

Seguimento de 5 anos de acuidade visual de pacientes com degeneração macular relacionada à idade exudativa (ÚMIDA) tratada com radioterapia e medicamentos antiangiogênicos**5 years follow-up of visual acuity from patients with exudative (WET) age-related macular degeneration, treated with radiotherapy and antiangiogenic drugs**

DOI:10.34117/bjdv6n9-062

Recebimento dos originais: 08/08/2020

Aceitação para publicação: 03/09/2020

Lívia Carla de Souza Nassar Bianchi

Doutora pelo Programa de Ciências da Saúde da UFG

Reference Center for Ophthalmology, Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil.

Endereço: Av. T4, n° 1340, 2nd floor, Setor Bueno. San Charbel Clinic. Goiânia- Goiás – Brazil.

Zip Code: 74230-030.

E-mail: draliviacarla@yahoo.com.br

Lorena Tassara Quirino Vieira

Acadêmica de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Endereço: R. 235, 15 - Setor Leste Universitário, Goiânia - GO, 74605-050

E-mail: lorenatassara4@hotmail.com

David Leonardo Cruvinel Isaac

Reference Center for Ophthalmology, Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil.

Endereço: Av. T4, n° 1340, 2nd floor, Setor Bueno. San Charbel Clinic. Goiânia- Goiás – Brazil.

Zip Code: 74230-030.

E-mail: vquirino@ufg.br

Marcos Pereira de Ávila

Professor Orientador do Programa de Ciências da Saúde da UFG

Reference Center for Ophthalmology, Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil.

Endereço: Av. T4, n° 1340, 2nd floor, Setor Bueno. San Charbel Clinic. Goiânia- Goiás – Brazil.

Zip Code: 74230-030.

E-mail: marcosavila@cbco.com.br

RESUMO

Objetivo: a degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é atualmente uma das principais causas de deficiência visual grave em pacientes com mais de 55 anos. Existem aproximadamente 170 milhões de pessoas com alguma forma da doença em todo o mundo. Os tratamentos atuais da forma exsudativa ainda apresentam limitações, principalmente relacionadas à necessidade de inúmeras injeções intravítreas de antiangiogênicos ao longo do seguimento. O objetivo deste estudo é avaliar a acuidade visual e estabilidade de pacientes tratados com radioterapia intraocular com estrôncio 90 e duas injeções intravítreas de bevacizumabe nos 16 pacientes do grupo I, e uma aplicação de radioterapia intraocular com estrôncio 90 e duas injeções intravítreas de ranibizumabe em 13 pacientes no grupo II durante um acompanhamento de 5 anos.

Métodos: Todos os 29 pacientes apresentaram neovascularização de coróide secundária à DMRI e foram acompanhados com exame oftalmológico completo, angiografia de fluorescência e tomografia de coerência óptica.

Resultados: 87,5% dos pacientes do grupo I e 53,84% do grupo II mantiveram boa acuidade visual ao final dos 60 meses de seguimento. A média da melhor acuidade visual corrigida apresentou ganho de + 10,4 letras e + 5,23 letras, respectivamente, em tabela específica. O grupo bevacizumabe manteve-se estável ao longo do acompanhamento, além de um maior número de pacientes que alcançou acuidade visual $\geq 20/40$.

Conclusão: A radioterapia intraocular combinada com antiangiogênicos se enquadra no arsenal terapêutico disponível para DMRI neovascular como uma opção segura, especialmente nos casos que ocorrem com injeções intravítreas repetidas.

Palavras-chave: degeneração macular, neovascularização coroidal, braquiterapia, estrôncio 90, antiangiogênico, bevacizumabe, ranibizumabe.

ABSTRACT

Purpose: age-related macular degeneration (AMD) is currently a major cause of severe visual impairment in patients over 55 years. There are approximately 170 million people with some form of the disease worldwide. Current treatments of the exudative form still present limitations, mainly related to the need of numerous intravitreal injections of antiangiogenic throughout the follow-up. The aim of this study is to evaluate the visual acuity and stability of patients treated with an intraocular radiotherapy with strontium 90 and two intravitreal injections of bevacizumab in the 16 patients in group I, and one application of intraocular radiotherapy with strontium 90 and two intravitreal injections of ranibizumab in 13 patients in group II during a 5-year follow-up.

Methods: All 29 patients had choroidal neovascularization secondary to AMD and were followed up with complete ophthalmologic examination, fluorescence angiography and optical coherence tomography.

Results: 87.5% patients in group I and 53.84% in group II maintained good visual acuity at the end of 60 months follow-up. The mean of the best corrected visual acuity presented a gain of + 10.4 letters and + 5.23 letters, respectively, in a specific table. The bevacizumab group remained stable throughout the follow-up, in addition to a greater number of patients who achieved $\geq 20/40$ visual acuity.

Conclusion: Intraocular radiotherapy combined with antiangiogenics fits into the therapeutic arsenal available for neovascular AMD as a safe option, especially in cases that occur with repeated intravitreal injections.

Keywords: macular degeneration, choroidal neovascularization, brachytherapy, strontium 90, antiangiogenic, bevacizumab, ranibizumab.

1 INTRODUÇÃO

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma doença degenerativa da retina central com perda progressiva da visão (BRESSLER *et al.*, 1982), que se apresenta nas formas exsudativa, também chamada de úmida ou neovascular, e forma não exsudativa, seca ou não neovascular (BRESSLER *et al.*, 1982; BIRD *et al.*, 1995). A forma exsudativa é responsável pelos quadros mais graves da doença. Atualmente cerca de 170 milhões de pessoas apresentam alguma forma da DMRI, e segundo estimativas, essa prevalência global deve aumentar para 288 milhões de indivíduos em 2040 (PROKOFYEVA *et al.*, 2012; RUDNICKA *et al.*, 2012).

A fisiopatologia da DMRI envolve alterações do epitélio pigmentar da retina (EPR), fotorreceptores, processos inflamatórios (desequilíbrio entre os fatores pró-angiogênicos e antiangiogênicos) e fatores predisponentes, sob um fundo genético determinado (FUNK *et al.*, 2009; TOLENTINO, 2011; PROVIS *et al.*, 2005).

As reações fotoquímicas originadas no complexo formado pelos fotorreceptores, EPR, membrana de Bruch e coriocapilar tornam estas estruturas altamente susceptíveis aos danos causados pelo estresse oxidativo contínuo, mais pronunciado na região macular. O processo de oxidação gera moléculas instáveis chamadas de radicais livres (ZARBIN *et al.*, 2004; ZARBIN *et al.*, 2012). A produção de radicais em determinadas condições ambientais ou alterações patológicas, pode levar à inativação enzimática, mutação, rotura de membranas celulares, aumento da aterogenicidade das lipoproteínas plasmáticas de baixa densidade e finalmente a morte celular (DUNAIEF *et al.*, 2002; BEATTY, 2010). Esses efeitos tóxicos têm sido associados ao envelhecimento, e ao desenvolvimento de doenças crônicas inflamatórias e degenerativas, incluindo a DMRI (ZARBIN *et al.*, 2004; GERHARDT *et al.*, 2003; DING *et al.*, 2009).

Além da formação de radicais livres, a retina apresenta dificuldade de eliminação dos resíduos gerados na oxidação celular, caracterizado por depósitos insolúveis de lipofucsina. O acúmulo de lipofucsina entre a membrana de Bruch e o epitélio pigmentado da retina, é chamado de drusa e dificulta a difusão de oxigênio e nutrientes para a retina, gerando uma hipoxemia que evolui com neovascularização, causando o comprometimento da membrana de Bruch na região macular, o que justifica o comprometimento da visão central (IU & KWOK, 2007). Com a hipoxemia, as células do epitélio pigmentado da retina aumentam a produção dos fatores de crescimento do endotélio vascular (VEGF).

Três fatores impulsionam a cascata de reações que levam a angiogênese: a hipoxemia, o estresse foto-oxidativo e o fator de crescimento vascular endotelial (BEATTY *et al.*, 2000; DUNAIEF *et al.*, 2002; TOLENTINO, 2011).

O prognóstico visual é pobre para a maioria dos pacientes que desenvolvem a forma neovascular da DMRI e a perda grave da visão central pode ser rápida (IVERS *et al.*, 1998; BRESSLER *et al.*, 1987; STELMACK *et al.*, 2001).

O conhecimento atual dos mediadores angiogênicos e inflamatórios, incluindo VEGFs e PDGF (fator de crescimento derivado das plaquetas) entre outros, modificou a compreensão sobre a patogênese e as opções de tratamento da DMRI (BEATTY *et al.*, 2000; BENJAMIN *et al.*, 1998; DING *et al.*, 2009). O uso de drogas antiangiogênicas surgiu como uma das mais promissoras opções terapêuticas no restabelecimento da visão.

As principais drogas antiangiogênicas, em uso atualmente em oftalmologia, são o bevacizumabe (Avastin®, Roche, Brasil), o ranibizumabe (Lucentis®, Novartis, Brasil) e o aflibercepte (Eylia®; Bayer, Brasil).

Outra linha de tratamento também em estudo para a DMRI exsudativa é a radioterapia (SIVAGNANAVEL *et al.*, 2004). O tratamento com radiação diferencia-se das drogas antiangiogênicas, pois seu efeito não é agudo. Os resultados iniciais demonstraram bons níveis de melhora visual, baixos índices de recorrência e melhora da espessura macular (ÁVILA *et al.*, 2011). A radiação possui efeitos antiangiogênicos, antiinflamatórios e antifibróticos (REGILLO *et al.*, 2008; FINGER *et al.*, 1999).

O tratamento com braquiterapia epimacular (EMBT) consiste em um dispositivo intraocular de liberação de estrôncio 90 desenvolvido para possibilitar o tratamento focal dos neovasos de coróide, através de um procedimento minimamente invasivo sob anestesia retrobulbar (ÁVILA *et al.*, 2011; ÁVILA *et al.*, 2009a). A radiação é administrada através de uma vitrectomia via pars plana, com remoção parcial do corpo vítreo e posicionamento da sonda de liberação da radiação, com $^{90}\text{Sr}/\text{ítrio-90}$, imediatamente sobre o centro da lesão neovascular. O dispositivo é mantido em posição por 3 a 5 minutos, tempo suficiente para entregar 24 Gy ao complexo neovascular. O estrôncio 90 (Sr_{90}) foi encontrado como uma fonte clinicamente útil de radiação beta porque ele emite apenas partículas beta de alta energia à medida que se deteriora, com atenuação mais acentuada nos tecidos biológicos, tornando-o particularmente adequado para uso ocular (LOMMATZSCH *et al.*, 2000).

Uma angiofluoresceinografia macular pré-operatória é utilizada para determinar a área de maior atividade da doença. Como a radiação beta diminui com o aumento da distância da fonte original, o nervo óptico recebe aproximadamente 2,4 Gy e o cristalino apenas 0,56 mGy, baseados na dosagem máxima para a área alvo de 24Gy. Esses valores estão muito abaixo do nível de 2 Gy considerado limiar para a formação de catarata (KISHAN *et al.*, 2013; CANTON *et al.*, 2012). A

figura 1, estima a dose recebida pelo cristalino, nervo óptico, disco óptico e retina durante o procedimento.

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 (SAGERMAN *et al.*, 1993).

A terapia combinada entre braquiterapia epimacular e injeções de anti-VEGF, oferece uma tríade sinérgica de oxigenação aumentada para a retina devido a vitrectomia, 24 Gy de radiação beta direcionada através da sonda e terapia antiangiogênica.

As drogas antiangiogênicas apresentam meia vida curta fazendo com que o tratamento para doenças vasoproliferativas retinianas seja constituído por numerosas aplicações da medicação (RODRIGUES, 2006). A combinação entre radioterapia e as drogas antiangiogênicas visa reduzir o número de injeções intravítreas e o tamanho da lesão cicatricial, além de minimizar os custos.

2 MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, analítico-descritivo, não cego, com 29 pacientes portadores da forma úmida da degeneração macular relacionada à idade, tratados com radioterapia intraocular com estrôncio 90, associado à medicação antiangiogênica, divididos em dois grupos. O grupo um foi formado por 16 pacientes submetidos à uma sessão de braquiterapia associada a duas injeções de bevacizumabe, uma no dia do tratamento radioterápico e outra após 30 dias. O grupo dois foi formado por 13 pacientes submetidos à uma sessão de braquiterapia associada a duas injeções de ranibizumabe, uma no dia do tratamento radioterápico e outra após 30 dias. Todos os procedimentos foram realizados no Centro Brasileiro de Cirurgia de Olhos – CBCO, em Goiânia, Goiás, e acompanhados durante 60 meses.

Todos os pacientes da amostra participaram de estudos multicêntricos prévios, realizados entre 2005 e 2010, 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, antes do início do tratamento. Consentimento adicional não se fez necessário por ter sido realizado estudo retrospectivo com dados coletados dos prontuários dos pacientes.

Estes protocolos de pesquisa foram encerrados em dezembro de 2009 (grupo I) e 2012 (grupo II), e todos os dados mundiais dos estudos encontram-se publicados (ÁVILA *et al*, 2009b; ÁVILA *et al*, 2011; DUGEL *et al.*, 2013).

Todos os pacientes do grupo I receberam uma única injeção intravítrea de 1,25mg (0,05ml na seringa) de bevacizumabe após a aplicação da radiação intraocular, seguidos por uma segunda injeção de 1,25mg (0,05ml na seringa) de bevacizumabe após 30 dias da aplicação do tratamento radioterápico.

Nos pacientes do grupo II, a primeira dose (0,5 mg) do ranibizumabe foi aplicada após a remoção do aplicador de estrôncio 90, através da esclerotomia, seguidos por uma segunda injeção de 0,5 mg de ranibizumabe após 30 dias da aplicação do tratamento radioterápico.

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, 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, variando entre 3 a 5 minutos, calculada para cada paciente, conforme a área a ser irradiada (Figura 2).

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 (Figura 3).

Os pacientes que apresentaram reativação da lesão neovascular, confirmada pela tomografia de coerência óptica, receberam terapia de retratamento com nova injeção intravítrea da droga antiangiogênica (bevacizumabe para o grupo I e ranibizumabe para o grupo II).

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 60 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 e o teste de qui-quadrado.

A avaliação principal desse estudo considerou as medidas da melhor acuidade visual corrigida, pela tabela do ETDRS, tendo 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.

Os pacientes foram comparados utilizando quatro parâmetros: os que perderam mais de 15 letras pelas avaliações com a tabela do ETDRS, comparando-se a acuidade visual no baseline e nas visitas de 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 e desfecho aos 60 meses, os que perderam menos de 15 letras, os que ganharam mais de 15 letras e os que ganharam menos de 15 letras.

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.

3 RESULTADOS

Foram avaliados 29 pacientes portadores de neovascularização de coróide, secundários à degeneração macular relacionada à idade, tratados com dose única de radiação intraocular, associada a duas injeções de bevacizumabe (16 pacientes no grupo I), e duas injeções de ranibizumabe no grupo II (13 pacientes), realizadas no início do tratamento e 30 dias após, acompanhados por 60 meses. Todos os pacientes não haviam sido submetidos a nenhum tipo de tratamento prévio.

Dentre todos os pacientes avaliados (n=29), 72% eram do sexo feminino (75% no grupo I e 69% no grupo II) e todos acima dos 55 anos. Mais da metade dos pacientes apresentava hipertensão arterial associada (55%), e 20% eram fumantes ou ex-fumantes há menos de 20 anos.

No grupo tratado com radioterapia e bevacizumabe, a maioria (68,5%) dos pacientes não apresentavam catarata ao início do tratamento. Ao contrário do grupo tratado com ranibizumabe e radioterapia, onde a maioria (53,8%) já apresentavam catarata inicial antes do início do tratamento.

Todos os subtipos de neovascularização de coróide foram incluídos na amostra inicial dos dois grupos, sendo que 48,2% eram ocultas, 37,9% predominantemente clássicas e 13,7% minimamente clássicas. Na análise de cada grupo separadamente, as porcentagens dos subtipos de neovascularização se mantiveram semelhantes.

Dos 16 casos analisados no grupo I, apenas 2 (12,50%) perderam mais de 15 letras ao final dos 60 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, sendo que 6 pacientes (75% dos que melhoraram mais de 15 letras) finalizaram o acompanhamento com visão melhor ou igual a 20/40. Essa proporção é apresentada na figura 4.

Avaliando o seguimento dos pacientes do grupo I (radioterapia e bevacizumabe), observamos uma melhora na quantidade de letras durante todo o primeiro ano de acompanhamento. A média da melhor acuidade visual corrigida demonstrou um ganho de 16,63 letras (41%) ao final de 12 meses (possível de ser analisada pela tabela 1 e pela figura 5). Houve queda nos meses subsequentes, lenta e gradual, atingindo pico máximo de piora com 24 meses, com perda média de 4,82 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. Em 60 meses (n = 16), a média da melhor acuidade visual corrigida apresentou um ganho de 10,4 letras pela tabela ETDRS.

No grupo II (radioterapia e ranibizumabe), dos 13 pacientes analisados, 4 pacientes (30,7%) perderam mais de 15 letras ao final dos 60 meses, quando comparados à acuidade visual inicial. Desses pacientes, 1 apresentou 4 recorrências da lesão, 1 paciente teve 3 recorrências e 2 apresentaram apenas uma recorrência. Outros 2 pacientes (15,38%) perderam menos de 15 letras, 1 deles após progressão da catarata e o outro após 2 recorrências da lesão e progressão da catarata. Dentre os pacientes que melhoraram a acuidade visual, 15,38% (2 de 13) ganharam menos de 15 letras e 38,46% (5 de 13) ganharam mais de 15 letras ao final do tratamento. Dos pacientes que ganharam mais de 15 letras, 60% (3 de 5) finalizaram o tratamento com acuidade visual melhor ou igual a 20/40. Essa proporção é apresentada na figura 6.

No seguimento dos pacientes do grupo II (ranibizumabe + radioterapia), observamos uma melhora na quantidade de letras durante todo o período de acompanhamento (60 meses), mais acentuada também nos primeiros 3 meses após o tratamento radioterápico.

A média da melhor acuidade visual corrigida demonstrou um ganho de 13,15 letras ao final de 12 meses, e se manteve com pouca diferença ao final de 24 meses (11,3 letras). Em 60 meses (n = 13), a média da melhor acuidade visual corrigida apresentou um ganho de 5,23 letras pela tabela ETDRS (tabela 2 e figura 7).

Apesar de observarmos um aumento de 35,92% no número de letras aos doze meses em relação ao início do tratamento, não observamos nível de significância.

Com exceção do terceiro mês, onde se obteve a maior leitura de letras, apesar de não diferente significativamente dos valores iniciais, os coeficientes de variação foram todos superiores ao inicial, apontando para as diferenças de reação entre os pacientes, em cada período. Os resultados visuais foram melhores que a história natural da doença em quase todos os pacientes.

Comparando os dois grupos, proporcionalmente houveram mais pacientes que perderam mais de 15 linhas de visão no grupo tratado com ranibizumabe (30,76%) contra 12,5% no grupo I. Dentre os pacientes que ganharam mais de 15 letras de visão, ocorreu o inverso. A maioria dos pacientes foi do grupo tratado com bevacizumabe (50%) contra 38,46% do grupo que usou radioterapia com ranibizumabe. Dentre os pacientes que ganharam mais de 15 letras, 75% no grupo I e 60 % no grupo II atingiram uma acuidade visual melhor ou igual a 20/40 ao final dos 60 meses.

Comparando os pacientes fumantes aos não fumantes, foi possível observar um melhor resultado visual ao final do período de acompanhamento nos pacientes não fumantes dos dois grupos.

No grupo I, nos primeiros 24 meses de seguimento, 7 dos 10 pacientes fâcicos 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 cirurgia de catarata com implante de lente intra-ocular antes da visita de 36 meses (Tabela 8). Já no grupo II, 7 dos 8 pacientes fâcicos antes do tratamento (87,5%) apresentaram mais de 2 graus de progressão da catarata segundo o Sistema de Classificação de Opacificação das Lentes (LOCS), ao final de 24 meses, e todos foram submetidos à extração da catarata antes da visita de 36 meses.

Dos 16 olhos observados no grupo I, 10 (62,5%) mantiveram-se estáveis ao longo de todo o acompanhamento (Figura 8), 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.

No grupo II, dos 13 olhos observados, apenas 4 (30,76%) mantiveram-se estáveis ao longo de todo o acompanhamento e 9 necessitaram de terapia de retratamento adicional com ranibizumabe (Figura 9). Cinco olhos necessitaram de apenas uma nova injeção, 2 olhos receberam 2 injeções, 1 olho recebeu 3 novos retratamentos e 1 olho recebeu 4 novas injeções.

Ao compararmos os dois grupos de pacientes, foram necessárias 14 novas injeções de antiangiogênicos no grupo I e 16 no grupo II para manutenção da inatividade e estabilidade da lesão

neovascular, embora a quantidade de pacientes nos dois grupos seja diferente (grupo I, n=16; grupo II, n=13).

O protocolo reduzido do ranibizumabe, 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 nos primeiros 3 anos de tratamento, seria necessário que os 16 pacientes do grupo I, fossem submetidos a 224 injeções ao longo de 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 de 36 meses, e nenhuma injeção adicional entre 36 e 60 meses. Nos pacientes do grupo II, houve uma redução de 78% no número de injeções, passando de 182 injeções do protocolo padrão, para 40 injeções em 36 meses. Mais 2 injeções foram necessárias entre 36 e 60 meses de acompanhamento.

Um caso de retinopatia por radiação foi observado em 36 meses de acompanhamento, no grupo tratado com bevacizumabe e radiação. Este paciente apresentou alterações microvasculares, como telangiectasias, estase vascular e microaneurismas limitados à área de tratamento, como demonstrado no exame de angiofluoresceinografia da figura 10. Esses achados não interferiram na acuidade visual da paciente, que manteve uma melhora visual de 13 letras em comparação ao início do tratamento (AV final: 20/40). Nenhum caso semelhante foi observado no grupo do ranibizumabe e radiação.

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, em nenhum dos dois grupos.

Observando todos os 29 pacientes da nossa amostra, mais da metade (55,17%) obtiveram melhora pelo OCT com os tratamentos realizados.

4 DISCUSSÃO

O tratamento com radioterapia intraocular em combinação com as drogas antiangiogênicas demonstrou resultados compatíveis aos tratamentos atualmente disponíveis, justificando um estudo mais amplo em populações maiores, para que tenhamos mais condições de avaliar os benefícios desse tratamento.

O estudo SEVEN-UP analisou os resultados de 7 anos de acompanhamento dos pacientes tratados com ranibizumabe, incluídos nos estudos ANCHOR, MARINA e

HORIZON, e 37% dos olhos atingiram a melhor acuidade visual corrigida (MAVC) \geq 20/70, com 23% atingindo visão melhor ou igual a 20/40. Trinta e sete por cento dos olhos tiveram visão pior ou igual a 20/200. Um terço dos pacientes demonstrou bons resultados visuais, enquanto outro terceiro apresentou resultados ruins, com perda média de 8,6 letras ($P < 0,005$) (ROFAGHA *et al.*, 2013).

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. Além dos 87,5% dos pacientes que se mantiveram estáveis em 60 meses, 68,75% ganharam \geq 1 letra (isto é, não perdeu letras) e 50% ganharam \geq 15 letras.

No grupo tratado com a radioterapia e o ranibizumabe, a média da melhor acuidade visual corrigida demonstrou um ganho de 13,15 letras ao final de 12 meses, e se manteve com pouca diferença ao final de 24 meses (11,3 letras). Em 60 meses ($n = 13$), a média da melhor acuidade visual corrigida apresentou um ganho de 5,23 letras pela tabela ETDRS.

Os dados de longo prazo em pacientes com DMRI neovascular são importantes pois nos ajudam a compreender a natureza crônica e progressiva da doença e a necessidade do tratamento com drogas antiangiogênicas em longo prazo, se não contínuo. Jacob e colaboradores, em 2017, fizeram um estudo retrospectivo com 6 anos de acompanhamento de 88 olhos tratados com ranibizumabe para DMRI neovascular. A acuidade visual melhorou até cerca de 24 meses, manteve-se estável até o 54º mês, diminuindo posteriormente para níveis ligeiramente abaixo da linha de base. A perda visual média na última observação registrada foi de 0,9 letras (JACOB *et al.*, 2017).

O estudo CATT 5, avaliou os pacientes incluídos nos estudos CATT 1 e CATT 2, após 5 anos do tratamento. Após os 2 anos iniciais, os pacientes foram liberados do protocolo do estudo clínico e com 5 anos, foram chamados para exame. Nesta visita, 50% dos olhos tinham AV melhor ou igual a 20/40 e 20% pior ou igual a 20/200. A alteração média da acuidade visual foi de menos 3 letras comparados com a acuidade visual inicial e menos 11 letras com os resultados obtidos aos 24 meses (MAGUIRE *et al.*, 2015).

Entre 2 e 5 anos, o grupo tratado com ranibizumabe por 2 anos perdeu mais letras do que o grupo do bevacizumabe (-4 letras; $P = 0,008$). Os ganhos de visão durante os primeiros 2 anos não foram mantidos em 5 anos (MAGUIRE *et al.*, 2015).

Comparando os resultados em longo prazo, 48,27% dos pacientes tratados com radioterapia e antiangiogênicos, mantiveram-se estáveis ao longo dos 5 anos de acompanhamento e 51,72% necessitaram de algum retratamento. No estudo SEVEN-UP apenas um terço dos pacientes apresentaram bons resultados visuais, com perda média de 8,6 letras ao final do acompanhamento. No CATT 5, houve perda média de 3 letras ao final do estudo. No nosso estudo, houve um ganho médio de 7,81 letras. Ao final dos 60 meses, 62,06% dos pacientes ganharam 1 ou mais letras, sendo que 31,03% dos pacientes finalizaram o estudo com acuidade visual $\geq 20/40$, comparados a 23% dos pacientes do estudo SEVEN-UP.

Ao analisarmos os dois grupos de tratamento, apesar da equivalência observada entre o ranibizumabe e o bevacizumabe, nos estudos CATT 1, CATT 2, IVAN 1 e IVAN 2, não observamos a mesma equivalência após associação à radioterapia. Os resultados da associação entre a braquiterapia epimacular e o bevacizumabe, se mostram superiores aos observados nos pacientes do grupo tratado com radioterapia e ranibizumabe. Proporcionalmente houveram mais pacientes que perderam mais de 15 linhas de visão no grupo tratado com ranibizumabe (30,76% contra apenas 12,5% no grupo I). Dentre os pacientes que ganharam mais de 15 letras de visão, ocorreu o inverso. A maioria dos pacientes foi do grupo tratado com bevacizumabe (50%) contra apenas 38,46% do grupo que usou radioterapia com ranibizumabe. Dentre os pacientes que ganharam mais de 15 letras, 75% no grupo I e 60% no grupo II atingiram uma acuidade visual melhor ou igual a 20/40 ao final dos 60 meses.

Houve uma notável diminuição na dependência de tratamentos subseqüentes com terapia anti-VEGF para manutenção da inatividade da lesão. Mesmo quando comparamos o tratamento combinado entre radioterapia e anti-VEGF, com protocolos reduzidos (até 36 meses) da terapia antiangiogênica (LALWANI *et al.*, 2010), ainda notamos uma grande variação no número de injeções intravítreas realizadas. Segundo esses protocolos reduzidos, seriam necessárias 224 injeções ao longo de 3 anos de acompanhamento dos pacientes do grupo I. Com o tratamento radioterápico associado, houve uma redução de 79,5% no número de intervenções previstas, sendo realizadas apenas 46 injeções de anti-VEGF ao longo desse período.

Nos pacientes do grupo II, houve uma redução de 78% no número de injeções, passando de 182 injeções do protocolo padrão, para 40 injeções em 36 meses. Além de facilitar a adesão dos pacientes ao tratamento, diminui sobremaneira seus custos.

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 (MITCHELL *et al.*, 2010).

Nesse contexto, a braquiterapia epimacular combinada ao uso dos anti-VEGFs se enquadra no arsenal terapêutico disponível para DMRI neovascular, como uma boa opção, onde a manutenção da visão não depende de repetidas intervenções.

O protocolo para a braquiterapia epimacular é significativamente mais invasivo do que a terapia com injeção intravítrea de anti-VEGF. O risco de complicações comparado à realização de injeções é bem maior, embora não tenhamos tido nenhum evento adverso relacionado ao procedimento. Necessita de maior aprendizado por parte do cirurgião, apresentando relação direta com a habilidade e experiência do profissional para o tratamento.

A vitrectomia pode ser útil no tratamento da DMRI, uma vez que limita a adesão vítreomacular (ROBISON *et al.*, 2009), reduz o risco de neovascularização da retina e de formação de edema macular. Esses benefícios podem ser entendidos com a ajuda das leis clássicas da física e da fisiologia (leis de Fick, Stokes-Einstein e Hagen-Poiseuille) que afirmam que o transporte molecular por difusão ou convecção está inversamente relacionado à viscosidade do meio. Quando o gel vítreo é substituído por solução salina menos viscosa, o transporte de todas as moléculas, incluindo oxigênio e citocinas, é facilitado (STEFANSSON, 2009).

O transporte de oxigênio para áreas isquêmicas e para as camadas internas da retina é melhorado, assim como o clearance de VEGF e de outras citocinas dessas áreas, reduzindo assim o edema e a neovascularização (STEFANSSON *et al.*, 1981; STEFANSSON, 2009; JAMPOL *et al.*, 1987). Além disso, ao aumentar a oxigenação na área macular, pode-se aumentar a formação de radicais livres, impedindo a formação adicional de NVC (NORDSMARK *et al.*, 1996; KISHAN *et al.*, 2013). O oxigênio reduz naturalmente a produção de VEGF e melhora a hemodinâmica da retina, o que pode ser potencializado com a associação das drogas anti-VEGF (STEFANSSON, 2009). O período de ação dessas drogas depende da sua meia-vida e, por isso, normalmente são necessárias aplicações repetidas (ANDERSON *et al.*, 2010). O bevacizumabe é o antiangiogênico com maior semi-vida vítrea (21 dias), seguido pelo aflibercept (18 dias) e ranibizumabe (9 dias).

Ainda existem estudos limitados sobre o efeito da vitrectomia nas propriedades farmacocinéticas das drogas anti-VEGF em olhos humanos. A maioria dos estudos foi realizada em

modelos animais, e indicaram que as drogas intravítreas reduziram a meia-vida e aumentaram a depuração nos olhos vitrectomizados (EDINGTON *et al.*, 2017).

Estudo realizado por Niwa *et al.*, em 2015, em olhos de macacas vitrectomizadas e não vitrectomizadas, observou que o ranibizumabe e o aflibercepte injetados intravítreo, apresentaram meia vida semelhante em humor aquoso e meia-vida mais curta em olhos vitrectomizados. Comparado ao ranibizumabe, o aflibercepte suprimiu o nível de VEGF por um período de tempo mais longo (NIWA *et al.*, 2015). Outro estudo realizado em olhos de coelhos, demonstrou taxas comparáveis de depuração vítrea de ranibizumabe em olhos vitrectomizados e não vitrectomizados (AHN *et al.*, 2014). A meia-vida vítrea do ranibizumabe por até 14 dias foi de 2,51 e 2,75 dias em olhos vitrectomizados e não vitrectomizados, respectivamente. Ao longo do período de 30 dias após a injeção intravítrea, não houve diferenças estatisticamente significativas entre as concentrações de ranibizumabe no humor vítreo, humor aquoso e retina de olhos vitrectomizados e não vitrectomizados. A taxa de depuração do ranibizumabe intravítreo mostrou um aumento de 9% em olhos vitrectomizados em comparação com olhos não vitrectomizados (AHN *et al.*, 2014). Também em olhos de coelhos, o bevacizumabe apresentou resultados semelhantes nos olhos vitrectomizados e não vitrectomizados, com meia vida de 6,99 e 7,06 respectivamente. O clearance foi acelerado nos olhos vitrectomizados somente na fase inicial (AHN *et al.*, 2013).

Diversos estudos demonstraram a equivalência e não inferioridade do bevacizumabe em relação ao ranibizumabe (CATT Study Group, 2011; MARTIN *et al.* 2012; CHAKRAVARTHY *et al.*, 2012; CHAKRAVARTHY *et al.*, 2013), entretanto, o tamanho da molécula de anti-VEGF associada à um potencializador, pode alterar os efeitos sinérgicos da droga, trazendo benefícios adicionais e diferentes a cada medicação. Isso talvez explique através da sinergia dos tratamentos, que a associação entre 24 Gy de radiação, vitrectomia e bevacizumabe possa apresentar melhores resultados quando comparados às outras drogas.

Um dos mais importantes obstáculos à combinação de diferentes terapias para o tratamento da DMRI neovascular, é a interação medicamentosa e o risco de reações físico-químicas que possam resultar dessa associação. Nas administrações intraoculares essas reações poderiam produzir incompatibilidade, instabilidade ou ambos, alterando a natureza de atividade das drogas, ameaçando a função celular normal, além de gerar maior opacidade de lentes, toxicidades corneanas, dano as células retinianas, entre outros efeitos.

Nas associações entre a radioterapia e as drogas antiangiogênicas também poderiam haver variações na atividade normal da droga, seja potencializando os efeitos agudos, seja alterando sua

absorção e/ou distribuição. Estudos maiores são necessários para se avaliar até onde essas combinações afetariam a equivalência das medicações.

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, da qualidade de vida dos pacientes e da durabilidade dos tratamentos. Precisamos de um modelo de tratamento sustentável em combinação com o que já temos. O custo benefício poderá nos levar a combinações entre medicações e/ou procedimentos, que tragam iguais ou melhores resultados visuais utilizando o menor número possível de intervenções.

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.

ABEDI F.; WICKREMASINGHE S.; ISLAM A.F. et al. Anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration: a treat-and-extend protocol over 2 years. *Retina*. 34:1531–1538; 2014.

ABRAHAM P.; YUE H.; WILSON L. et al. Randomized, double-masked, shamcontrolled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study Year 2. *Am J Ophthalmol*. 150: 315–324, 2010.

ADAMIS, A.P.; MILLER J.W.; BERNAL M.T.; D'AMICO D.J.; FOLKMAN J.; YEO T.K.; YEO, K.T. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 118(4): 445-450, 1994.

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.

AHN J.; KIM H.; WOO S.J.; PARK J.H.; PARK S.; HWANG D.J.; PARK K.H. Pharmacokinetics of intravitreally injected bevacizumab in vitrectomized eyes. *J Ocul Pharmacol Ther*. Sep;29(7):612-8, 2013.

AHN S.J.; AHN J.; PARK S.; KIM H.; HWANG D.J.; PARK J.H.; PARK J.Y.; CHUNG J.Y.; PARK K.H.; WOO S.J. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Jan 29;55(1):567-73, 2014.

AIELLO, L.P.; AVERY, R.L.; ARRIGG P.G.; KEYT B.A.; JAMPEL H.D.; SHAH S.T.; PASQUALE L.R.; THIEME H.; IWAMOTO M.A.; PARK J.E. et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 331(22):1480-1487,1994.

AIELLO L.P.; BRUCKER A.J.; CHANG S.; CUNNINGHAM E.T. JR.; D'AMICO D.J.; FLYNN H.W. JR.; et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. Review. *Retina*, 24(Suppl 5): S3-19, 2004.

AMERI H.; CHADER G. J.; KIM J. G.; RAO N. A.; HUMAYUN M. S. The effects of intravitreal bevacizumab on retinal neovascular membrane and normal capillaries in rabbits. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, v.48, n.12, p.5708-5715, Dec. 2007.

ANTOSZYK A.N.; TUOMI L.; CHUNG C.Y.; et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 145: 862–874, 2008. 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. ARCHAMBEAU J.O.; MAO X.W.; YONEMOTO L.T.; et al. What is the role of radiation in the treatment of subfoveal membranes: review of radiobiologic, pathologic, and other considerations to initiate a multimodality discussion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 40(5):1125–1136, 1998.

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.

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

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, 1:433- 451, 2000.

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.; 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 strontium-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. 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.* 32(1): 10– 18, 2012.

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.

BENJAMIN, L.E.; HEMO I.; KESHET E. A plasticity window for blood vessel remodelling is defined by pericyte coverage of the preformed endothelial network and is regulated by PDGF-B and VEGF. *Development.*, v. 125, n. 9, p. 1591- 1598. 1998.

BERG K.; PEDERSON T.R.; SANDVIK L.; BRAGADOTTIR R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology*. 122: 146–52, 2015.

BERG K.; HADZALIC E.; GJERTSEN I.; et al. Ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to the Lucentis compared to Avastin study treat-and-extend protocol: Two-year results. *Ophthalmology*. 123: 51–9, 2016. 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.

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.

BLOCH S.B.; LARSEN M.; MUNCH I.C. Incidence of legal blindness from agerelated macular degeneration in denmark: year 2000 to 2010. *American Journal of Ophthalmology Feb*;153(2): 209-213, 2012.

BOYER D.S.; HEIER J.S.; BROWN D.M.; et al. A phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 116: 1731–1739, 2009.

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.

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

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 N. M.; MUNOZ B.; 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 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 N.M. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA*. 291:1900-1901, 2004.

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.

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.; 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.

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.; 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.

BRUNI L.F.; CRUZ A.A. Chromatic sense: types of defects and clinical evaluation tests. *Arq Bras Oftalmol*. Sep-Oct;69 (5) :766-75, 2006. CANTON V.M.; QUIROZ-MERCADO H.; VELEZ-

MONTOYA R.; et al. 24-Gy lowvoltage X-ray irradiation with ranibizumab therapy for neovascular AMD: 6-month safety and functional outcomes. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 43(1): 20–24, 2012.

CASELLA A.M.B.; TABA K.E.; RAMOS A.; FARAH M.E. Indocianina verde vídeoangiografia e oftalmoscopia de rastreamento a laser em neovascularização subretiniana. *Arq Bras Oftalmol*. v. 61 n. 2, p. 230-2, 1998. CHAKRAVARTHY U.; HART P. External beam radiation therapy for CNV. *Ophthalmology*, v. 105, p. 1790-1791, 1988.

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.; 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.; HART P. Age-related macular disease: intervention possibilities. *Community Eye Health*, v.12, p. 9-10,1999 CHAKRAVARTHY U.; MACKENZIE G. External beam radiotherapy in exudative age-related macular degeneration: a pooled analysis of phase I data. *Br J Radiol*. Mar; 73(867): 305-13, 2000.

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.; HARDING, S. P.; ROGERS, C. A.; DOWNES, S. M.; LOTERY, A. J. et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*, v. 119, n. 7, p. 1399-1411, July 2012.

CHAKRAVARTHY U.; HARDING S.P.; ROGERS C.A.; DOWNES S.M.; LOTERY A.J.; WORDSWORTH S.; REEVES B.C. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. Aug;119(8):1508, 2012. *Ophthalmology*. Sep;120(9):1719, 2013a.

CHAKRAVARTHY U.; HARDING S.P.; ROGERS C.A.; et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*. 382: 1258–67, 2013b.

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.

CHANDRA, S. R.; GRAGOUDAS, E. S.; FRIEDMAN, E.; VAN BUSKIRK, E. M.; KLEIN, M. L. Natural history of disciform degeneration of the macula. *American Journal of Ophthalmology*, v. 78, n. 4, p. 579-582, Oct. 1974.

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.

CHEW E.Y.; CLEMONS T.; SANGIOVANNI J.P.; DANIS R.; DOMALPALLY A.; MCBEE W.; SPERDUTO R.; FERRIS F.L. AREDS 2 Research Group. The AgeRelated Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report number 1). *Ophthalmology*. Nov; 119(11): 2282-9, 2012.

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.

CHOPDAR A.; CHAKRAVARTHY U.; VERMA D. Age related macular degeneration. *BMJ*. Mar 1;326 (7387): 485-8. Review, 2003. 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. COLE C.J.; CHARTERIS D.G. Cataract extraction after retinal detachment repair by vitrectomy: visual outcome and complications. *Eye*. 23(6): 1377–1381, 2009. CONGDON, N.; O'COLMAIN B.; KLAVER C. C.

W.; KLEIN R.; MUÑOZ B.; FRIELDMAN D. S. et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Archives Ophthalmology*, v. 122, n. 4, p. 477-485, Apr. 2004.

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.

DAMICO 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.

DAMICO, F. M. Angiogênese e doenças da retina. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, São Paulo, v. 70, n. 3, maio/jun. 2007. DASHTI N.; MCGWIN G.; OWSLEY C.; CURCIO C. A. Plasma apolipoproteins and risk for age related maculopathy. *British Journal Ophthalmology*, v. 90, n. 8, p. 1028- 1033, Aug. 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. DING X, PATEL M, CHAN CC. Molecular pathology of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2009;28(1):1–18.

DUGEL P.U.; PETRARCA R.; BENNETT M.; et al. Macular epiretinal brachytherapy in treated age-related macular degeneration: MERITAGE study: Twelve-month safety and efficacy results. *Ophthalmology*. 119(7): 1425–1431, 2012.

DUGEL P.U.; BEBCHUK J.D.; NAU J. et al. CABERNET Study Group Epimacular brachytherapy for neovascular age-related macular degeneration: a randomized, controlled trial. *Ophthalmology* 120(2):317–327, 2013.

DUGEL P.U.; JAFFE G.J.; SALLSTIG P.; WARBURTON J.; WEICHSELBERGER A.; WIELAND M.; SINGERMAN L. Brolicicuzumabe Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial. *Ophthalmology Sep*;124(9):1296-1304, 2017.

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

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

EDINGTON M.; CONNOLLY J.; CHONG N.V. Pharmacokinetics of intravitreal antiVEGF drugs in vitrectomized eyes versus non-vitrectomized eyes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. Dec;13(12): 1217-1224, 2017.

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

EHRlich R.; KHERADIYA N. S.; WINSTON D. M.; MOORE D. B.; WIROSTKO B.; HARRYS A. Age-related ocular vascular changes. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, v. 247, n. 5, p. 583-591, May 2009.

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

EMAMI B.; LYMAN J.; BROWN A.; et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 21(1):109–122, 1991.

ENGLANDER M.; KAISER P.K. Combination therapy for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 24(3): 233–238, 2013. ERGUN E.; STUR M. TTT and CNV. *British Journal of Ophthalmology*, v. 85. p.1013, 2001.

FARAH M.E. et al. Degeneração macular relacionada à idade: modalidades terapêuticas. *Arq. Bras. Oftalmol*. São Paulo, v.64, n.6, nov. 2001.

FARAH M.E.; CARDILLO J.A.; LUZARDO A.C.; CALUCCI D.; WILLIAMS G.A.; COSTA R.A. Indocyanine green mediated photothrombosis for the management of predominantly classic choroidal neovascularization caused by age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. v. 88, n. 8, p. 1055-9, Ago. 2004.

FERRARA N.; DAVIS-SMYTH T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev*. 18: 4–25, 1997.

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.; KURZLEVIN 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.

HEIER J.S.; BROWN D.M.; CHONG V.; KOROBELNIK J.F.; et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 119: 2537–48, 2012.

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.

HOLZ F.G. et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN Study. *Ophthalmology*. 2011; 118 (4): 663-671.

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.

IVANOV V.N.; ZHOU H.; GHANDHI S.A.; KARASIC T.B.; YAGHOUBIAN B.; AMUNDSON S.A. Radiation-induced bystander signaling pathways in human fibroblasts: a role for interleukin-33 in the signal transmission. *Cell Signal*. 22(7):1076–1087, 2010. JAAKKOLA A.; IMMONEN I. Radiotherapy in age-related macular degeneration. *Duodecim Medical Publications*, v. 114, p. 275-8, 1998. JACKSON T.L.; DESAI R.; SIMPSON A.; NEFFENDORF J.E.; PETRARCA R.; SMITH K.; WITTE J.; LEWIS C.; MEMBREY L.; HAYNES R.; COSTEN M.; STEEL D.H.; MULDREW A.; CHAKRAVARTHY U. Epimacular Brachytherapy for Previously Treated Neovascular Age-Related Macular Degeneration (MERLOT): A Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Ophthalmology*. Jun;123(6): 1287-96, 2016. JACOB J.; BRIÉ H.; LEYS A.; LEVECQ L.; MERGAERTS F.; DENHAERYNCK K.; VANCAYZEELE S.; VAN CRAEYVELD E.; ABRAHAM I.; MACDONALD K. Six-year outcomes in neovascular age-related macular degeneration with ranibizumab. *Int J Ophthalmol*. Jan 18;10(1):81-90, 2017.

JAISSE G.B.; SZURMAN P.; BARTZ-SCHMIDT K.U. Recommendation for the implementation of intravitreal injections / statement of the German Retina Society, the German Society of Ophthalmology (DOG) and the German Professional Association of Ophthalmologists (BVA). *Klin Monbl Augenheilkd*. May;222(5):390-5. German, 2005.

JAMPOL L.M. Oxygen therapy and intraocular oxygenation. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 85:407–437, 1987. 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.

KAWASAKI R.; YASUDA M.; SONG S.J.; et al. The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and metaanalysis. *Ophthalmology*. 117(5): 921–927, 2010.

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.