de antibiótico tópico antes da aplicação da anestesia, instilação de iodo-povidona na superfície ocular, pálpebras e cílios para assepsia e aplicação de gota adicional de povidona no olho do estudo.

Os pacientes foram submetidos à anestesia retrobulbar, realizada sob propofol, com monitorização cardíaca e respiratória apropriadas, usando uma mistura de 1:1, de bupivacaína e lidocaína. O blefarostato foi colocado embebido em povidona para afastamento das pálpebras.

Foram realizadas incisões conjuntivais nos quadrantes súpero-temporal, súpero-nasal, e ínfero-temporal. Uma incisão escleral foi feita a 3-4 mm do limbo no quadrante ínfero-temporal e uma cânula de infusão foi inserida na cavidade vítrea. Após confirmação do posicionamento correto da infusão, duas outras esclerotomias foram realizadas, também a 3-4mm do limbo, nos quadrantes súpero-nasal, para posicionamento da endoiluminação, e súpero-temporal para entrada do vitreófago e posteriormente do aplicador de Sr90 (Figura 11).

A visualização da retina foi feita com lente apropriada e foi realizada vitrectomia parcial com remoção de parte da hialóide posterior.

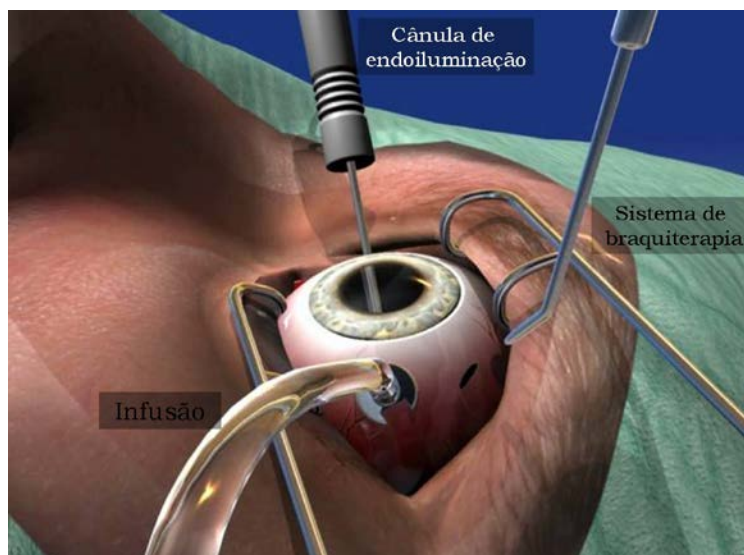


Figura 11: Posicionamento correto das cânulas de infusão e endoiluminação e do sistema de braquiterapia.

4.4.3 Tratamento Radioterápico

O sistema utilizado é um dispositivo de braquiterapia intraocular planejado para tratar o tecido ocular neovascularizado por liberação de radiação direcional, local ao tecido alvo, e consiste de dois componentes principais: uma fonte de radiação e um dispositivo de liberação.

A fonte de radiação tem por base um isótopo de irradiação beta Estrôncio/Ítrio 90 (Sr-90/Y-90), localizada dentro de uma ponta especialmente projetada de irídio platina (IrPt) que fornece administração direcional da radiação beta, blindando e protegendo a retina e outras áreas circunvizinhas não afetadas pela doença. O isótopo Sr-90/Y-90 tem uma meia vida de 28 anos e uma profundidade relativamente limitada de efetiva penetração. Isto proporciona a habilidade de liberar a dose terapêutica para a área de tratamento, enquanto limita a exposição de tecidos que não sejam alvos. A duração do tratamento é relativamente curta, entre 3 e 5 minutos.

A fonte de radiação consiste em uma peça de alumínio cilíndrico tratado com o isótopo Sr-90/Y-90, dentro de um tubo de aço inoxidável, montado com fios trançados utilizados para avançar e retrain a fonte do local de tratamento. O dispositivo de liberação do Sistema de Braquiterapia NeoVista permite ao cirurgião, liberar a radiação com segurança e eficácia no local de tratamento utilizando um mecanismo de deslizamento. Este mecanismo apresenta um recurso de trava que assegura a posição da

fonte de radiação na posição de tratamento ou armazenamento evitando qualquer movimento não intencional da fonte de radiação (Figura 12).

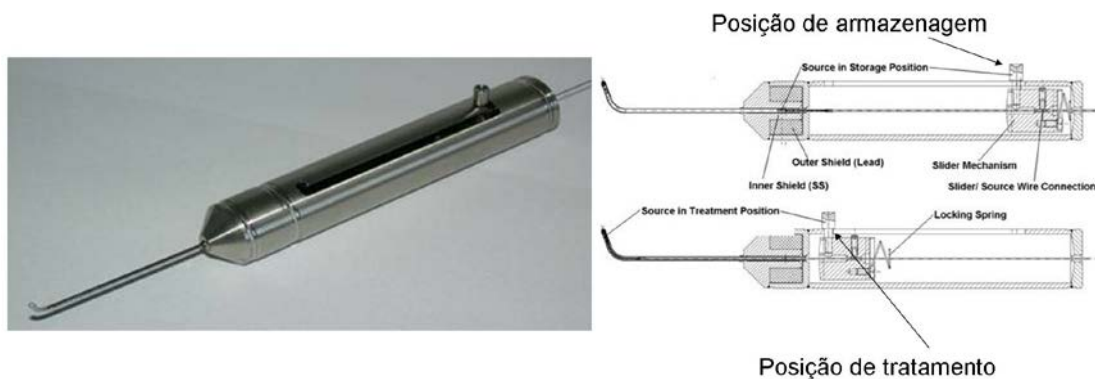


Figura 12: Sistema de braquiterapia NeoVista - sonda de liberação e demonstração do dispositivo de segurança para armazenagem da fonte ou liberação da radiação para tratamento (Fonte: NeoVista Inc.).

Quando não está em uso, a fonte de radiação beta é posicionada dentro da câmara de armazenagem blindada com uma combinação de aço inoxidável (blindagem interna) e chumbo (blindagem externa). A blindagem de aço inoxidável bloqueia toda a radiação beta, enquanto a blindagem de chumbo reduz a radiação secundária gamma. Isto assegura que as taxas de exposição externa permaneçam dentro dos limites dos padrões aplicáveis.

A sonda de liberação é lacrada para evitar o contato da fonte de radiação com o paciente, e impedir a introdução de fluidos corporais para dentro do dispositivo. A cânula é curva para permitir mais facilmente a colocação e o alinhamento apropriados relativos à área de tratamento da fonte de radiação (Figura 13). Este design, otimiza a curva de dosagem de radiação para aplicar doses terapêuticas à neovascularização de coróide, enquanto ao mesmo tempo protege outras estruturas intraoculares críticas.

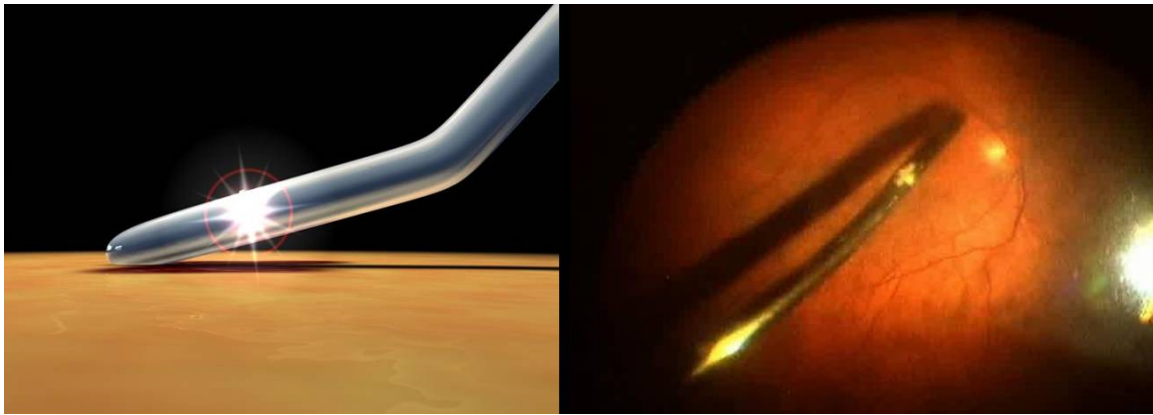


Figura 13: Design da sonda de liberação, utilizada à direita durante o procedimento cirúrgico (Fonte: NeoVista Inc.).

Durante o tratamento, após a remoção da hialóide posterior, o aplicador de Sr90 é introduzido no olho através da esclerotomia súpero-temporal. A extremidade da sonda é levemente colocada junto ao epitélio pigmentado da retina, assegurando assim a distância correta e consistente entre a fonte de radiação e a área de tratamento. A marcação existente na sonda deve estar alinhada com o centro da lesão, guiada também com o auxílio da angiofluoresceinografia do paciente.

A dose prescrita de radiação é então liberada monitorizando-se a quantidade precisa de tempo necessária ao tratamento. Ao liberar a radiação diretamente sobre o tecido proliferativo, os efeitos colaterais bem estabelecidos da terapia de radiação por feixe externo ou placa radioativa, como toxicidade do fotorreceptor retiniano, retinopatia radioativa, formação de catarata e necrose escleral podem ser eliminados ou minimizados (VALANCONNY *et al.*, 2000).

Baseado na dosagem máxima para a área alvo de 24Gy, a figura 14 estima a dose recebida pelo cristalino, nervo óptico, disco óptico e retina durante o procedimento.

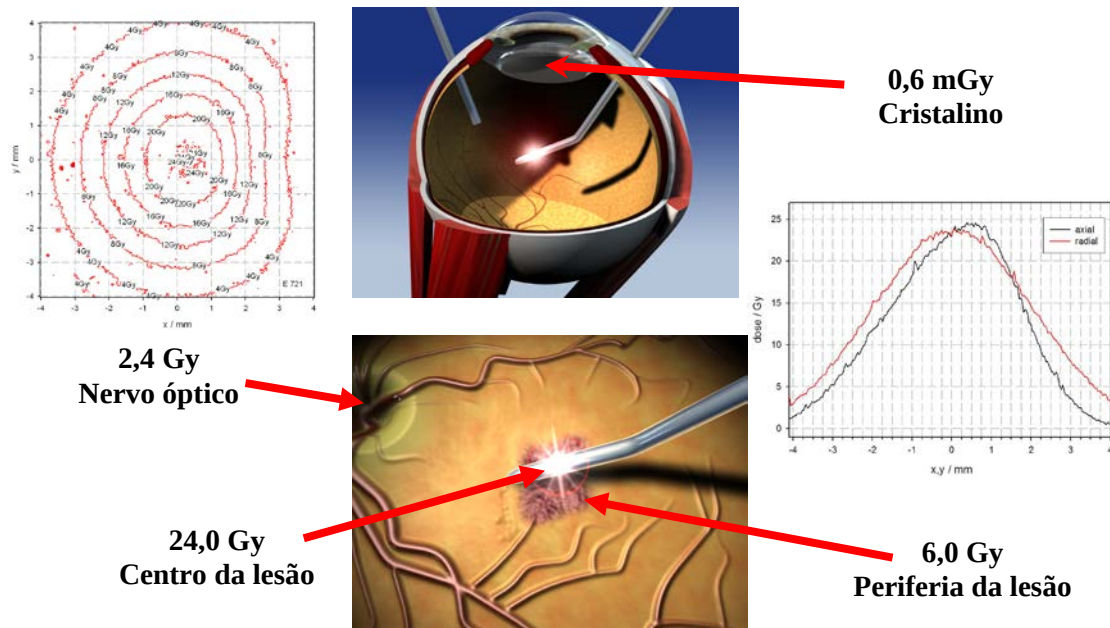


Figura 14: Doses irradiadas para o cristalino, nervo óptico, disco óptico e retina durante o procedimento radioterápico com 24Gy imediatamente acima da lesão (Fonte: NeoVista Inc.).

4.5 Critérios de retratamento

Os pacientes que apresentaram reativação da lesão neovascular, confirmada pela angiofluoresceinografia, receberam terapia de retratamento com nova injeção intravítrea de 1,25mg (0,05ml na seringa) de bevacizumabe, seguindo-se todos os cuidados e procedimentos conforme descrito na terapia intravítrea.

4.6 Coleta de dados (exame oftalmológico e exames complementares)

Foi realizada uma análise retrospectiva dos prontuários clínicos de 16 pacientes tratados com radioterapia intraocular com estrôncio 90 e bevacizumabe intravítreo, acompanhados no Centro Brasileiro de Cirurgia de Olhos, durante o período de junho de 2005 à dezembro de 2009.

Todos os pacientes da amostra foram submetidos a exame de acordo com protocolo de avaliação específica, durante a realização da pesquisa multicêntrica, incluindo dados pessoais (idade, sexo, raça), anamnese (avaliação de antecedentes médicos: cirurgia ocular prévia, doença ocular concomitante, presença de hipertensão,

diabetes, cardiopatias, tabagismo) e exame oftalmológico completo (medida da acuidade visual corrigida após refração usando a tabela de optotipos do ETDRS, teste de sensibilidade ao contraste de Pelli-Robson, medida da pressão intraocular com tonômetro de aplanção de Goldmann, biomicroscopia dos segmentos anterior e posterior com lente condensadora de 78 dioptrias e oftalmoscopia indireta com lente de 20 dioptrias).

Também foram realizados exames de angiografia fluoresceínica, retinografia monocromática e colorida, além de tomografia de coerência óptica para documentação dos casos, controle e acompanhamento, ao início do tratamento e em acompanhamentos periódicos.

Para melhor análise estatística a AV medida foi convertida em escala LogMar. A conversão é apresentada na tabela 1.

Tabela 1 – Conversão da acuidade visual.

ACUIDADE VISUAL	ESCALA LOGMAR
20/20	0
20/25	0,10
20/30	0,18
20/40	0,30
20/60	0,48
20/80	0,60
20/100	0,74
20/200	1,00
<20/400	1,90

4.7 Métodos estatísticos empregados

Os dados foram armazenados e estruturados no programa Excel Microsoft, para posterior análise no Software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) para Windows versão 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA).

Na avaliação do número de letras e do Logmar ao longo dos 36 meses de acompanhamento utilizamos uma Análise de Regressão Linear. Devido às oscilações ocorridas ao longo do período, utilizamos testes pareados. Como foram mais de dois períodos de comparação, o Teste de Friedmann foi o mais indicado.

Na comparação das metodologias, utilizamos o teste t-Student nas variáveis mensuráveis, com distribuição normal. Na comparação dos grupos de tratamento, onde as variáveis não tiveram distribuição normal, utilizamos o teste de Kolmogorov-Smirnov.

4.8 Parâmetros de avaliação

Os parâmetros de segurança foram avaliados através da incidência e gravidade dos eventos oculares adversos, identificados pelo exame oftalmológico, incluindo a acuidade visual, e de outros eventos adversos relatados pelos pacientes.

Também foram analisados, a medida da espessura retiniana através da tomografia de coerência óptica e a fotografia do fundo de olho em estereopsia.

A eficácia do tratamento foi avaliada através das medidas da melhor acuidade visual corrigida, pela tabela do ETDRS, do tamanho e vazamento da lesão neovascular através das angiografias fluoresceínicas realizadas nos meses 1,2,3,6,12,18,24,30 e 36, e da avaliação da espessura macular pelo OCT. Outra medida da eficácia do tratamento considerou como desfecho mais importante do ponto de vista clínico, com impacto na qualidade de vida, a melhora da acuidade visual, definida por um ganho de 15 ou mais letras.

5 RESULTADOS

Foram avaliados 16 pacientes portadores de neovascularização coróide subfoveal, tratados com dose única de radiação intraocular, associada a duas injeções de bevacizumabe, acompanhados por 36 meses. Todos os pacientes não haviam sido submetidos a nenhum tipo de tratamento prévio para neovascularização de coróide secundária à degeneração macular relacionada à idade.

No total, 19 pacientes foram submetidos ao tratamento radioterápico associado às injeções de bevacizumabe, entretanto, 3 pacientes foram excluídos da nossa amostra, devido à falhas no acompanhamento.

Dentre os pacientes avaliados, 75% eram do sexo feminino e todos acima dos 55 anos. Mais da metade dos pacientes apresentava hipertensão arterial associada (56%), e 18% eram fumantes ou ex-fumantes há menos de 20 anos (Tabela 2).

Todos os subtipos de neovascularização de coróide subfoveal foram incluídos na amostra inicial, sendo que 50% eram ocultas, 37,5% predominantemente clássicas e 12,5% minimamente clássicas, demonstrados também na tabela 2.

Tabela 2 – Dados demográficos; fatores de risco associados e subtipo das lesões neovasculares da coróide.

Fator	Número de Pacientes (N=16)	
	n	%
Sexo		
Masculino	4	25,0
Feminino	12	75,0
Catarata inicial		
Não	11	68,75
Sim	5	31,25
Status da lente		
Fácico	10	62,5
Pseudofácico	6	37,5
Hipertensão		
Não	7	43,8
Sim	9	56,3
Tabagismo		
Não	13	81,3
Sim	3	18,8
Tipo de lesão		
Predominantemente clássica	6	37,5
Minimamente clássica	2	12,5
Ocultas	8	50

Dos 16 casos analisados, apenas 2 (12,5%) perderam mais de 15 letras ao final dos 36 meses, quando comparados à acuidade visual inicial, ambos após recorrência da lesão. Outros 3 pacientes (18,75%) perderam menos de 15 letras, 1 deles após progressão da catarata e os outros 2 após mais de uma recorrência da lesão. Dentre os pacientes que melhoraram a acuidade visual, 18,75% (3 de 16) ganharam menos de 15 letras e 50% (8 de 16) ganharam mais de 15 letras ao final do tratamento. Essa proporção é apresentada no gráfico 1.

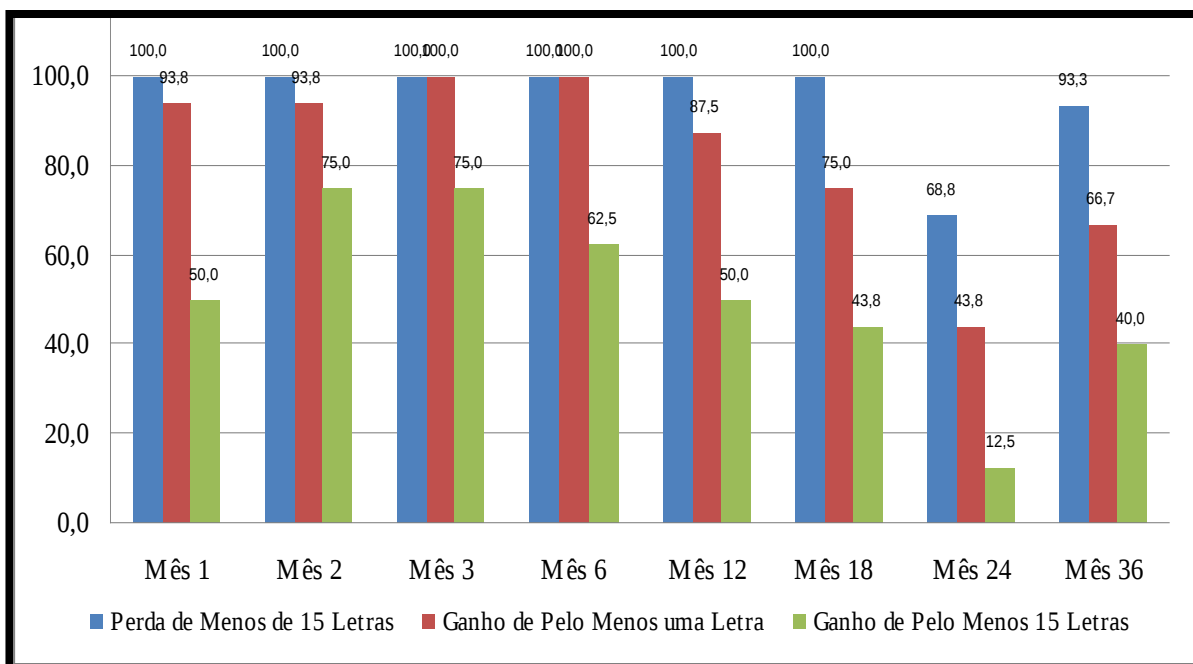


Gráfico 1: Ganho e/ou perda de letras ao longo de 36 meses, comparados ao início do tratamento.

A tabela 3 demonstra uma melhora na quantidade de letras durante todo o primeiro ano de acompanhamento, mais acentuada nos primeiros 2 meses após o tratamento radioterápico. A média da melhor acuidade visual corrigida demonstrou um ganho de 16,0 letras ao final de 12 meses. Houve uma pequena queda nos meses subsequentes, lenta e gradual, atingindo pico máximo de piora com 24 meses (possível de ser analisado também pelo gráfico 1), com perda média de 4,8 letras. A partir do segundo ano de acompanhamento, a acuidade visual voltou a melhorar, mantendo níveis melhores do que a acuidade visual basal; embora não tenha sido significativa em relação ao período anterior (Gráfico 2).

Em 36 meses ($n = 16$), a média da melhor acuidade visual corrigida apresentou um ganho de 10,4 letras pela tabela ETDRS. A avaliação Logmar em cada período também foi observada através da tabela 4 e do gráfico 3.

Tabela 3 – Média, Desvio Padrão e Intervalo de Confiança, da quantidade média de letras para cada período.

Avaliação	n	Média	Desvio Padrão	IC(95%)	
				Inferior	Superior
Inicial	16	40,7	17,0	36,4	44,9
Um dia	16	44,5	13,2	41,2	47,8
Uma Semana	16	51,3	12,5	48,2	54,4
Um Mês	16	57,3	15,2	53,5	61,1
Dois Meses	16	64,4	17,4	60,0	68,7
Três Meses	16	63,3	16,2	59,2	67,3
Seis Meses	16	58,8	19,5	53,9	63,7
Nove Meses	16	53,8	19,6	48,9	58,7
Doze Meses ^(S)	16	56,7	19,2	51,9	61,5
Dezoito Meses	16	51,3	23,7	45,3	57,2
Vinte e Quatro Meses ^(S)	16	35,9	24,1	29,9	41,9
Trinta Meses	16	43,6	29,0	34,4	52,8
Trinta e Seis Meses ^(N)	16	51,1	26,8	44,2	58,1

p < 0,001 Teste: Friedmann. ^(S) Indica a Existência Significativa Comparada com Avaliação Inicial.

^(N) Indica a Não Existência Significativa Comparada com Avaliação Inicial.

IC: Intervalo de Confiança

Tabela 4 – Média, Desvio Padrão e Intervalo de Confiança da Média da Avaliação Logmar em cada período.

Avaliação	n	Média	Desvio Padrão	IC(95%)	
				Inferior	Superior
Inicial	16	0,914	0,357	0,825	1,003
Um dia	16	0,850	0,267	0,783	0,917
Uma Semana	16	0,681	0,243	0,621	0,742
Um Mês	16	0,570	0,294	0,496	0,643
Dois Meses	16	0,501	0,522	0,370	0,631
Três Meses	16	0,526	0,514	0,397	0,654
Seis Meses	16	0,632	0,551	0,494	0,770
Nove Meses	16	0,726	0,518	0,596	0,855
Doze Meses ^(S)	16	0,676	0,516	0,547	0,805
Dezoito Meses	16	0,789	0,563	0,648	0,930
Vinte e Quatro Meses ^(N)	16	1,015	0,507	0,888	1,141
Trinta Meses	9	0,833	0,660	0,613	1,053
Trinta e Seis Meses ^(N)	14	0,801	0,704	0,613	0,989

p < 0,001 Teste: Friedmann. ^(S) Indica a Existência Significativa Comparada com Avaliação Inicial.

^(N) Indica a Não Existência Significativa Comparada com Avaliação Inicial.

IC: Intervalo de Confiança

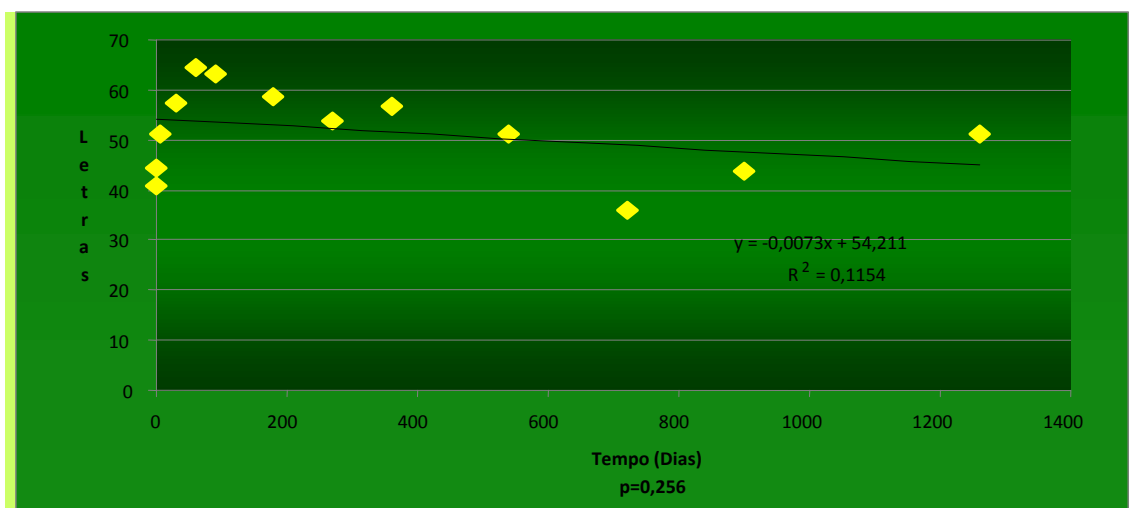


Gráfico 2 - Evolução do Número de Letras no decorrer do Tempo

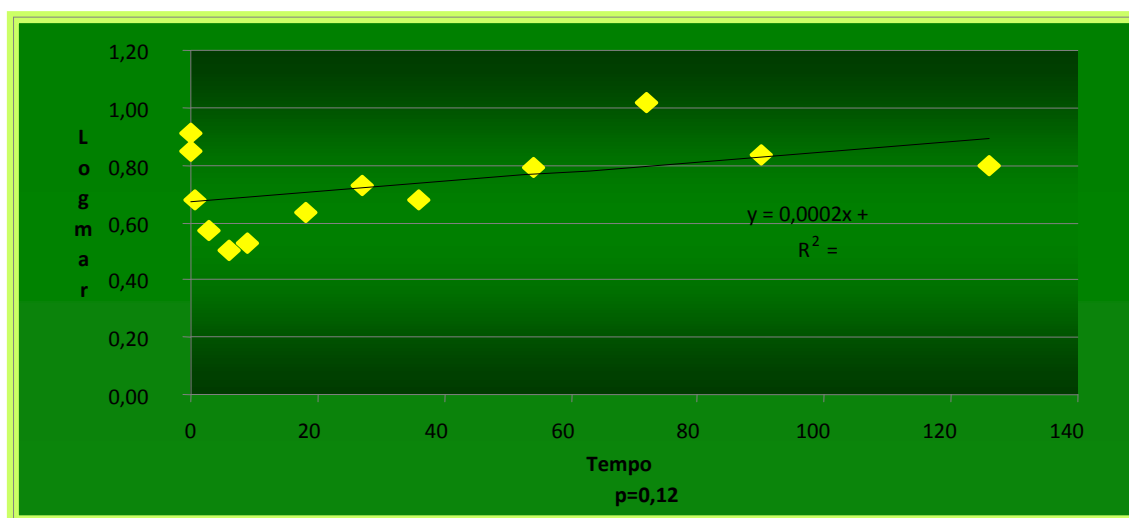


Gráfico 3 - Evolução do Logmar no decorrer do Tempo

Comparando-se o grupo dos pacientes fumantes e dos não fumantes foi possível observar um melhor resultado visual ao final do período de acompanhamento no grupo dos pacientes não fumantes (Gráfico 4).

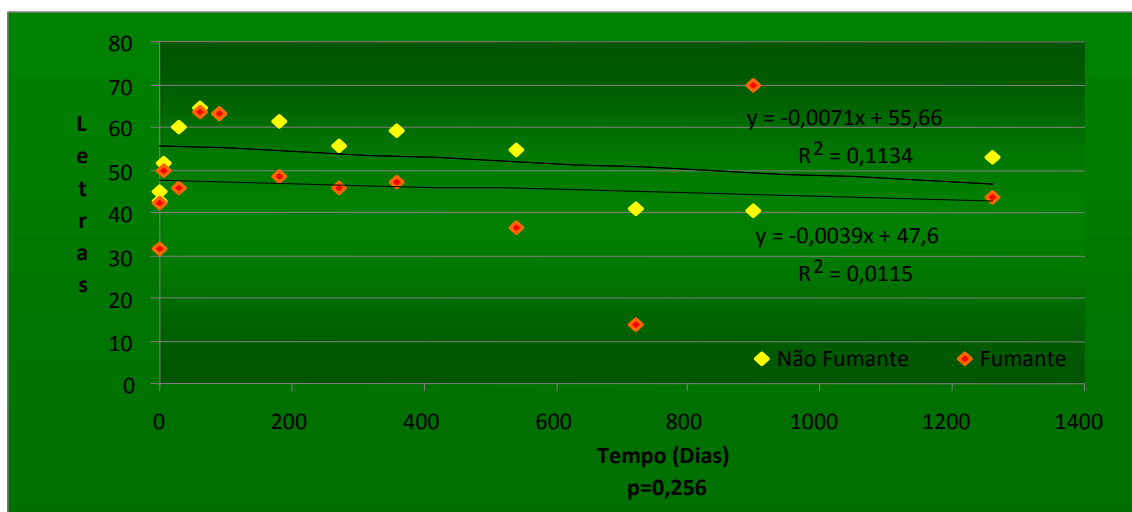


Gráfico 4 - Evolução do Número de Letras no decorrer do Tempo, comparando pacientes fumantes e não fumantes.

Nos primeiros 24 meses de seguimento, 7 dos 10 pacientes fânicos antes do tratamento (70%) apresentaram mais de 2 graus de progressão da catarata segundo o Sistema de Classificação de Opacificação das Lentes (LOCS), e todos foram submetidos à extração da catarata antes da visita de 36 meses (Tabela 5).

Tabela 5 – Distribuição dos pacientes pela piora da catarata e ocorrência de cirurgia, de acordo com os grupos de tratamento.

	Grupo 1 (N=8)		Grupo 2 (N=8)		<i>p</i>
	n	%	n	%	
Piora Catarata					
Não	5	62,5	4	50,0	0,304
Sim	3	37,5	4	50,0	
Cirurgia					
Não	5	62,5	4	50,0	0,304
Sim	3	37,5	4	50,0	

Teste: Exato de Fisher

Um caso de retinopatia por radiação foi observado em 36 meses de acompanhamento. Este paciente apresentou alterações microvasculares, como telangiectasias, estase vascular e microaneurismas limitados à área de tratamento, como demonstrado no exame de angiofluoresceinografia da figura 15.

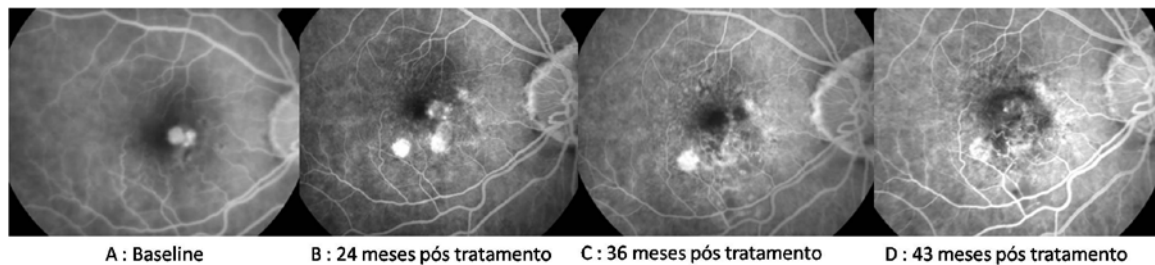


Figura 15: Angiofluoresceinografia da fase intermediária demonstrando a neovascularização de coróide pré-tratamento (A), aos 24 meses (B), com 36 meses de seguimento (C) e com 43 meses (D). Note na imagem de 36 meses, a presença de alterações microvasculares (telangiectasias, estase vascular e microaneurismas) compatíveis com retinopatia radioativa não proliferativa. Esses achados não interferiram na acuidade visual da paciente, que manteve uma melhora visual de 13 letras em comparação ao baseline (AV final: 20/40). (Fonte: imagem de paciente do grupo de casos deste estudo).

A introdução do dispositivo de radiação não causou nenhum tipo de reação inflamatória em nenhum dos pacientes, e não houve relato de endoftalmite no curso de todo o acompanhamento. Também não houve nenhum evento adverso relacionado à vitrectomia.

Dos 16 olhos observados, 10 mantiveram-se estáveis ao longo de todo o acompanhamento (Figura 16), 6 necessitaram de terapia de retratamento adicional com bevacizumabe, sendo que 1 olho recebeu apenas uma nova injeção, 3 olhos necessitaram de 2 injeções, 1 olho recebeu 3 novos retratamentos e 1 olho recebeu 4 novas injeções (Tabela 6).

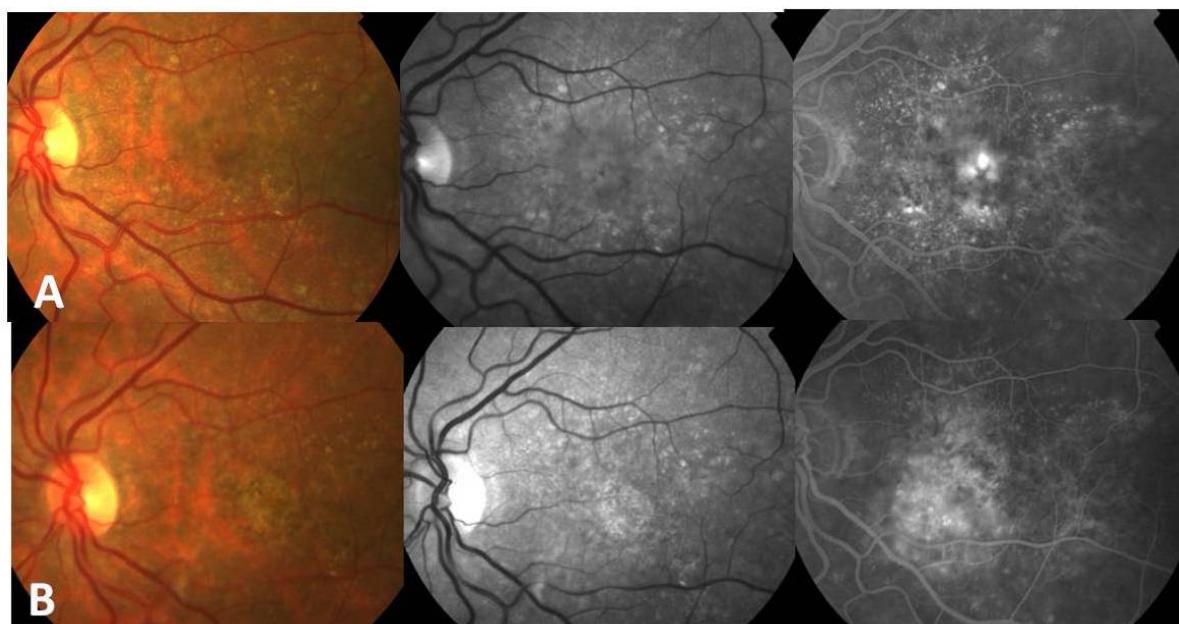


Figura 16: A: Retinografia colorida, monocromática e angiofluoresceinografia demonstrando a presença de NVC oculta pré-tratamento. B: Mesma avaliação, 36 meses após o tratamento inicial. Quadro estável, NVC obliterada e ausência de recorrências. (Fonte: imagem de paciente do grupo de casos deste estudo).

Tabela 6 – Comparação entre os dois grupos de tratamento, quanto ao número de recorrências e de retratamentos com bevacizumabe

Quantidade de Vezes	GRUPOS DE TRATAMENTO				p
	GRUPO I (N=8)		GRUPO II (N=8)		
	n	%	n	%	
Recorrência					
0	5	62,5	6	75,0	1,000
1	2	25,0	–	12,5	
2	1	12,5	1	0,0	
3	–	0,0	1	12,5	
Retratamento (bevacizumabe)					
0	5	62,5	5	62,5	0,964
1	1	12,5	–	0,0	
2	2	25,0	1	12,5	
3	–	0,0	1	12,5	
4	–	0,0	1	12,5	

Teste: Kolmogorov-Smirnov

Ao compararmos os dois grupos de pacientes, distribuídos de acordo com variações no tempo de aplicação da primeira injeção de bevacizumabe, não houve diferença significativa nos resultados aos 36 meses, tanto em relação à acuidade visual final, quanto a todas as variáveis analisadas ao longo do estudo (Tabela 6).

Na avaliação da espessura macular pelo OCT, 10 dos 16 pacientes (62,5%) apresentaram melhora significativa do quadro (Figura 17), 3 olhos (18,75%) mantiveram valores semelhantes no início e ao final de 36 meses, e apenas 3 olhos (18,75%) apresentaram aumento da espessura macular, sendo 1 dos casos relacionado também à retinopatia radioativa.

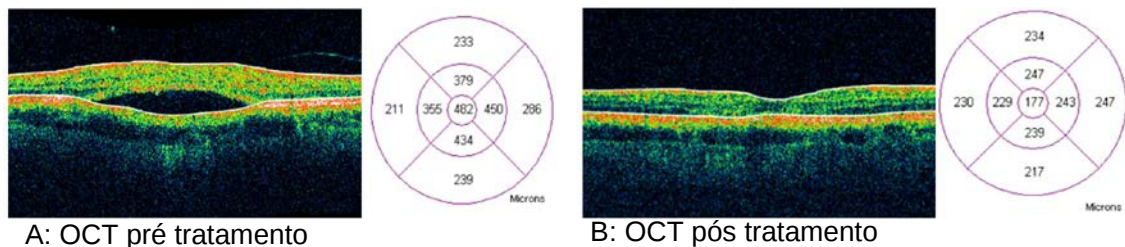


Figura 17: Imagem de tomografia de coerência óptica demonstrando a variação da espessura macular ao longo do tratamento. (A) pré tratamento com radioterapia associada ao bevacizumabe; (B) 36 meses após o tratamento (Fonte: imagem de paciente do grupo de casos deste estudo).

6 DISCUSSÃO

Historicamente, a fotocoagulação a laser foi por um bom tempo, a única terapia disponível para tratamento da DMRI. Entretanto, os avanços obtidos nos últimos anos alteraram significativamente o panorama terapêutico dos pacientes com DMRI neovascular, primeiro pelo advento da terapia fotodinâmica e, mais recentemente, pelo desenvolvimento dos inibidores do VEGF. A última abordagem, usando um anticorpo anti-VEGF intacto (bevacizumabe) e um fragmento de anticorpo anti-VEGF (ranibizumabe), suplantou tanto a fotocoagulação a laser como a terapia fotodinâmica, como novo padrão clínico terapêutico.

Ao contrário da fotocoagulação a laser e da terapia fotodinâmica que apenas retardam a progressão da perda visual, os estudos sobre a terapia anti-VEGF para DMRI neovascular demonstraram melhora significativa na acuidade visual com a terapia sustentada (BROWN *et al.*, 2009; ROSENFELD *et al.*, 2006; TUFAIL *et al.*, 2010). Hoje, podemos administrar injeções intravítreas mensais com o conhecimento de que a grande maioria dos pacientes irá manter ou melhorar sua acuidade visual atual.

Apesar do baixo risco de complicações, principalmente se comparada a procedimentos mais invasivos como a vitrectomia, a necessidade de terapia crônica com injeções repetidas leva a um risco cumulativo ao longo do tempo. A manutenção do tratamento torna-se mais onerosa e sua descontinuidade pode levar ao declínio da visão, conforme observado por Mitchell e colaboradores, em 2010.

Segundo Jager *et al.* (2004), após análise de 14.866 injeções intravítreas em 4.382 olhos, a prevalência de endoftalmite foi de 0,2% por injeção e 0,5% em cada olho, embora raramente tenham sido atribuídos pelo investigador à injeção em si. Descolamento da retina, irite, uveíte, hipertensão ocular, hemorragia, catarata e hipotonia também foram reportados como possíveis complicações.

Boa parte dos pacientes, cuidadores e até médicos e serviços de saúde demonstram ao longo do tratamento, descontentamento com a necessidade das intervenções mensais com anti-VEGF. Nesse contexto, a braquiterapia epimacular combinada ao uso do bevacizumabe, se enquadra no arsenal terapêutico disponível para DMRI neovascular, como uma boa opção, onde a manutenção da visão não depende de repetidas intervenções. O procedimento é seguro e bem tolerado, com resultados

compatíveis aos tratamentos atualmente disponíveis, justificando um estudo mais amplo em populações maiores.

O protocolo para a braquiterapia epimacular é significativamente mais invasivo do que a terapia com uma única injeção de anti-VEGF. No entanto, observamos nos olhos tratados com radioterapia intraocular em combinação com duas injeções de bevacizumabe, uma notável diminuição na dependência de tratamentos subsequentes com terapia anti-VEGF para manutenção da inatividade da lesão. Mesmo quando comparamos o tratamento combinado entre radioterapia e anti-VEGF, com protocolos reduzidos da terapia antiangiogênica, ainda notamos uma grande variação no número de injeções intravítreas utilizadas.

O protocolo reduzido do ranibizumabe, embora menos eficaz, preconiza a aplicação de injeções a cada 3 meses depois de uma primeira série de 4 injeções mensais (LALWANI *et al.*, 2010). Utilizando as doses preconizadas, seria necessário que os 16 pacientes da nossa amostra, fossem submetidos a 224 injeções ao longo dos 36 meses de acompanhamento (16 injeções nos meses 0, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 e 33). Com a braquiterapia epimacular associada, esta coorte reduziu em 79,5% o número de intervenções, necessitando apenas de 46 injeções de anti-VEGF ao longo dos 36 meses. Além de facilitar a adesão dos pacientes ao tratamento, diminui sobremaneira seus custos.

Resultados do tratamento combinado entre a radioterapia e o bevacizumabe, obtidos após 12 meses de acompanhamento (ÁVILA *et al.*, 2009b) demonstraram melhora visual de 16,0 letras, quando comparada a 11,3 do estudo ANCHOR (BROWN *et al.*, 2009), 9,4 do estudo MARINA (ROSENFELD *et al.*, 2006) e a 7,2 do tratamento isolado com radioterapia (ÁVILA *et al.*, 2009a). Ainda em comparação aos estudos ANCHOR e MARINA, os resultados de estabilidade da acuidade visual (87,5%), também foram significativos.

A análise descritiva dos resultados da acuidade visual dos pacientes incluídos neste estudo, são encorajadores. Além dos 87,5% dos pacientes que se mantiveram estáveis em 36 meses, 68,75% ganharam ≥ 1 letra (isto é, não perdeu letras) e 50% ganharam ≥ 15 letras. Houve uma melhora na quantidade de letras durante todo o primeiro ano de acompanhamento, mais acentuada nos primeiros 2 meses após o tratamento inicial. Alguns pacientes puderam experimentar uma melhora acentuada já nos primeiros dias após a radioterapia. Observou-se uma pequena queda a partir do segundo mês pós-operatório, lenta e gradual, atingindo pico máximo de piora com 24

meses, com perda média de 4,8 letras. Esse fato pode ser explicado pela progressão da catarata e pelo maior número de recorrências da lesão, observados nesse período. A partir do segundo ano de acompanhamento, a acuidade visual voltou a melhorar, e embora não tenha sido significativa em relação ao período anterior, manteve-se com níveis melhores do que a acuidade visual pré-tratamento.

Em relação aos eventos adversos, um caso de retinopatia por radiação foi observado no acompanhamento de 36 meses, sem prejuízo à melhora da acuidade visual final (20/40).

Embora relativamente incomum, a retinopatia por radiação é uma complicação possível da radioterapia. Estudos pré-clínicos não revelaram alterações clinicamente significativas na retina ou nos tecidos subretinianos de 120 olhos de coelhos até 6 meses após terem recebido doses de até 103 Gy através de radioterapia epimacular (dados em arquivo, NeoVista, Inc).

No uso de placas de braquiterapia para o tratamento de melanoma de coróide posterior, a dose média foveal em olhos que não desenvolveram retinopatia por radiação foi de 70,3 Gy contra 44,5 Gy, respectivamente, sugerindo que doses de 50 Gy poderiam ser facilmente toleradas pela fóvea (GUNDUZ *et al.*, 1999). Entre os pacientes tratados com radioterapia para DMRI, com paládio 103 e com estrôncio 90, acompanhados por um período de 7 anos, apenas um único caso de retinopatia da radiação foi relatada, em um olho que recebeu 32,4 Gy, indicando que uma dose limite segura pode ser ilusória (FINGER *et al.*, 1996; FINGER *et al.*, 1999; FINGER *et al.*, 2003; JAAKKOLA *et al.*, 2005).

Resultados da monoterapia com braquiterapia epimacular em pacientes acompanhados por 12 meses, foram reportados em 2009 e demonstraram uma variação média da acuidade visual de + 10,3 letras pela tabela do ETDRS nos pacientes que receberam 24 Gy de radiação e de -10,0 letras nos pacientes que receberam apenas 15 Gy (ÁVILA *et al.*, 2009a). Retinopatia por radiação não foi observada em 12 meses de seguimento. Dos 26 olhos fáticos, 11 desenvolveram catarata. De todos os pacientes analisados, 91% perderam ≤ 3 linhas (<15 letras) na melhor acuidade visual corrigida pelo ETDRS e 38% ganharam ≥ 3 linhas de acuidade visual.

A progressão da catarata foi o evento adverso mais observado ao longo do estudo. Dado que muitos olhos com DMRI neovascular continuam a sua progressão apesar da terapia anti-VEGF, cirurgia de catarata subsequente ou no momento do tratamento pode ser uma troca aceitável para uma terapia que oferece ampla eficácia

contra a DMRI neovascular. Situação semelhante foi enfrentada pelos pacientes com uveíte posterior não infecciosa, tratados com implante de liberação lenta de acetato de fluocinolona (Retisert[®], Bausch & Lomb, Rochester, NY). Nos estudos clínicos do Retisert, praticamente todos os pacientes fáticos desenvolveram catarata (CALLANAN *et al.*, 2008) e por isso, atualmente a extração da lente é considerada um passo de rotina no implante cirúrgico da medicação (CHIEH *et al.*, 2008). Os pequenos riscos da cirurgia de catarata na população com uveíte são largamente compensados pelos benefícios da eficácia do implante Retisert[®].

Dados preliminares do estudo de Ávila e colaboradores (2009b) demonstraram que além da melhora visual considerável, a combinação entre radioterapia e bevacizumabe estava relacionada a bom custo-benefício ao paciente. Esta análise levou em consideração não só a redução na quantidade de retratamentos, como também a progressão da catarata e a necessidade de cirurgia para sua remoção.

Além dos riscos inerentes à injeção intravítrea, no caso do bevacizumabe onde a dose da medicação precisa ser fracionada, os riscos de efeitos indesejáveis podem aumentar, principalmente nas terapias de manutenção. Em agosto de 2011, o FDA emitiu um comunicado alertando os profissionais de saúde sobre os riscos, pois esse fracionamento levou a vários casos de endoftalmite nos EUA, potencialmente devastadores, por *streptococcus*.

Não houve nenhum caso de endoftalmite na nossa amostra e nenhuma complicação associada à realização da vitrectomia.

Embora diversos estudos relacionem o tabagismo como o principal fator de risco para a doença (VINGERLING *et al.*, 1996; KHAN *et al.*, 2006b; MCARTY *et al.*, 2001; SOUBRANE *et al.*, 2002), apenas 18% dos pacientes eram fumantes ou ex-fumantes há menos de 20 anos. Apesar do pequeno número de fumantes na amostra, foi possível observar piores resultados visuais, com decréscimo mais acentuado no grupo dos fumantes, em comparação aos pacientes não fumantes.

Na comparação entre os grupos de tratamento, a variação na aplicação da primeira dose do bevacizumabe não trouxe nenhuma diferença significativa nos resultados.

A avaliação da espessura macular pela tomografia de coerência óptica demonstrou que 13 dos 16 pacientes (81,25%) apresentaram melhora significativa ou mantiveram-se estáveis ao longo do tratamento. Apenas 3 olhos (18,75%) apresentaram aumento da espessura macular.

7 CONCLUSÕES

A terapia com radioterapia intraocular associada ao bevacizumabe, se mostrou bastante segura e eficaz no tratamento da DMRI neovascular subfoveal, mantendo bons níveis de acuidade visual e baixos índices de recorrência.

Neste estudo 87,5% dos pacientes mantiveram acuidade visual satisfatória, ao final dos 36 meses de acompanhamento. Em 36 meses ($n = 16$), a média da melhor acuidade visual corrigida apresentou um ganho de + 10,4 letras pela tabela ETDRS.

Observou-se pelo OCT, que ao final de 36 meses, a espessura macular apresentou melhora em 62,5% dos casos, estabilização em 18,75% e aumento discreto a moderado em 18,75% dos casos.

8 PERSPECTIVAS FUTURAS

Nesta última década ocorreram várias mudanças de paradigma no tratamento da forma exsudativa da degeneração macular relacionada à idade. Entretanto, todos os avanços ainda não impediram que uma proporção significativa de pacientes continuem a perder visão devido à DMRI neovascular.

Ao longo dos últimos anos, vários tratamentos propostos, que anunciavam grande expectativa de cura, caíram em desuso devido à sua ineficiência e às complicações. Grandes somas financeiras têm sido investidas em pesquisas e ensaios clínicos para tentar atenuar os efeitos visuais devastadores da DMRI, conseguindo-se, entretanto, no máximo, que seja protelada a perda da visão central de alguns pacientes.

Algumas modalidades de tratamento ainda estão em fase de avaliação, podendo ser adicionadas ao atual arsenal terapêutico nos próximos anos. Espera-se que em um futuro próximo, o tratamento da DMRI seja avaliado não apenas em termos de redução do risco ou da velocidade de perda visual, mas também, e principalmente, pela melhora da acuidade visual e da qualidade de vida dos pacientes.

Os bons resultados da radioterapia associada ao bevacizumabe levaram a execução de dois novos estudos randomizados, prospectivos, fase III, com grande quantidade de sujeitos incluídos. O CABERNET (CNV Secondary AMD Treated with BEta RadiationN EpiRetinal Therapy), em indivíduos virgens de tratamento, utilizando a combinação entre a braquiterapia e o ranibizumabe, e o MERLOT (Macular EpiRetinal Brachytherapy Versus Lucentis® Only Treatment), também utilizando a braquiterapia, porém em indivíduos já tratados com terapia anti-VEGF. Ambos encontram-se em andamento.

A combinação dos tratamentos disponíveis tem possibilitado melhores resultados terapêuticos do que a monoterapia. Após a determinação da melhor via de administração e isolamento da molécula que inibe a angiogênese, é provável que se visualizem outros fatores que levem ao surgimento de coquetéis antiangiogênicos. O custo benefício poderá nos levar à combinações que tragam iguais ou melhores resultados visuais utilizando o menor número possível de intervenções.

APÊNDICES

APÊNDICE 1: Teste de comprovação de normalidade de cada uma das variáveis:

a) Do logmar

Período	n	Média	DP	p
Inicial	16	0,91	0,36	0,653
Um dia	16	0,85	0,27	0,864
Uma Semana	16	0,68	0,24	0,667
Um Mês	16	0,57	0,29	0,818
Dois Meses	16	0,50	0,52	0,473
Três Meses	16	0,53	0,51	0,404
Seis Meses	16	0,63	0,55	0,844
Nove Meses	16	0,73	0,52	0,989
Doze Meses	16	0,68	0,52	0,664
Dezoito Meses	16	0,79	0,56	0,948
Vinte e Quatro Meses	16	1,01	0,51	0,836
Trinta Meses	9	0,83	0,66	0,904
Trinta e Seis Meses	14	0,80	0,70	0,627

Teste de aderência Kolmogorov-Smirnov de uma variável para comprovação ou não de normalidade.

b) Do Número de Letras

Período	n	Média	DP	p
Inicial	16	40,69	16,98	0,909
Um dia	16	44,50	13,25	0,801
Uma Semana	16	51,31	12,53	0,765
Um Mês	16	57,31	15,16	0,992
Dois Meses	16	64,38	17,41	0,645
Três Meses	16	63,25	16,24	0,595
Seis Meses	16	58,81	19,51	0,949
Nove Meses	16	53,81	19,58	1,000
Doze Meses	16	56,69	19,22	0,723
Dezoito Meses	16	51,25	23,70	0,606
Vinte e Quatro Meses	16	35,88	24,10	0,717
Trinta Meses	10	43,60	29,04	0,963
Trinta e Seis Meses	15	51,13	26,84	0,483

Teste de aderência Kolmogorov-Smirnov de uma variável para comprovação ou não de normalidade.

REFERÊNCIAS

ABECASIS G. R.; YASHAR B. M.; ZHAO Y.; GHIASVAND N. M.; ZAREPARSI S.; BRANHAM K. E.; BRANHAM K. E.; REDDICK A. C.; TRAGER E. H.; YOSHIDA S.; BAHLING J.; FILIPPOVA E.; ELNER S.; JOHNSON M. W.; VINE A. K.; SIEVING P. A.; JACOBSON S. G.; RICHARDS J. E.; SWAROOP A. ***Age-related macular degeneration: a high-resolution genome scan for susceptibility loci in a population enriched for late-stage disease.*** American Journal of Human Genetics, v. 74, p. 482-94, 2004.

AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY RESEARCH GROUP. ***Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the age-related eye disease study. AREDS report number 19.*** Ophthalmology, v. 112; p. 533-9, 2005.

AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY RESEARCH GROUP. ***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 number 8.*** Archives of Ophthalmology, v.119, p. 1417-36, 2001.

AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY RESEARCH GROUP. ***Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case control study in the age related eye disease study. AREDS report number 3.*** Ophthalmology, v. 107, p. 2224-32, 2000.

AIELLO LP, BRUCKER AJ, CHANG S, CUNNINGHAM ET JR, D'AMICO DJ, FLYNN HW JR, *et al.* ***Evolving guidelines for intravitreal injections. Review.*** Retina, 24(Suppl 5):S3-19, 2004.

ANGULO BOCCO M.C.; GLACET-BERNARD A. ZOURDANI A.; COSCAS G.; SOUBRANE G. ***Intravitreal injection: retrospective study on 2028 injections and their side effects.*** J Fr Ophtalmol. 2008 Sep;31(7):693-8.

ARCHER D.; KRILL A. F.; NEWELL F. W. ***Fluorescein studies of normal choroidal circulation.*** American Journal of Ophthalmology, v. 69, p. 543-554, 1970.

AREVALO J. F.; SANCHEZ J. G.; WU L.; BERROCAL M. H.; ALEZZANDRINI A. A.; RESTREPO N.; MAIA M.; FARAH M. E.; BRITO M.; DIAZ-LLOPIS M.; RODRIGUEZ F. J.; REATEGUI G.; ITURRALDE-IRAOLA J.; UDAONDO-MIRETE P. ***Intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration at twenty-four months: the Pan-American Collaborative Retina Study.*** Ophthalmology, v.117, p. 1974-81, 2010.

AREVALO J. F.; FROMOW-GUERRA J.; SANCHEZ J. G.; MAIA M.; BERROCAL M. H.; WU L.; SARAVIA M. J.; COSTA R. A. ***Primary intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 12 months follow-up.*** Retina, v. 28, p.1387-1394, 2008.

ARMBRECHT A. M.; ASPINALL P. A.; DHILLON B. ***A prospective study of visual function and quality of life following PDT in patients with wet age related macular degeneration.*** British Journal of Ophthalmology, v. 88, p.1270-1273, 2004.

ARRAES J. C.; TEDESCO R. C.; ARRAES T. A.; SILVA E. B.; VENTURA A.; AVILA M. P. ***Intravitreal bevacizumab in pigmented rabbit eyes: histological analysis 90 days after injection.*** Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, v.72, p. 656-660, 2009.

AUGUSTIN A. J.; SCHMIDT-ERFURTH, U. ***Verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide combination therapy for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration.*** American Journal of Ophthalmology, v. 141, p. 638-645, 2006.

AVERY R. L.; FEKRAT S. ***Natural history of subfoveal subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration.*** Retina, v. 16, p. 183-189, 1996.

ÁVILA M. P.; FARAH M. E.; SANTOS A.; CARLA L.; FUJI G.; ROSSI J.; NAU J. ***Three-Year safety and visual acuity results of epimacular 90strontium/90yttrium brachytherapy with Bevacizumab for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration.*** Retina, 2011.

ÁVILA M. P.; FARAH M. E.; SANTOS A.; KAPRAN Z.; DUPRAT J. P.; WOODWARD B. W.; NAU, J. ***Twelve-month safety and visual acuity results from a feasibility study of intraocular, epiretinal radiation therapy for the treatment of subfoveal CNV secondary to AMD.*** Retina, v. 29, p. 157-69, 2009a.

ÁVILA M.P.; FARAH M.E.; SANTOS A.; KAPRAN Z.; DUPRAT J. P.; WOODWARD B. W.; NAU, J. ***Twelve-month short-term safety and visual-acuity results from a multicentre prospective study of epiretinal stron-tium-90 brachytherapy with bevacizumab for the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration.*** British Journal of Ophthalmology, v. 93, p. 305-9, 2009b.

ÁVILA M. P.; FARAH M.; ISAAC D. L. C. ***Combined Photodynamic Therapy with Verteporfin and Intravitreal Triamcinolone Acetonide for Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration.*** ASRS Meeting, Montreal 2005.

ÁVILA M.P.; TALEB A.C.; GONÇALVES J.O.R.; *et al.* ***Degeneração macular relacionada à idade.*** Retina e Vítreo, Clínica e Cirurgia. Ed.Roca, São Paulo, 2000;1:433-451.

ÁVILA M.P.; CIALDINI A.P.; NEHEMY M.B.; FREITAS E.C.; JUREMA E.C. ***Indocianina Verde no Diagnostico das Persistências Pós-Fotocoagulação de Membrana Neovascular Sub-Retiniana.*** Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, v. 60, p.427, 1997a.

ÁVILA M.P. ***Neovascularização sub-retiniana. Contribuição ao estudo angiográfico e à terapêutica da degeneração macular relacionada à idade.*** Tese de Doutorado, Universidade Federal de Minas Gerais, 1997b.

BARBAZETTO I.; BURDAN A.; BRESSLER N. M.; BRESSLER S. B.; HAYNES L.; KAPETANIOS A. D.; LUKAS J.; OLSEN K.; POTTER M.; REAVES A.; ROSENFELD P.; SCHACHAT A. P.; STRONG H. A.; WENKSTERN A. ***Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment - TAP and VIP report n° 2.*** Archives of Ophthalmology, v. 121, p. 1253-1268, 2003.

BASHSHUR Z. F.; HADDAD Z. A.; SCHAKAL A.; JAAFAR R. F.; SAAB M.; NOUREDDIN B. N. ***Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a one-year prospective study.*** American Journal of Ophthalmology, v. 145, p.249-256, 2008.

BEATTY S.; KOH H.; PHIL M.; HENSON D.; BOULTON M. ***The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration.*** Survey of Ophthalmology, v. 45, p.115-134, 2000.

BELTRAN W. A. ***On the role of CNTF as a potential therapy for retinal degeneration: Dr. Jekyll or Mr. Hyde?*** Advances in Experimental Medicine and Biology Journal, v. 613, p. 45-51, 2008.

BERGINK G. J.; HOYNG C. B.; VAN DER MAAZEN R. W.; VINGERLING J. R.; VAN DAAL W. A.; DEUTMAN A. F. ***A randomized controlled clinical trial on the efficacy of radiation therapy in the control of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: radiation versus observation.*** Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, v. 236, p. 321-5, 1998.

BERGINK G. J.; DEUTMAN A. F.; VAN DEN BROEK J. E.; VAN DAAL W. A.; VAN DER MAAZEN R. M. ***Radiation therapy for age-related subfoveal choroidal neovascular membranes. A pilot study.*** Doc Ophthalmol, v. 90, p. 67-74, 1995.

BERGLIN L.; SARMAN S.; VAN DER PLOEG I.; STEEN B.; MING Y.; ITOHARA S.; SEREGARD S.; KVANTA A. ***Reduced choroidal neovascular membrane formation in matrix metalloproteinase-2-deficient mice.*** Investigative Ophthalmology & Visual Science, v. 44, p. 403-8, 2003.

BIRD A.; BRESSLER N. M.; BRESSLER S. B. ***An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration: the International ARM Epidemiological Study Group.*** Survey of Ophthalmology, v. 39, p. 367-74, 1995.

BISCHOFF P. M.; FLOWER R. W. ***Ten years experience with choroidal angiography using indocyanine green dye: a new routine examination or an epilogue?*** Documenta Ophthalmologica, v. 60, p.235-291, 1985.

BLINDER K. J.; BRADLEY S.; BRESSLER N. M.; BRESSLER S. B.; DONATI G.; HAO Y.; MENCHINI U.; MILLER J.; POTTER M. J.; POURNARAS C.; REAVES A.; ROSENFELD P. J.; STRONG H. A.; STUR M.; SU X. Y.; VIRGILI G. ***Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related***

macular degeneration: TAP and VIP report n° 1. American Journal of Ophthalmology, v. 136, p. 407-418, 2003.

BRESSLER S. B.; PIERAMICI D. J.; KOESTER J. M.; BRESSLER N. M. **Occult with no classic subfoveal choroidal neovascular lesions in age-related macular degeneration: clinically relevant natural history information in larger lesions with good vision from the Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Trial: VIP Report n° 4.** Archives of Ophthalmology, v. 124, p. 660-664, 2006.

BRESSLER N. M. **Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials - TAP report n°2.** Archives of Ophthalmology, v. 119, p. 198-207, 2001a.

BRESSLER N. M.; HAWKINS B. S.; STERNBERG JR P.; MCDONALD H. R. **Are the submacular surgery trials still relevant in an era of photodynamic therapy?** Ophthalmology, v. 108, p. 435-436, 2001b.

BRESSLER S. B.; ROSBERGER D. F. **Non neovascular Age Related Macular Degeneration.** In Retina- Vitreous-Macula. W.B. Saunders Company, p. 79-93, 1999.

BRESSLER N. M., B. MUNOZ, MAGUIRE M. G.; VITALE S. E.; SCHEIN O. D.; TAYLOR H. R.; WEST S. K. **Five-year incidence and disappearance of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities. Waterman study.** Archives of Ophthalmology, v. 113, p. 301-308, 1995.

BRESSLER S. B.; MAGUIRE M. G.; BRESSLER N. M.; FINE S. L. **Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration.** Archives of Ophthalmology, v. 108, p.1442-7, 1990.

BRESSLER NM, BRESSLER SB, WEST SK, FINE SL, TAYLOR HR. **The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay Watermen.** Archives of Ophthalmology, v. 107(6):847-52, 1989.

BRESSLER N. M.; BRESSLER S. B.; FINE S. L. **Age related macular degeneration.** Survey of Ophthalmology, v. 32, p. 375-413, 1988.

BRESSLER N. M.; BRESSLER S. B.; GRAGOUDAS E. S. **Clinical characteristics of choroidal neovascular membranes.** Archives of Ophthalmology, v. 105, p. 209-13, 1987.

BRESSLER S. B.; BRESSLER N.; FINE S. L.; HILLIS A.; MURPHY R. P.; OLK R. J.; PATZ A. **Natural course of choroidal neovascular membranes within the foveal avascular zone in senile macular degeneration.** American Journal of Ophthalmology, v. 93, p.157-163, 1982.

BRODY B. L.; GAMST A. C.; WILLIAMS R. A.; SMITH A. R.; LAU P. W.; DOLNAK D.; RAPAPORT M. H.; KAPLAN R. M.; BROWN S. I. **Depression, visual**

acuity, comorbidity, and disability associated with age-related macular degeneration. Ophthalmology, v.108, p.1893-1900, 2001.

BROWN D. M.; MICHELS M.; KAISER P. K.; HEIER J. S.; SY J. P.; IANCHULEV T. **Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study.** Ophthalmology, v. 116, p. 57-65, 2009.

BROWN D. M.; REGILLO C. D.; ABRAHAM P.; YUE H.; IANCHULEV T.; SCHNEIDER S.; SHAMS N. **Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER STUDY year 1.** American Journal of Ophthalmology, v.145, p. 239-48, 2008.

BROWN D. M.; KAISER P. K.; MICHELS M.; SOUBRANE G.; HEIER J. S.; KIM R. Y.; SY J. P.; SCHNEIDER S. **Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration.** New England Journal of Medicine, v. 355, p. 1432-44, 2006.

CALLANAN D. G.; JAFFE G. J.; MARTIN D. F.; PEARSON P. A.; COMSTOCK T. L. **Treatment of posterior uveitis with a fluocinolone acetonide implant: three-year clinical trial results.** Archives of Ophthalmology, v. 126, p. 1191–1201, 2008.

CHAKRAVARTHY U.; ADAMIS A. P.; CUNNINGHAM JR E. T.; GOLDBAUM M.; GUYER D. R.; KATZ B.; PATEL M. **Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration.** Ophthalmology, v. 113, p. 1508 e 1-25, 2006.

CHAKRAVARTHY U.; HART P. **Age-related macular disease: intervention possibilities.** Community Eye Health, v.12, p. 9-10,1999.

CHAKRAVARTHY U.; HOUSTON R. F.; ARCHER D. B. **Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: a pilot study.** British Journal of Ophthalmology, v. 77, p. 265-73, 1993.

CHAKRAVARTHY U.; GARDINER T. A.; ARCHER D. B.; MAGUIRE C. J. **A light microscopic and autoradiographic study of non-irradiated and irradiated ocular wounds.** Current Eye Research, v.8, p. 337-48, 1989.

CHAKRAVARTHY U.; HART P. **External beam radiation therapy for CNV.** Ophthalmology, v. 105, p. 1790-1791, 1988.

CHAN W. M.; LAI T. Y.; WONG A. L.; TONG J. P.; LIU D. T.; LAM D. S. **Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone injection for the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration: a comparative study.** British Journal of Ophthalmology, v. 90, p. 337-41, 2006.

CHAR D. H.; IRVINE A. I.; POSNER M. D.; QUIVEY J.; PHILLIPS T. L.; KROLL S. **Randomized trial of radiation for age-related macular degeneration.** American Journal of Ophthalmology, v. 127, p. 574-8, 1999.

CHIEH J. J.; CARLSON A. N.; JAFFE G. J. ***Combined fluocinolone acetonide intraocular delivery system insertion, phacoemulsification, and intraocular lens implantation for severe uveitis.*** American Journal of Ophthalmology, v. 146, p. 589-594, 2008.

CHO E.; HANKINSON S.; WILLET W. C.; STAMPFER M. J.; SPIEGELMAN D.; SPEIZER F. E. ***Prospective study of alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration.*** Archives of Ophthalmology, v. 118, p. 681-8, 2000.

CHUCAIR A. J.; ROTSTEIN N. P.; SANGIOVANNI J. P.; DURING A.; CHEW E. Y.; POLITI L. E. ***Lutein and zeaxanthin protect photoreceptors from apoptosis induced by oxidative stress: relation with docosahexaenoic acid.*** Investigative Ophthalmology & Visual Science, v. 48, p. 5168-5177, 2007.

COBLEIGH M. A.; LANGMUIR V. K.; SLEDGE G. W.; MILLER K. D.; HANEY L.; NOVOTNY W. F.; REIMANN J. D.; VASSEL A. ***A phase I/II dose-escalation trial of bevacizumab in previously treated metastatic breast cancer.*** Seminars in Oncology, v. 30, p. 117-24, 2003.

COSTA R. A.; JORGE R.; CALUCCI D.; CARDILLO J. A.; MELO JR L. A.; SCOTT I. U. ***Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): results of a phase 1 dose-escalation study.*** Investigative Ophthalmology & Visual Science, v. 47, p. 4569-78, 2006.

DAMIANO A. M.; BRESSLER N.; STRONG H. A.; PILSON L. A.; SNYDER C. F.; ADLER E. Y. ***The health related quality-of-life impact of late-stage age-related macular degeneration.*** Investigative Ophthalmology & Visual Science, v. 39, p. 602, 1998.

D'AMICO D. J.; MASONSON H. N.; PATEL M.; ADAMIS A. P.; CUNNINGHAM JR E. T.; GUYER D. R.; KATZ B. ***Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials.*** Ophthalmology, v. 113, p. 992-1001, 2006.

DE GOWIN R. L.; LEWIS L. J.; HOAK J. C.; MUELLER A. L.; GIBSON D. P. ***Radiosensitivity of human endothelial cells in culture.*** Journal of Laboratory and Clinical Medicine, v. 84, p. 42-8, 1974.

DIXON J. A.; OLIVER S. C.; OLSON J. L.; MANDAVA N. ***VEGF Trap-Eye for the treatment of neovascular age-related macular degeneration.*** Expert Opinion on Investigational Drugs, v. 18, p. 1573-1580, 2009.

DRCRN, BECK RW, EDWARDS AR, *et al.* (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network - DRCR.net) ***Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema.*** Arch Ophthalmol, v. 127, 2009.

DRCRN (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network - DRCR.net). ***A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation***

for diabetic macular edema. Ophthalmology. 115(9):1447-9, 1449. e1-10. Epub Jul 26, 2008.

DUNAIEF J. L.; DENTCHEV T.; YING G. S. *The role of apoptosis in age-related macular degeneration*. Archives of Ophthalmology, v. 120, p. 1435-42, 2002.

EANDI C. M.; GIANSAANTI F.; VIRGILI G. *Macular translocation for neovascular age-related macular degeneration*. Cochrane database of systematic reviews (Online), 2008.

EDWARDS A. O.; RITTER R.; ABEL K. J.; MANNING A.; PANHUYSSEN C.; FARRER L. A. *Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration*. Science, v. 308, p. 421-4, 2005.

EISSNER G.; KOHLHUBER F.; GRELL M.; UEFFING M.; SCHEURICH P.; HIEKE A.; MÜLTHOFF G.; BORNKAMM G. W.; HOLLER E. *Critical involvement of transmembrane tumor necrosis factor- α in endothelial programmed cell death mediated by ionizing radiation and bacterial endotoxin*. Blood Journal, v. 86, p. 4184-93, 1995.

ERGUN E.; STUR M. *TTT and CNV*. British Journal of Ophthalmology, v. 85, p. 1013, 2001.

EYE DISEASE CASE-CONTROL STUDY GROUP. *Risk factors for neovascular age-related macular degeneration*. Archives of Ophthalmology, v. 110, p. 1701-8, 1992.

FERRIS III F. L.; FINE S. L.; HYMAN L. *Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy*. Archives of Ophthalmology, v. 102, p. 1640-2, 1984.

FERRIS III F. L. *Senile macular degeneration: review of epidemiologic features*. American Journal of Ophthalmology, v. 118, p. 132-151, 1983.

FINE S. L.; MURPHY R. P. *Photocoagulation for choroidal neovascularization*. Ophthalmology, v. 90, p. 531-3, 1983.

FINGER P. T.; GELMAN Y. P.; BERSON A. M.; SZECHTER A. *Palladium-103 plaque radiation therapy for macular degeneration: results of a 7 year study*. British Journal of Ophthalmology, v. 87, p. 1497-503, 2003.

FINGER P. T.; BERSON A.; NG T.; SZECHTER A. *Ophthalmic plaque radiotherapy for age-related macular degeneration associated with subretinal neovascularization*. American Journal of Ophthalmology, v. 127, p. 170-177, 1999.

FINGER P. T.; BERSON A.; SHERR D.; RILEY R.; BALKIN R. A.; BOSWORTH J. L. *Radiation therapy for subretinal neovascularization*. Ophthalmology, v. 103, p. 878-89, 1996.

FRENNESSON C.; NILSSON S. E. ***Prophylactic laser treatment in early age related maculopathy reduced the incidence of exudative complications.*** British Journal of Ophthalmology, v. 82, p. 1169-74, 1998.

FRENNESSON C.; NILSSON U. L.; NILSSON S. E. ***Colour contrast sensitivity in patients with soft drusen, an early stage of ARM.*** Documenta Ophthalmologica, v. 90, p. 377-86, 1995.

FRIBERG T. R.; PANDYA A.; NAZARI K. ***Transpupillary thermotherapy (TTT) for age-related macular degeneration.*** Seminars in Ophthalmology Journal, v. 16, p. 70-80, 2001.

FRIBERG T. R.; BILONICK R. A.; BRENNEN P. M. ***Analysis of the relationship between drusen size and drusen area in eyes with age-related macular degeneration.*** Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Journal, v. 42. p. 369-75, 2011.

FRIEDMAN D. S.; O'COLMAIN B. J.; MUÑOZ B.; TOMANY S. C.; MCCARTY C.; DE JONG P. T.; NEMESURE B.; MITCHELL P.; KEMPEN J. ***Prevalence of age-related macular degeneration in the United States: The Eye Diseases Prevalence Research Group.*** Archives of Ophthalmology, v. 122, p. 564-572, 2004.

FRIEDMAN D. S.; KATZ J.; BRESSLER N. M.; RAHMANI B.; TIELSCH, J. M. ***Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: The Baltimore Eye Survey.*** Ophthalmology, v.106, p.1049-55, 1999.

GASS J. D. ***Drusen and disciform macular detachment and degeneration.*** Transactions of the American Ophthalmological Society, v. 70, p. 409-36, 1972.

GENENTECH. Lucentis Prescribing Information, 2010.

GRAGLOUDAS E.S.; ADAMIS A.P.; CUNNINGHAM E.T. ***VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration.*** New England Journal of Medicine , v. 351, p. 2805-16 , 2004.

GRIPP S, STAMMEN J, PETERSEN C, HARTMANN A, WILLERS R, ALTHAUS C. ***Radiotherapy in age-related macula degeneration.*** Int.J Radiat.Oncol.Biol.Phys. 2002;52:489-95.4.

GUNDUZ K.; SHIELDS C. L.; SHIELDS J. A.; CATER J.; FREIRE J. E.; BRADY L. W. ***Radiation complications and tumor control after plaque radiotherapy of choroidal melanoma with macular involvement.*** American Journal of Ophthalmology, v. 127, p. 579-89, 1999.

HAAB O. Centralblat Augenheilkd, v. 9, p. 384-391, 1885.

HAINES J. L.; HAUSER M. A.; SCHMIDT S.; SCOTT W. K.; OSLON L. M.; GALLINS P. ***Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration.*** Science, v. 308, p. 419-21, 2005.

HALLAHAN D. E.; VOKES E. E.; RUBIN S. J.; O'BRIEN S.; SAMUELS B.; VIJAYKUMAR S.; KUFEL D. W.; PHILLIPS R.; WEICHSELBAUM R. R. ***Phase I dose-escalation study of tumor necrosis factor-alpha and concomitant radiation therapy.*** Cancer Journal From Scientific American, v.1, p. 204-9, 1995.

HART P. M.; ARCHER D. B.; CHAKRAVARTHY U. ***Asymmetry of disciform scarring in bilateral disease when one eye is treated with radiotherapy.*** British Journal of Ophthalmology, v. 79, p. 562-8, 1995.

HAYASHI K.; LAEY J. J. ***Indocyanine green angiography of choroidal neovascular membranes.*** Ophthalmologica, v. 190, p.30-39, 1985.

HAYEK S.; SCHERRER M.; BARTHELMES D.; FLEISCHHAUER J. C.; KURZ-LEVIN M. M.; MENGHINI M.; HELBIG H.; SUTTER F. K. ***First clinical experience with anecortave acetate (Retaane).*** Klin Monbl Augenheilkd, v. 224, p. 279-281, 2007.

HOCHHEIMER B. F.; SPRING S. ***Angiography of the retina with indocyanine green.*** Archives of Ophthalmology, v. 86, p. 564-565, 1971.

HOELLER U.; FUISTING B.; SCHWARTZ R.; ROEPER B.; RICHARD G.; ALBERTI W. ***Results of radiotherapy of subfoveal neovascularization with 16 and 20 Gy.*** Eye, v.19, p.1151-6, 2005.

HOSOI Y.; SAKAMOTO K. ***Suppressive effect of low dose total body irradiation on lung metastasis: dose dependency and effective period.*** Radiotherapy & Oncology, v. 26, p. 177-9, 1993.

HURWITZ H. I. ***New agents in colon cancer.*** Clinical Advances in Hematology and Oncology Journal, v. 1, p. 404-5, 2003.

HYMAN L.; SCHACHAT A. P.; HE Q.; LESKE M. C. ***Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration.*** Archives of Ophthalmology, v. 118, p. 351-8, 2000.

INIBIDORES DA ANGIOGÊNESE PARA O TRATAMENTO DA DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologia em Saúde (BRATS), ano III, nº 6, 2008. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/ct/pdf/brats2009_n6.pdf. Acesso em 01.out.2011.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). ***Censo demográfico.*** 2006

IVERS R. Q.; CUMMING R. G.; MITCHELL P.; ATTEBO K. ***Visual impairment and risk of falls in older adults: The Blue Mountains Eye Study.*** Journal of the American Geriatrics Society, v. 46, p.58-64, 1998.

JAANKOLA A.; HEIKKONEN J.; TOMMILA P.; LAATIKAINEN L.; IMMONEN I. ***Strontium plaque brachytherapy for exudative age-related macular degeneration: three-year results of a randomized study.*** Ophthalmology, v. 112, p. 567-73, 2005.

JAAKKOLA A.; IMMONEN I. **Radiotherapy in age-related macular degeneration.** Duodecim Medical Publications, v. 114, p. 275-8, 1998.

JAFFE G. J.; CAPRIOLI J. **Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma.** American Journal of Ophthalmology, v. 137, p.156-69, 2004.

JAGER R.D.; AIELLO L.P.; PATEL S.C.; CUNNINGHAM E.T.Jr. **Risks of intravitreal injection: a comprehensive review.** Retina, 24:676-698, 2004.

JAVITT J. C.; ZHOU Z.; WILLKE R. J. **Association between vision loss and higher medical care costs in Medicare beneficiaries: costs are greater for those with progressive vision loss.** Ophthalmology, v. 114, p. 238-245, 2007.

JAVITT J. C.; ZHOU Z.; MAGUIRE M. G.; FINE S. L.; WILLKE R. J. **Incidence of exudative age-related macular degeneration among elderly Americans.** Ophthalmology, v. 110, p. 1534-9, 2003.

JONAS J. B.; DEGENRING R. F.; KREISSIG I.; FRIEDEMANN T.; AKKOYUN, I. **Exudative age-related macular degeneration treated by intravitreal triamcinolone acetonide. A prospective comparative nonrandomized study.** Eye (Lond), v. 19, p. 163-170, 2005a.

JONAS J. B.; DEGENRING R. F.; KREISSIG I. **Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular proliferative, exudative, and neovascular diseases.** Progress in Retinal and Eye Research on ScienceDirect , v. 24, p. 587-611, 2005b.

JONAS J. B.; KREISSIG I. **Intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age related macular degeneration.** British Journal of Ophthalmology, v. 87, p. 462-468, 2003.

KHAN J. C.; SHAHID H.; THURLBY D. A.; BRADLEY M.; CLAYTON D. G.; MOORE A. T.; BIRD A. C.; YATES J. R. **Age related macular degeneration and sun exposure, iris colour, and skin sensitivity to sunlight.** British Journal of Ophthalmology, v. 90, p. 29-32, 2006a.

KHAN J. C.; THURLBY D. A.; SHAHID H.; CLAYTON D. G.; YATES J. R.; BRADLEY M.; MOORE A. T.; BIRD A. C. **Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation.** British Journal of Ophthalmology, v.90, p. 75-80, 2006b.

KIRWAN J. F.; CONSTABLE P. H.; MURDOCH I. E.; KHAW P. T. **Beta irradiation: new uses for an old treatment: a review.** Eye (Lond), v. 17, p. 207-15, 2003.

KLAVER C. C. W.; WOLFS R. C. W.; VINGERLING J. R.; HOFMAN A.; DE JONG P. T. **Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: The Rotterdam Study.** Archives of Ophthalmology, v.116, p. 653-8, 1998.

KLEIN R.; KLEIN B. E.; JENSEN S. C.; MEUER S. M. ***The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study.*** Ophthalmology, v. 104, p. 7-21, 1997.

KLEIN R.; KLEIN B. E.; LINTON K. L. ***Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study.*** Ophthalmology, v. 99, p. 933-43, 1992.

KNUDTSON, M. D.; KLEIN R.; KLEIN B. E. ***Physical activity and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: The Beaver Dam Eye Study.*** British Journal of Ophthalmology, v. 90, p. 1461-1463, 2006.

KOBAYASHI H, KOBAYASHI K. ***Age-related macular degeneration: long-term results of radiotherapy for subfoveal neovascular membranes.*** American J Ophthalmol, 130:617-35.9 2000.

KRISHNAN L.; KRISHNAN E. C.; JEWELL W. R. ***Immediate effect of irradiation on microvasculature.*** International Journal of Radiation Oncology, v.15, p. 1447-1450, 1988.

LALWANI G. A.; ROSENFELD P. J.; FUNG A. E.; DUBOVY S. R.; MICHELS S.; FEUER W.; DAVIS J. L.; FLYNN JR H. W.; ESQUIABRO M. ***A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study.*** American Journal of Ophthalmology, v.148, p. 43-58, 2009.

LAVINSKY D.; CARDILLO J.A.; MAIA M.; RODRIGUES E.; FARAH M. ***Terapia anti-VEGF e corticóides: uso atual e sistemas de liberação controlada.*** Universo Visual. Retina&Vítreo, n. 21, 2010.

LEE A. Y.; RAYA A. K.; KYMES S. M.; SHIELS A.; BRANTLEY M. A. ***Pharmacogenetics of complement factor H (Y402H) and treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab.*** British Journal of Ophthalmology, v. 93, p. 610-3, 2009.

LEIBOWITZ H. M.; KRUEGER D. E.; MAUNDER L. R.; MILTON R. C.; KINI M. M.; KAHN H. A.; NICKERSON R. J.; POOL J.; COLTON T. L.; GANLEY J. P.; LOEWENSTEIN J. I.; DAWBER T. R. ***The Framingham Eye Study monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2.631 adults, 1973-1975.*** Survey of Ophthalmology, v. 24, p. 335-610, 1980.

LIM, J. ***Age-Related Macular Degeneration.*** 2.ed. Califórnia: Taylor & Francis e-Library, 2005.

LUKE M.; ZIEMSEN F.; VOLKER M.; ALTPETER E.; BEUTEL J.; BESCH D.; BARTZ-CHMIDT K. U.; GELISKEN F. ***Full macular translocation (FMT) versus photodynamic therapy (PDT) with verteporfin in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: 2-year results of a prospective, controlled, randomised pilot trial (FMT-PDT).*** Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, v. 247, p. 745-54, 2009.

MACHEMER R.; SUGITA G.; TANO Y. ***Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids.*** Transactions of the American Ophthalmological Society, v.77, p. 171-80, 1979.

MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP (MPS). ***Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials.*** Archives of Ophthalmology, v. 111, p. 1200-9, 1993. Comment in: Archives of Ophthalmology, v. 112, p. 874-5, 1994.

MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP (MPS). ***Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials.*** Archives of Ophthalmology, v. 109. p.1109-14, 1991.

MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP (MPS). ***Recurrent choroidal neovascularization after argon laser photocoagulation for neovascular lesions of neovascular maculopathy. Results of a randomized clinical trial.*** Archives of Ophthalmology, v. 104, p. 503-12, 1986.

MAGUIRE M.; MARCUS D. M.; PESKIN E.; WEISSGOLD D.; ALEXANDER J.; FINE S.; FOLLOWILL D. ***The age-related macular degeneration radiotherapy trial (AMDRT): one year results from a pilot study.*** American Journal of Ophthalmology, v. 138, p. 818-28, 2004.

MAINSTER M. A.; WARREN K. A. ***Digital retinal angiography.*** Retina, v. 16, p.1-2, 1996.

MANZANO R. P.; PEYMAN G. A.; KHAN P.; KIVILCIM M. ***Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin®).*** Retina, v. 26, p. 257-61, 2006.

MARCUS D. M.; SHEILS W.; JOHNSON M. H.; MCINTOSH S. B.; LEIBACH D. B.; MAGUIRE A.; ALEXANDER J.; SAMY C. N. ***External beam irradiation of subfoveal choroidal neovascularization complicating age-related macular degeneration: one-year results of a prospective, double-masked, randomized clinical trial.*** Archives of Ophthalmology, v. 119, p.171-180, 2001.

MARTIN D. F.; MAGUIRE M. G.; YING G. S.; GRUNWALD J. E.; FINE S. L.; JAFFE G. J. ***Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration.*** New England Journal of Medicine, v. 364, p. 1897-1908, 2011.

MATURI R. K.; BLEAU L. A.; WILSON D. L. ***Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin®) treatment.*** Retina, v. 26, p. 270-4, 2006.

MCARTY C. A.; MUKESH B. N.; FU C. L.; MITCHELL P.; WANG J. J.; TAYLOR H. R. ***Risk factors for age-related maculopathy: the visual impairment project.*** Archives of Ophthalmology, v. 119, p. 1455-62, 2001.

MEYERS S. M.; GREENE T.; GUTMAN F. A. ***A twin study of age-related macular degeneration.*** American Journal of Ophthalmology, v. 120, p. 757-66, 1995.

MICHELS S.; ROSENFELD P. J.; PULIAFITO C. A.; MARCUS E. N.; VENKATRAMAN A. S. **Systemic bevacizumab (Avastin®) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study.** Ophthalmology, v. 112, p. 1035-47, 2005.

MIDENA E.; SEGATO T.; BLARZINO M. C.; DEGLI ANGELI C. **Macular drusen and the sensitivity of central visual field.** Documenta Ophthalmologica, v. 88, p. 179-85, 1994.

MITCHELL P, KOROBELNIK JF, LANZETTA P, *et al.* **Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials.** Br J Ophthalmol 2010;94:2-13.

MOOTERI S. N.; PODOLSKI J. L.; DRAB E. A.; SACLARIDES T. J.; ONODA J. M.; KANTAK S. S.; RUBIN D. B. **WR-1065 and radioprotection of vascular endothelial cells, II: morphology.** Radiation Research, v.145, p. 217-224, 1996.

NETTLESHIP D. Trans. Ophthalmol. Soc. U.K, v. 4, p. 165-166, 1884.

NEWSOM R. S.; MCALISTER J. C.; SAEED M.; MCHUGH J. D. **Transpupillary thermotherapy (TTT) for the treatment of choroidal neovascularisation.** British Journal of Ophthalmology, v. 85, p.173-8, 2001.

NOVOTNY H. R.; ALVIS D. L. **A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina.** Circulation, v. 24, p. 82, 1961.

OHR M.; KAISER P.K. **Intravitreal aflibercept injection for neovascular (wet) age-related macular degeneration.** Expert Opin Pharmacother. mar;13(4):585-91, 2012. Epub 2012 Feb 3.

OTANI A.; TAKAGI H.; OH H.; KOYAMA S.; OGURA Y.; MATUMURA M.; HONDA Y. **Vascular endothelial growth factor family and receptor expression in human choroidal neovascular membranes.** Microvascular Research, v. 64, p. 162-9, 2002.

PARSONS J.T.; FITZGERALD C. R.; HOOD C.I.; ELLINGWOOD K. E.; BOVA F. J.; MILLION R. R. **The effects of irradiation on the eye and optic nerve.** International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics, v. 9, p. 609–622, 1983.

PRATT S. **Dietary prevention of age-related macular degeneration.** Journal of the American Optometric Association, v. 70, p. 39-47, 1999.

PROVIS J. M.; PENFOLD P. L.; CORNISH E. E.; SANDERCOE T. M.; MADIGAN C. M. **Anatomy and development of the macula: specialisation and the vulnerability to macular degeneration.** Clinical & Experimental Optometry, v. 88, p. 269-81, 2005.

PULIAFITO C. A.; HUANG D.; SWANSON E. A.; LIN C. P.; SCHUMAN J. S.; STINSON W. G.; CHANG W.; HEE M. R.; FLOTTE T.; GREGORY K. **Optical coherence tomography.** Science, v. 54, p. 1178-81, 1991.

QUERQUES G.; FORTE R.; BERBOUCHA E.; MARTINELLI D.; COSCAS G.; SOUBRANE G.; SOUIED E. H. ***Spectral-Domain versus Time Domain Optical Coherence Tomography before and after Ranibizumab for Age-Related Macular Degeneration***. Ophthalmic Research Journal, v. 46, p. 152, 2011.

RAD STUDY GROUP (THE RADIATION THERAPY FOR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION). ***A Prospective, Randomized, Double-masked Trial on Radiation Therapy for Neovascular Age-related Macular Degeneration***. Ophthalmology, v. 106, p. 2239–2247, 1999.

RAFTERY J.; CLEGG A.; JONES J.; TAN S. C.; LOTERY A. ***Ranibizumab (Lucentis®) versus bevacizumab (Avastin®): modelling cost effectiveness***. British Journal of Ophthalmology, v. 91, p. 1244-6, 2007.

RECHTMAN E.; DANIS R. P.; PRATT L. M.; HARRIS A. ***Intravitreal triamcinolone with photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration***. British Journal of Ophthalmology, v. 88, p. 344-7, 2004.

REIN D. B.; WITTENBORN J. S.; ZHANG X.; HONEYCUTT A. A.; LESESNE S. B.; SAADDINE J. ***Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050: the potential impact of new treatments***. Vision Health Cost-Effectiveness Study Group. Archives of Ophthalmology, v. 127, p. 533-40, 2009.

ROSANDER K.; ZACKRISSON B. ***DNA damage in human endothelial cells after irradiation in anoxia***. Acta Oncologica, v. 34, p. 111-6, 1995.

ROSENFELD P. J.; BROWN D. M.; HEIER J. S.; BOYER D. S.; KAISER P. ***Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: Marina Study Group***. New England Journal of Medicine, v. 355, p. 1419-31, 2006.

ROSENFELD P. J.; MOSHFEGHI A. A.; PULIAFITO C. A. ***Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin®) for neovascular age-related macular degeneration***. Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging, v. 36, p. 331-5, 2005.

RUBIN D. B.; DRAB E. A.; KANG H. J.; BAUMANN F. E.; BLAZEK E. R. ***WR-1065 and radioprotection of vascular endothelial cells, I: cell proliferation, DNA synthesis and damage***. Radiation Research, v. 145, p. 210-16, 1996.

SAGERMAN R. H. ***Radiation-induced cataracts: simple but difficult to quantify***. International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics, v. 2, p. 713-714, 1993.

SARKS J. P.; SARKS S. H.; KILLINGSWORTH M. C. ***Evolution of soft drusen in age-related macular degeneration***. Eye (Lond), v. 8, p. 269-283, 1994.

SCHLICHTENBREDE F. C.; MACNEIL A.; BAINBRIDGE J. W.; TSCHERNUTTER M.; THRASHER A. J.; SMITH A. J.; ALI R. R. ***Intraocular gene delivery of ciliary neurotrophic factor results in significant loss of retinal function in normal mice and in the Prph2Rd2/Rd2 model of retinal degeneration***. Gene Therapy Journal, v. 10, p. 523-7, 2003.

SCHOUTEN J. S.; LA HEIJ E. C.; WEBERS C. A.; LUNDQVIST I. J.; HENDRIKSE F. **A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration.** Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, v. 247, p. 1-11, 2009.

SEDDON J.M.; COTE J.; DAVIS N.; ROSNER B. **Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio.** Archives of Ophthalmology, v. 121, p. 785-92, 2003.

SEDDON J. M.; COTE J.; SPERDUTO R. D.; YANNUZZI L.; HALLER J. A.; BLAIR N. P.; WILLETT W. **Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration.** Archives of Ophthalmology, v. 119, p. 1191-9, 2001.

SHAHAR J.; AVERY R. L. **Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab.** Retina, v. 26, p. 262-269, 2006.

SIMON P.; GLACET-BERNARD A.; COSCAS G.; SOUBRANE G. **Progression of choroidal neovascularization after macular translocation in age-related macular degeneration and degenerative myopia.** Journal Francais D'Ophthalmologie, v. 25 , p. 694-700, 2002.

SIVAGNANAVEL V.; EVANS JR.; OCKRIM Z.; CHONG V. **Radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration.** Cochrane database of systematic reviews (Online), 2004.

SMITH W.; ASSINK J.; KLEIN R.; MITCHELL P.; KLAVER C. C.; KLEIN B. E.; HOFMAN A.; JENSEN S.; WANG J. J.; DE JONG P. T. **Risk factors for age related macular degeneration: pooled findings from three continents.** Ophthalmology, v. 108, p. 697-704, 2001.

SOUBRANE G.; HADDAD W. M.; COSCAS G. **Age-related macular degeneration.** La Presse Médicale, v. 31, p. 1282-7, 2002.

SOUBRANE G.; BRESSLER N. M. **Treatment of subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration: focus on clinical application of verteporfin photodynamic therapy.** British Journal of Ophthalmology, v. 85, p. 483-495, 2001.

SPAIDE R. F. **Rationale for combination therapies for choroidal neovascularization.** American Journal of Ophthalmology , v. 141, p.149-156, 2006a.

SPAIDE R. F. **New treatments for AMD.** Ophthalmology, v. 113, p. 160-161, 2006b.

SPAIDE R. F.; LAUD K.; FINE H. F.; KLANCNIK J. M.; MEYERLE C. B.; YANNUZZI L. A.; SORENSON J.; SLAKTER J.; FISHER Y. L.; COONEY M. J. **Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration.** Retina, v. 26, p. 383-390, 2006c.

SPAIDE R. F.; ARMSTRONG D.; BROWNE R. ***Continuing medical education review: choroidal neovascularization in age-related macular degeneration--what is the cause?*** Retina, v. 23, p. 595-614, 2003a.

SPAIDE, R. F. ***Fundus autofluorescence and age-related macular degeneration.*** Ophthalmology, v. 110, p. 392-399, 2003b.

SPAIDE R. F.; SORENSON J.; MARANAN L. ***Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization.*** Ophthalmology, v. 110, p.1517-25, 2003c.

SPAIDE R. F.; MILLER-RIVERO N. E. ***Diseases of the retina and vitreous.*** Philadelphia: Saunders, p. 1-18, 1999.

SRINIVASAN V.J.; WOJTKOWSKI M.; WITKIN A. J.; DUKER J. S.; KO T. H.; CARVALHO M.; SCHUMAN J. S.; KOWALCZYK A.; FUJIMOTO J. G. ***High-definition and 3-dimensional imaging of macular pathologies with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography.*** Ophthalmology, v. 113, p. 2054, 2006.

STELMACK J. ***Quality of life of low-vision patients and outcomes of low-vision rehabilitation.*** Optometry and Vision Science, v. 78, p. 335-342, 2001.

SUNNESS J. S.; GONZALEZ-BARON J.; BRESSLER N.; HAWKINS B.; APPLGATE CA. ***The development of choroidal neovascularization in eyes with the geographic atrophy form of age-related macular degeneration.*** Ophthalmology, v. 106, p. 910-9, 1999.

TRABOULSI E. I. ***The challenges and surprises of studying the genetics of age-related macular degeneration.*** American Journal of Ophthalmology, v. 139, p. 908-11, 2005.

TUFAIL A.; KEANE P. A.; PATEL P. J.; OUYANG Y.; CHEN F. K.; IKEJI F.; WALSH A. C.; SADDA S. R. ***Effects of retinal morphology on contrast sensitivity and reading ability in neovascular age-related macular degeneration.*** Investigative Ophthalmology & Visual Science, v. 51, p. 5431-7, 2010.

VALANCONNY C.; KOENIG F.; BENCHABOUNE M.; GOYET D.; MEZMATE K.; SCHMITT T.; MAUGERY J. ***Complications of radiotherapy in patients with age-related macular degeneration (AMD). A study of 48 cases.*** Journal Francais D'Ophthalmologie, v. 23, p.151-7, 2000.

VALMAGGIA C.; RIES G.; BALLINARI P. ***Radiotherapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: a randomized clinical trial.*** American Journal of Ophthalmology, v. 133, p. 521-9, 2002.

VAN LEEUVEN R.; IKRAM M. K.; VINGERLING J. R.; ***Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy: The Rotterdam Study.*** Investigative Ophthalmology & Visual Science, v. 44, p. 3771-7, 2003.

VERHEIJ M.; KOOMEN G. C.; VAN MOURIK J. A.; DEWIT L. ***Radiation reduces cyclooxygenase activity in cultured human endothelial cells at low doses.*** Prostaglandins, v.48, p. 351-66, 1994.

VINGERLING J. R.; HOFMAN A.; GROBBEE D.E.; DE JONG P. T. ***Age related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study.*** Archives of Ophthalmology, v. 114, p. 1193-6, 1996.

VINGERLING JR, KLAVER CC, DEJONG PT, HOFMAN A. ***Epidemiology of age-related maculopathy.*** Epidemiol Rev; 17:347-360, 1995.

WANG J.J.; FORAN S.; MITCHELL P. ***Age-specific prevalence and causes of bilateral and unilateral visual impairment in older Australians: the Blue Mountains Eye Study.*** Clinical and Experimental Ophthalmology, v. 28, p. 268-273, 2000.

WACHSBERGER P.; BURD R.; DICKER A. P. ***Tumor response to ionizing radiation combined with antiangiogenesis or vascular targeting agents: exploring mechanisms of interaction.*** Clinical Cancer Research, v. 9, p.1957-1971, 2003.

WATERS C. M.; TAYLOR J. M.; MOLTENI A.; WARD W. F. ***Dose-response effects of radiation on the permeability of endothelial cells in culture.*** Radiation Research, v. 146, p. 321-8, 1996.

WEEKS D. E.; CONLEY Y. P.; TSAI H. J.; MAH T. S.; SCHMIDT S.; POSTEL E. A. ***Age-related maculopathy: a genome wide scan with continued evidence of susceptibility loci within the 1q31, 10q26, and 17q25 regions.*** American Journal of Medical Genetics, v. 75, p. 174-89, 2004.

WILLIAMS R. A.; BRODY B. L.; THOMAS R. G.; KAPLAN R. M.; BROWN S. I. ***The psychosocial impact of macular degeneration.*** Archives of Ophthalmology, v. 116, p. 514-20, 1998.

YANNUZZI L. A. ***A new standard of care for laser photocoagulation of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Data revisited.*** Archives of Ophthalmology, v. 112, p. 562-4, 1994.

YANNUZZI L. A.; SLAKTER J. S.; SORENSON J. A.; GUYER D. R.; ORLOCK D. A. ***Digital indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularization.*** Retina, v. 12, p. 191-223, 1992.

ZEIMER R. C.; ZORI M. T.; KHOUBEHI B. ***Feasibility test of a new method to measure retinal thickness non invasively.*** Investigative Ophthalmology & Visual Science, v. 30, p. 2099–2105, 1989.

Anexo 1– Parecer do Comitê de Ética 1

 Hospital das Clínicas UFG	 MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS HOSPITAL DAS CLÍNICAS Comitê de Ética em Pesquisa	 UFG 50 ANOS UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS CONHECIMENTO SEMPRE PRESENTE
---	---	--

PROTOCOLO CEP/HC/UFG Nº 076/2011 **Goiânia, 23/08/2011**

PESQUISADORA RESPONSÁVEL: Dr^a. Livia Carla de Souza Nassar Bianchi
ORIENTADOR: Dr. Marcos Pereira Ávila
PESQUISADOR PARTICIPANTE: Dr. David Leonardo Cruvinel Isaac

TÍTULO- “Avaliação da eficácia e segurança da radioterapia epirretiniana focal com estrôncio 90 para o tratamento de neovascularização de coróide subfoveal secundária à degeneração macular relacionada a idade”.

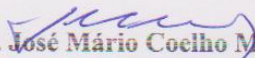
Área Temática: Grupo III
Instituição Proponente/ Local de realização: CBCO- Centro Brasileiro de Cirurgia de Olhos

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa **analisou** e **aprovou** o projeto de pesquisa acima referido, juntamente com os documentos apresentados e o mesmo foi considerado em acordo com os princípios éticos vigentes.

Informamos que **não há** necessidade de aguardar o parecer da CONEP- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa para iniciar a pesquisa.

O pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEP/HC/UFG, relatórios semestrais do andamento da pesquisa, encerramento, conclusão (ões) e publicação (ões). O relatório deverá ser entregue em CD devidamente assinado.

O CEP/HC/UFG pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento para avaliação e verificação do cumprimento das normas da Resolução 196/96 (*Manual Operacional Para Comitês de Ética em Pesquisa – Item 13*).


Farm. José Mário Coelho Moraes
Coordenador do CEP/HC/UFG

Anexo 2 – Artigo publicado

THREE-YEAR SAFETY AND VISUAL ACUITY RESULTS OF EPIMACULAR ⁹⁰STRONTIUM/⁹⁰YTTRIUM BRACHYTHERAPY WITH BEVACIZUMAB FOR THE TREATMENT OF SUBFOVEAL CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION SECONDARY TO AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

MARCOS P. ÁVILA, MD, PhD,* MICHAEL E. FARAH, MD,† ARTURO SANTOS, MD, PhD,‡ LIVIA CARLA, MD,* GILDO FUJI, MD,† JULIANA ROSSI, MD,† JEFFREY NAU, MMS§

Purpose: To evaluate the long-term safety and visual acuity outcomes associated with epimacular strontium 90 brachytherapy combined with intravitreal bevacizumab for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization because of age-related macular degeneration.

Methods: Thirty-four treatment-naïve patients with predominantly classic, minimally classic, and occult subfoveal choroidal neovascularization lesions participated in this prospective, 2-year, nonrandomized multicenter study. Subjects from 1 center (n = 19) were re-consented and followed-up for 3 years. Each subject received a single 24-Gy beta irradiation treatment via an intraocular delivery device and 2 planned injections of bevacizumab at treatment and 1 month later. Additional bevacizumab therapy was permitted based on prespecified retreatment criteria. Adverse events were observed, and best-corrected visual acuity was measured using Early Treatment Diabetic Retinopathy Study vision charts. Subjects were evaluated every 3 months during the first year of follow-up and every 6 months during Years 2 and 3 of follow-up.

Results: All 34 subjects were followed-up for 24 months and 19 were followed-up through 36 months. With up to 24 months of follow-up, 12 of 24 phakic patients (50%) exhibited ≥2 grades of progression in Lens Opacification Classification System (LOCS) II lens classification; 5 eyes underwent cataract extraction before the Month 36 visit. There was 1 case of nonproliferative retinopathy identified at 36 months of follow-up that did not have an adverse effect on visual acuity, was stable at 43 months of follow-up, and was isolated to the parafoveal region. Mean best-corrected visual acuity demonstrated an average gain of +15.0 and -4.9 letters at 12 months and 24 months, respectively; the drop in mean gain at Month 24 was largely attributable to cataract formation. At 36 months (n = 19), the mean best-corrected visual acuity was +3.9, 90% (17 of 19) of eyes had lost <15 letters from baseline, 53% (10 of 19) had gained ≥1 letter, and 21% (4 of 19) had gained ≥15 letters. Through 36 months, 11 eyes required additional bevacizumab retreatment therapy and received a mean of 3.0 injections (range, 2–7 injections).

Conclusion: Epimacular brachytherapy shows promise as a therapeutic option for subfoveal neovascular age-related macular degeneration. The procedure was safe and well tolerated, with a reasonable risk-benefit profile that warrants further study in larger subject populations. The most common adverse event was cataract progression/formation. Surgical complications are similar to those expected from standard vitrectomy trials. This novel device is currently being evaluated in two prospective, randomized, controlled trials in treatment-naïve subjects (CABERNET) and in subjects already treated with anti-vascular endothelial growth factor therapy (MERLOT).

RETINA 32:10–18, 2012

Neovascular age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of blindness in the United States.¹ Historically, laser photocoagulation was the preferred therapy for neovascular AMD, but in the past decade several paradigm shifts in therapy have occurred, first with the advent of photodynamic therapy and more recently with the development of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibition. The latter approach, using both an intact anti-VEGF antibody (bevacizumab) and a fragment of an anti-VEGF antibody (ranibizumab), has supplanted both laser photocoagulation and photodynamic therapy as the current clinical therapeutic standard. Unlike laser photocoagulation and photodynamic therapy that tended only to slow the progression of vision loss, studies of anti-VEGF therapy for neovascular AMD have demonstrated significant improvement in visual acuity with sustained therapy.²⁻⁴

Radiation therapy has been studied for nearly two decades as a potential therapy for neovascular AMD.⁵ A role for radiation therapy for treating neovascular AMD is based on the consideration that the neovascular process in AMD is analogous to proliferative wound healing,⁶ as proliferating cells are susceptible to radiation effects.⁷ Early use of radiation therapy for neovascular AMD was limited in part by the unavoidable collateral damage caused to adjacent ocular tissue arising from transscleral/transcorneal delivery of radiation, which by necessity delivers a therapeutic radiation dose to the cornea and lens (transpupillary delivery) or sclera and choroid (transscleral delivery) to deliver a therapeutic radiation dose within the neovascular lesion. While relatively uncommon, radiation retinopathy is a possible complication of radiation therapy. In the use of plaque brachytherapy to treat posterior choroidal melanoma, the mean foveal radiation dose in eyes that did and did not develop radiation retinopathy was 70.3 Gy versus 44.5 Gy, respectively, suggesting that doses <50 Gy may be safely tolerated by the fovea.⁸ Among patients treated with radiation therapy for AMD with palladium 103 and strontium 90 and followed-up for up to 7 years, only a single case of radiation retinopathy has

been reported, in an eye receiving 32.4 Gy, indicating that a safe threshold dose may be elusive.^{9,13}

More recently, the technique of delivering radiation therapy to retinal and subretinal tissues has been refined in the form of epimacular brachytherapy. An intraocular strontium 90 delivery device has been developed to deliver radiation focally to the neovascular lesion while minimizing exposure of neighboring healthy retina and other surrounding ocular tissues. In conjunction with a standard vitrectomy procedure, the device—when positioned in the vitreous cavity overlying the neovascular lesion—can deliver a single-fraction 24-Gy dose to the lesion in as little as 3 minutes to 5 minutes while exposing the lens and optic nerve to 0.56 mGy and 2.4 Gy, respectively. Preclinical studies with the device in rabbit eyes revealed no clinically significant changes in retinal or subretinal tissues of 120 rabbit eyes up to 6 months after receiving doses up to 103 Gy via epimacular delivery (data on file, NeoVista, Inc).

Twelve-month safety and visual acuity results from a feasibility study (NVI-068) of epimacular brachytherapy as monotherapy in subjects with treatment-naïve neovascular AMD have been previously reported.¹⁴ In this study, 34 treatment-naïve subjects with predominantly classic, minimally classic, and occult subfoveal choroidal neovascular lesions received a single dose of 15 Gy or 24 Gy of beta radiation via strontium 90 epimacular brachytherapy. Mean visual acuity changes at 12 months were +10.3 letters in the 24-Gy cohort and -1.0 letters in the 15-Gy cohort in the per-protocol population. Eleven of 26 phakic eyes developed cataract and 9 of 11 underwent cataract surgery by 12 months. No radiation retinopathy was observed at 12 months.

The 12-month data for the NVI-111 study have been previously published.¹⁵ In the 12 months after treatment, there were no radiation-associated adverse events observed. Of the subjects, 91% lost <3 lines (15 letters) of Early Treatment Diabetic Retinopathy Study best-corrected visual acuity and 38% gained ≥3 lines of visual acuity.

To better characterize the long-term safety profile of this novel radiation delivery device, this study was extended to allow for 3 years of follow-up. One of the 3 sites, which enrolled 19 of the total 34 subjects, agreed to re-consent and follow-up subjects for 3 years. The purpose of this report is to provide 3-year safety and visual acuity outcomes for epimacular brachytherapy combined with bevacizumab for neovascular AMD.

Methods

This was a prospective, nonrandomized feasibility study conducted at two sites in Brazil and one site in

From the *CBCO, Federal University of Goiana, Goiana, Brazil; †Department of Ophthalmology, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil; ‡Center for Medical and Surgical Retina, Medical Center Puerto de Hierro, Guadalajara, Jalisco, Mexico; §NeoVista, Inc, Newark, California.

Jeffrey Nau is an employee of NeoVista, Inc., the manufacturer of the medical device in this publication and owns equity shares in the company. The other authors report no conflicts of interest.

Reprint requests: Marcos P. Ávila, MD, PhD, Centro de Referência em Oftalmologia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia 74210-010, Brazil; e-mail: marcosavila@cbco.com.br

Mexico. The trial was conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki, the protocol was reviewed and approved by all relevant ethics committees, and all participants provided written informed consent.

Details of the study protocol have been described previously.¹⁴ Participants were at least 55 years of age, had subfoveal choroidal neovascularization lesions secondary to AMD (predominantly classic, minimally classic, or occult) no larger than 12 Macular Photocoagulation Study disk areas composed of at least 50% choroidal neovascularization with evidence of recent lesion activity on fluorescein angiography, and Snellen-equivalent Early Treatment Diabetic Retinopathy Study best-corrected visual acuity of 20/40 to 20/320 in the study eye. Only one eye per subject was eligible and was treated. Complete eligibility criteria are given in the appendix.

The treatment protocol for delivering epimacular brachytherapy has been described in detail previously.¹⁵ Treatment was preceded by an intravitreal injection of bevacizumab 1.25 mg into the study eye either at the time of or within 10 ± 4 days of epimacular brachytherapy. On the day of radiation therapy, a limited-core vitrectomy was performed using either 20-gauge or 25-gauge instruments to provide access to the choroidal neovascularization lesion; when 25-gauge instruments were used, the sclerotomy was enlarged to 25 gauge to allow passage of the delivery device. The active source of beta radiation was strontium 90 (with a 29-year half-life) in equilibrium with yttrium 90 (with a 64-minute half-life), the latter being the daughter product of the former after beta decay. The radiation source was housed within a sealed canister affixed to a positioning wire stored within the hand piece. The positioning wire was controlled by a slide mechanism, which moved the source from a retracted position (shielded by a Densimet [tungsten alloy] and aluminum Thoraeus filter) to the treatment position, where the source was minimally shielded in the tip of a sealed stainless steel cannula and beta radiation could penetrate the choroidal neovascularization. The radiation source was always fully contained within the hand piece and deployed in the treatment position for a prespecified time determined by calibration of the radioactive source, and which consistently fell within 3 minutes to 5 minutes. A second intravitreal injection of bevacizumab 1.25 mg was given 1 month after epimacular brachytherapy. Based on the presence of lesion reactivation detected by fluorescein angiography and/or optical coherence tomography, additional intravitreal injections of bevacizumab 1.25 mg could be given at any subsequent visits at the investigator's discretion.

The study was originally planned as a 2-year trial. All 34 subjects were followed-up for 24 months, with evaluations scheduled at baseline, 1 week, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18, and 24 months postirradiation therapy. After the initiation of the study, the study length was extended to 3 years to provide longer safety follow-up. Two of the 3 clinical sites were unable to achieve the study extension; therefore, follow-up at 30 and 36 months was limited to 19 subjects at 1 site. End points included safety analysis, with safety parameters including incidence and severity of ocular adverse events. Although this study was neither designed nor powered to evaluate efficacy, efficacy end points including best-corrected visual acuity (using the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study chart at 2 m), lesion size and leakage (assessed by fluorescein angiography), and retinal thickness (assessed using optical coherence tomography) were also assessed at each study visit.

Data analysis consisted of summary statistics for safety and efficacy parameters. Analysis was conducted on the intent-to-treat population, which included all treated subjects.

Results

Overall, 34 subjects enrolled and were treated; all subjects at the 3 sites were followed-up through 24 months and 19 subjects at 1 center were followed-up through 36 months. Demographic and baseline data are given in Table 1 for the full study cohort. Demographic and baseline data are provided in Table 2 for the cohort of subjects ($n = 19$) followed-up for 36 months. Baseline characteristics are similar between the 2 cohorts with slightly a larger proportion of predominantly classic lesions in the cohort followed-up for 36 months.

Safety and efficacy data given below are based on the intent-to-treat population that included all subjects available at each time point.

Safety

Adverse events observed at 12 months have been reported previously.¹⁴ Table 3 illustrates the most common adverse events that have been assigned a relationship to the investigational device as determined by the principal investigator.

There was one retinal tear associated possibly related to the device (as determined by the principal investigator). Other events that were related to the device were one case of retinal hemorrhage and one case of subretinal fibrosis.

Table 1. Demographic and Baseline Data for the Full Study Cohort

NVI-111 Patient Demographics: All Subjects (n = 34)	
Gender	
Male	12 (35%)
Female	22 (65%)
Lens status at baseline	
Phakic	24 (71%)
Pseudophakic	10 (29%)
Lesion type	
Predominantly classic	10 (29%)
Minimally classic	7 (21%)
Occult	17 (50%)
Lesion size	
Mean (MPS disk area)	4.5
Central retinal/lesion thickness at baseline	
Mean (μm)	321.5
Screened best-corrected visual acuity	
Early Treatment	40 (min 11, max 67)
Diabetic Retinopathy Study letters (range)	
Snellen	20/160

Table 4 illustrates the most common adverse events that have been assigned a relationship to the delivery procedure as determined by the principal investigator.

Table 2. Demographic and Baseline Data for the Cohort of Subjects Followed-up for 36 Months

NVI-111 Patient Demographics: Subjects Followed for 36 months (n = 19)	
Gender	
Male	5 (26%)
Female	14 (74%)
Lens status at baseline	
Phakic	13 (68%)
Pseudophakic	6 (32%)
Lesion type	
Predominantly classic	7 (37%)
Minimally classic	2 (10%)
Occult	10 (53%)
Lesion size	
Mean (MPS disk area)	4.1
Central retinal/lesion thickness at baseline	
Mean (μm)	297.7
Screened best-corrected visual acuity	
Early Treatment Diabetic Retinopathy Study letters (range)	42 (min 11, max 65)
Snellen	20/160

Table 3. Device-Related* Adverse Events

Adverse Event (n = 34)	24 Gy with bevacizumab, n (%)
Retinal tear	1 (3)
Subretinal hemorrhage	1 (3)
Subretinal fibrosis	1 (3)
Nonproliferative radiation retinopathy	1 (3)

*Relationship determined by principal investigator.

It is well known that pars plana vitrectomy can cause or accelerate the formation of cataracts. Preliminary data¹⁶ suggest that epimacular brachytherapy with vascular endothelial growth factor inhibitor therapy for neovascular AMD confers considerable patient value and is extremely cost effective. This analysis takes into account the reduction in anti-VEGF retreatment use and the need for cataract surgery when using this device. In the cohort evaluated up to 24 months, 50% (12 of 24) of

Table 4. Delivery/Injection Procedure-Related* Adverse Events

Adverse Event (n = 34)	24 Gy with Bevacizumab, n (%)
Cataract	12 (50)†
Retinal fibrosis	2 (6)
Epiretinal membrane	1 (3)
Anterior chamber cells‡	
None	33 (97)
Trace (1–5 cells)	1 (3)
Moderate (6–49 cells)	0 (0)
Severe (≥ 50 cells)	0 (0)
Anterior chamber flare‡	
Absent	31 (91)
Faint (barely detectable)	3 (9)
Moderate flare (iris and lens details clearly visible)	0 (0)
Marked flare (iris and lens details hazy)	0 (0)
Intense flare (fixed coagulated aqueous with fibrin)	0 (0)
Vitreous cells‡	
None	32 (94)
Trace (1–5 cells)	2 (6)
Moderate (6–49 cells)	0 (0)
Severe (≥ 50 cells)	0 (0)
Vitreous haze‡	
Absent	34 (100)
Faint (barely detectable)	0 (0)
Moderate flare (retina vessels clearly visible)	0 (0)
Marked flare (retina vessels blurry)	0 (0)
Intense flare (retina vessels not visible)	0 (0)

*Relationship determined by principal investigator.

†Calculated from subjects who were phakic at baseline.

‡Events present at Day 1, Week 1, and Month 1 evaluations.

phakic subjects had manifested a change in LOCS II lens classification >2 grades. Of these 12 subjects developing cataracts, 33% (4 of 12) had phacoemulsification with intraocular lens implantation by 24 months. In the cohort evaluated up to 36 months, 54% (7 of 13) of phakic subjects had manifested a change in LOCS II lens classification >2 grades. Of these 7 subjects developing cataracts, 57% (4 of 7) had phacoemulsification with intraocular lens implantation by 36 months with significant improvement in visual acuity. Cataract formation has been noted with other methods of delivering radiation to the retina,⁵ although these methods subject the lens to much higher doses of radiation than the current device under investigation. Proton beam therapy and teletherapy direct the radiation in an external beam to the retina. The dose delivered to the lens by this brachytherapy device is 0.06 mGy. Cataract development with this therapy must be weighed against the treatment benefit as cataract incidence with anti-VEGF therapy has been reported in 16% to 20%^{2,3} of subjects.

One case of nonproliferative radiation retinopathy was observed at 36 months of follow-up. Fluorescein angiographic images for this subject are presented in Figure 1. This subject presented with microvascular changes consisting of telangiectatic vessels, vascular beading, and microaneurysms that were limited to the treatment area. These findings did not have an adverse effect on visual acuity (pretreatment Snellen visual acuity 20/50, which was improved at 43 months follow-up to 20/40), and the changes were stable at 43 months posttreatment. The choroidal neovascular membrane exhibited a favorable treatment response that persisted at 43 months of follow-up with the last therapeutic intervention (bevacizumab injection) at the Month 1 visit.

The introduction of the device did not cause inflammatory reaction in a majority of subjects. One subject experienced trace anterior chamber cells and 3 subjects experienced faint anterior chamber flare in the immediate postoperative period (as reported from visits occurring at 1 day, 1 week, and 1 month postoperatively). There were no cases of endophthalmitis during the course of the study. There was one subject death during the study from renal failure.

Visual Acuity

The proportion of subjects losing <15 letters, gaining ≥ 1 letter, and gaining ≥ 15 letters for the entire cohort followed-up to 24 months is presented in Figure 2.

At 24 months ($n = 34$), 90% (22 of 34) of eyes had lost ≤ 15 letters from baseline, 35% (12 of 34) had

gained ≥ 1 letter, and 15% (5 of 34) had gained ≥ 15 letters. The reduction in visual acuity at 24 months was likely attributable to cataract development as the proportion of subjects across all responder categories rebounded at 36 months (Figure 3) by which time 4 eyes had undergone cataract extraction. The mean change in visual acuity at 24 months was -5.6 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study letters.

The proportion of subjects losing <15 letters, gaining ≥ 1 letter, and gaining ≥ 15 letters for the cohort followed-up to 36 months is presented in Figure 3.

At 36 months ($n = 19$), 90% (17 of 19) of eyes had lost ≤ 15 letters from baseline, 53% (10 of 19) had gained ≥ 1 letter, and 21% (4 of 19) had gained ≥ 15 letters. The mean change in visual acuity at 24 months was $+3.9$ Early Treatment Diabetic Retinopathy Study letters.

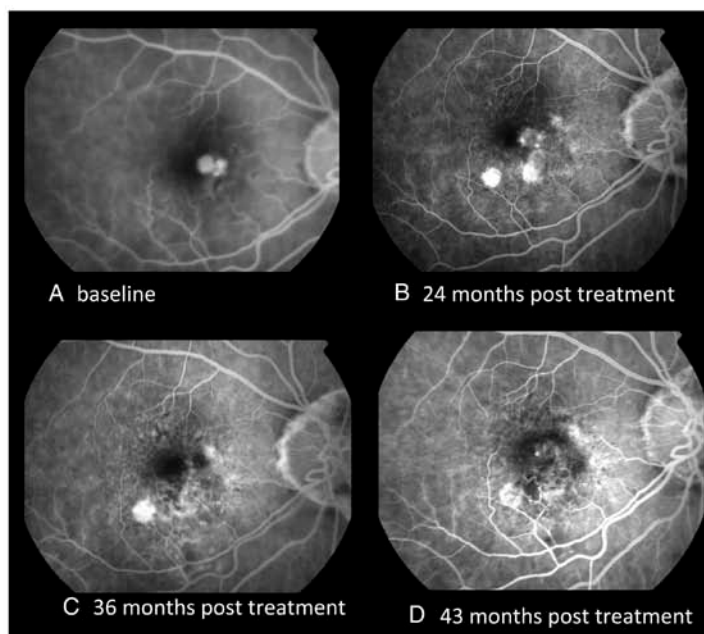
Retreatment

Eyes were eligible for additional retreatment injections of bevacizumab 1.25 mg at each subsequent visit at the investigator's discretion based on fluorescein angiography or optical coherence tomography evidence of lesion activity. In the first year of the study ($n = 34$), a total of 4 additional injections were administered to 3 eyes; in the second year ($n = 34$), a total of 10 injections were administered to 7 eyes; and in the third year ($n = 19$), a total of 4 injections were administered to 4 eyes. All injections were well tolerated, and no adverse events related to the injection or to bevacizumab were observed. On average, the cohort of subjects followed-up for 36 months received 1.0 bevacizumab retreatment injections, for a cumulative average of 3.0 injections (including the 2 injections mandated by protocol) for the 3-year period. The subjects were not evaluated monthly, and as such, the number of anti-VEGF injections may be lower than those delivered with a monthly follow-up schedule. Despite this fact, the limited use of anti-VEGF retreatment, coupled with significant visual acuity gains, lends credibility to the device providing therapeutic benefit, which could have been masked by frequent use of anti-VEGF therapy.

Discussion

New treatments developed within the past decade have significantly altered the therapeutic landscape for patients with neovascular AMD. Despite these significant advances, there remains unmet need for AMD treatment. The paradigm shifts resulting from photodynamic therapy and anti-VEGF therapy have not prevented a significant proportion of patients from continuing to lose

Fig. 1. A 77-year-old female subject treated with 24-Gy strontium 90 brachytherapy with bevacizumab delivered at the time of surgery and Month 1 posttreatment. **A.** Midphase fluorescein angiogram from baseline (pretreatment). **B.** Midphase fluorescein angiogram at Month 24. **C.** Midphase fluorescein angiogram at Month 36. **D.** Midphase fluorescein angiogram at Month 43. Month 36 images present with microvascular changes (telangiectatic vessels, vessel beading, microaneurysms) consistent with nonproliferative radiation retinopathy. These findings were not vision threatening as subject's vision still improved by 1 line from baseline (20/40). There was no progression of the findings from Month 36 to Month 43.



vision because of neovascular AMD. Additionally, current therapy with anti-VEGF agents requires frequent intraocular injections. While the risk associated with such an injection is quite low, the need for chronic therapy and repeat injections leads to cumulative risk over time. Patients, caregivers, treating physicians, and many healthcare systems cannot tolerate anti-VEGF delivered on a monthly basis as was studied in the pivotal studies^{2,3} that served as the basis for approval of anti-VEGF therapy. Multiple studies have pointed to the fact that without monthly injections, vision continues to decline¹⁷ in a significant proportion of the population.

In the current study, the long-term safety of strontium 90 radiation therapy for neovascular AMD, delivered intraocularly via epimacular brachytherapy, seems promising. One instance of nonproliferative radiation retinopathy was observed in this cohort followed-up to 36 months. Significant adverse events observed after 12 months was the development of cataract in 50% of phakic patients. Given that many eyes with neovascular AMD continue to progress despite anti-VEGF therapy, cataract may not be a prohibitive complication, as modern cataract surgery is safe and effective. This potential trade-off is

similar to that faced by patients with noninfectious posterior uveitis implanted with the fluocinolone acetonide slow-release device (Retisert, Bausch & Lomb, Rochester, NY). In long-term clinical trials of Retisert, virtually all phakic patients develop cataract¹⁸ to the extent that lens extraction is now considered a routine step in the implant surgical procedure.¹⁹ The small risks of cataract surgery in the uveitis population are greatly outweighed by the efficacy benefits of the Retisert implant. Likewise, subsequent cataract surgery or even clear lens extraction at the time of treatment may be an acceptable trade-off for a therapy that offers ample efficacy against neovascular AMD.

The protocol for delivering epimacular brachytherapy is significantly more invasive than a single injection of anti-VEGF therapy. However, eyes treated with epimacular brachytherapy in combination with two injections of bevacizumab demonstrated a remarkably low reliance on subsequent anti-VEGF therapy to maintain lesion inactivity. Ranibizumab is labeled for monthly use in the United States and, although less effective, can be reduced to every 3 months after an initial series of 4 monthly injections.²⁰ Even at the

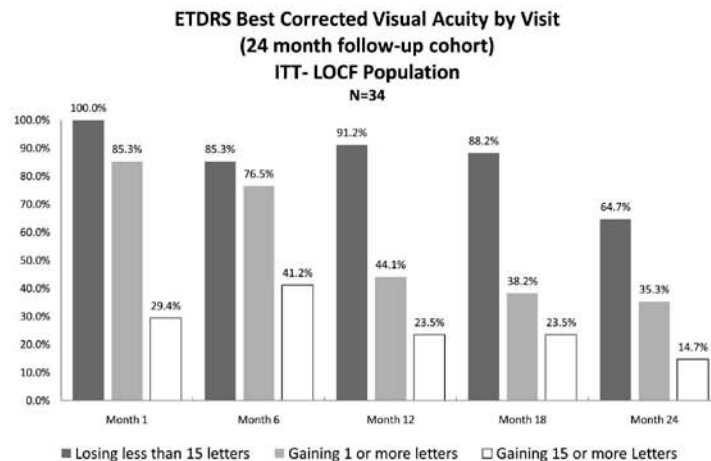


Fig. 2. Proportion of subjects with a loss of <15 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study letters, gaining ≥ 1 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study letters, and gaining ≥ 15 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study letters after treatment with 24-Gy epimacular brachytherapy plus bevacizumab. Intent to Treat-Last Observation Carried Forward (ITT-LOCF) cohort followed-up for 24 months.

reduced dosing frequency, if treated with ranibizumab dosed according to label instead of receiving radiation therapy, this cohort of 34 subjects followed-up for 24 months with 19 subjects followed-up for an additional 12 months would have required a total of 416 injections (34 injections each at Months 0, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18, and 21, and 19 injections each at Months 24, 27, 30, and 33). Instead, a total of only 93 anti-VEGF injections were administered in this trial. Despite this 78% reduction in the frequency of anti-

VEGF treatment, the 36-month visual acuity stability results of the current trial are similar to those of the ranibizumab ANCHOR² and MARINA³ studies in which eyes were treated monthly for 24 months: 90% of patients lost <15 letters. Preliminary data¹⁶ suggest that epimacular brachytherapy with vascular endothelial growth factor inhibitor therapy for neovascular AMD confers considerable patient value and is extremely cost effective. This analysis takes into account the reduction in anti-VEGF retreatment use

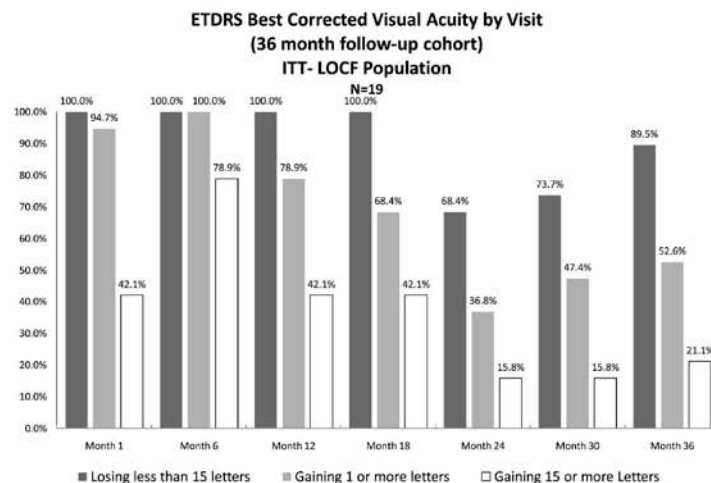


Fig. 3. Proportion of subjects with a loss of <15 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study letters, gaining ≥ 1 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study letters, and gaining ≥ 15 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study letters after treatment with 24-Gy epimacular brachytherapy plus bevacizumab. Intent to Treat-Last Observation Carried Forward (ITT-LOCF) cohort followed-up for 36 months.

and the need for cataract surgery when using this device. Even applying the pm retreatment criteria used in the ranibizumab PrONTO study,^{21,22} a mean of 10 injections per eye were needed to maintain lesion inactivity over a 2-year period; this would equate to 680 injections during the first 2 years of the current study. Yet, the current study produced visual acuity outcomes that compared favorably with the 100% of PrONTO eyes that lost <15 letters over 24 months and accomplished this with 86% fewer intravitreal anti-VEGF injections.

This study was neither designed nor powered to assess efficacy. However, descriptive analysis of visual acuity outcomes is encouraging. In addition to the 90% of patients who remained stable at 36 months, 53% gained ≥ 1 letters (i.e., lost no letters) and 21% gained ≥ 15 letters. More robust characterization of efficacy outcomes will require a suitably designed study that is powered with a sufficient sample size. In summary, radiation treatment delivered by epimacular brachytherapy shows promise as a therapeutic option for neovascular AMD. The procedure seems to be safe and well tolerated, and preliminary data suggest efficacy in stabilizing visual acuity comparable with current standard therapy with the potential for a greatly reduced frequency of anti-VEGF maintenance therapy. These findings have encouraged further study of this investigational device in two prospective, randomized, controlled trials in treatment-naïve subjects (CABERNET) and in subjects already treated with anti-VEGF therapy (MERLOT).

Key words: age-related macular degeneration, subfoveal choroidal neovascularization, epiretinal brachytherapy, bevacizumab, radiation, anti-VEGF therapy, combination therapy.

References

- Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-572.
- Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65.e5.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-1431.
- Tufail A, Patel PJ, Egan C, et al. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *Br Med J* 2010;340:c2459.
- Chakravarthy U, Houston RF, Archer DB. Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 1993;77:265-273.
- Kirwan JF, Constable PH, Murdoch IE, Khaw PT. Beta irradiation: new uses for an old treatment: a review. *Eye* 2003;17:207-215.
- De Gowin RL, Lewis LJ, Hoak JC, et al. Radiosensitivity of human endothelial cells in culture. *J Lab Clin Med* 1974;84:42-48.
- Gunduz K, Shields CL, Shields JA, et al. Radiation retinopathy following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1999;117:609-614.
- Finger PT, Berson A, Ng T, Szechter A. Ophthalmic plaque radiotherapy for age-related macular degeneration associated with subretinal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1999;127:170-177.
- Finger PT, Berson A, Sherr D, et al. Radiation therapy for subretinal neovascularization. *Ophthalmology* 1996;103:878-889.
- Finger PT, Gelman YP, Berson AM, Szechter A. Palladium-103 plaque radiation therapy for macular degeneration: results of a 7 year study. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1497-1503.
- Jaakkola A, Heikkonen J, Tarkkanen A, Immonen I. Visual function after strontium-90 plaque irradiation in patients with age-related subfoveal choroidal neovascularization. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:57-61.
- Jaakkola A, Heikkonen J, Tommila P, et al. Strontium plaque brachytherapy for exudative age-related macular degeneration: three-year results of a randomized study. *Ophthalmology* 2005;112:567-573.
- Avila MP, Farah ME, Santos A, et al. Twelve-month short-term safety and visual-acuity results from a multicentre prospective study of epiretinal strontium-90 brachytherapy with bevacizumab for the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2009;93:305-309.
- Avila MP, Farah ME, Santos A, et al. Twelve-month safety and visual acuity results from a feasibility study of intraocular, epiretinal radiation therapy for the treatment of subfoveal CNV secondary to AMD. *Retina* 2009;29:157-169.
- Brown G, Brown M, Brown H, et al. The comparative effectiveness and cost effectiveness of intraocular 90Sr brachytherapy/intravitreal VEGF inhibitor for neovascular macular degeneration. *Evidence-Based Ophthalmology* 2009;10:107-122.
- Hawkins BS, Bressler NM, Miskala PH, et al.; Submacular Surgery Trials (SST) Research Group. Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no.11. *Ophthalmology* 2004;111:1967-1980.
- Callanan DG, Jaffe GJ, Martin DF, et al. Treatment of posterior uveitis with a fluocinolone acetonide implant: three-year clinical trial results. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1191-1201.
- Chieh JJ, Carlson AN, Jaffe GJ. Combined fluocinolone acetonide intraocular delivery system insertion, phacemulsification, and intraocular lens implantation for severe uveitis. *Am J Ophthalmol* 2008;146:589-594.
- Genentech. Lucentis Prescribing Information; 2010.
- Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009;148:43-58.e1.
- Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol* 2010;94:2-13.

Appendix

Eligibility requirements

Patients underwent pretreatment screening examinations for eligibility. All patients presented with subfoveal choroidal neovascularization secondary to AMD, and informed consent was obtained from those eligible and participating in the study. Only one eye per patient received the investigational treatment.

Inclusion criteria

1. Subfoveal, choroidal neovascularization secondary to AMD in study eye; lesion composition must be at least 50% choroidal neovascularization.
2. Evidence of activity of choroidal neovascularization as documented by fluorescein angiography in study eye.
3. In the opinion of the investigator, the subject is a candidate for treatment bevacizumab.
4. Lesion size (greatest linear dimension of entire lesion, not only choroidal neovascularization component) ≤ 5.4 mm and ≤ 12 Macular Photocoagulation Study disk areas in study eye.
5. Best-corrected visual acuity no better than 20/40 (Snellen equivalent) but no worse than 20/320 in the study eye.

Exclusion criteria

1. Previous or concurrent subfoveal choroidal neovascularization therapy including thermal laser photocoagulation (with or without photographic evidence), photodynamic therapy, intravitreal or subretinal steroids, transpupillary thermotherapy, and systemic or intravitreal antiangiogenic agents in study eye (note: this includes patients with no known history, but with photographic evidence of previous therapy).
2. Subjects on chronic systemic corticosteroid or other immunosuppressive therapy that may affect wound healing (e.g., subjects who have undergone chemotherapy within the last 6 months), and any

immunocompromised subjects (e.g., positive for human immunodeficiency virus).

3. History of optic neuritis.
4. Evidence of significant subretinal fibrosis in study eye.
5. Choroidal neovascularization not secondary to AMD in study eye.
6. Uncontrolled intraocular pressure in the treatment eye (can be controlled with medications).
7. Presence of media opacities that prevent adequate visualization of the posterior pole.
8. Presence of other ocular diseases that could cause a decrease in vision (e.g., glaucoma, ocular histoplasmosis, or degenerative myopia) in the study eye.
9. Presence of Type 1 or Type 2 diabetes mellitus.
10. Best-corrected visual acuity 20/800 or worse in the fellow eye.
11. Previous intraocular surgery, excluding cataract surgery; if the subject has had cataract surgery in the study eye, it must have been >2 months before entry into the study.
12. Previous head or neck radiation treatment.
13. Women who are pregnant, lactating, or of childbearing potential.
14. Known sensitivity or allergy to fluorescein.
15. Known sensitivity or allergy to bevacizumab.
16. Current participation in another drug or device clinical trial, or participation in such a clinical trial within the last year.
17. History of use of drugs with known macular toxicity, including:
 - chloroquine (Aralen, an antimalarial drug)
 - hydroxychloroquine (Plaquenil)
 - phenothiazines—for example, chlorpromazine (Thorazine); thioridazine (Mellaril); fluphenazine (Prolixin); perphenazine (Trilafon); trifluoperazine (Stelazine).
18. Requiring current anticoagulation therapy at the time of surgery.
19. Suspected or confirmed Creutzfeldt-Jakob disease.
20. Unwilling or unable to give informed consent or to comply with required follow-up.