



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

PEDRO GONÇALO MAGNO SERRANO

**TRATAMENTO DA DMI EXSUDATIVA COM RANIBIZUMAB – RESULTADOS A
LONGO-PRAZO**

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE OFTALMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR RUFINO SILVA

Dr^ª. AMÉLIA MARTINS

Dr. JOÃO BERNARDES

SETEMBRO/2018

Autores:

Pedro Gonçalo Magno Serrano (1)

Prof. Dr. Rufino Silva (1;2;3)

Dra. Amélia Martins (2)

Dr. João Bernardes (2)

1- Faculdade de Medicina Universidade de Coimbra.

2 - Serviço de Oftalmologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

3 - AIBILI, Associao para a Investigao Biomédica e Inovao em Luz e Imagem

Correspondência:

Pedro Gonçalo Magno Serrano

Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Morada: Quinta dos 3 Rapazes, Rua 4 de Outubro, Canaviais, Évora

E-mail: pedrogmserrano@hotmail.com

ÍNDICE

I.	RESUMO.....	4
II.	INTRODUÇÃO	8
III.	MATERIAL E MÉTODOS.	10
IV.	RESULTADOS	13
V.	DISCUSSÃO	21
VI.	CONCLUSÃO.....	24
VII.	REFERÊNCIAS.....	25

RESUMO

Objectivos: Descrever a resposta estrutural e funcional do tratamento da Degenerescência Macular da Idade (DMI) exsudativa com ranibizumab, em doentes com *follow up* superior a 5 anos.

Métodos: Estudo retrospectivo consecutivo de doentes tratados com injeções intra-vítreas de ranibizumab, em esquema pro-re-nata (PRN), com pelo menos 5 anos de seguimento. Foi analisada a melhor acuidade visual corrigida (MAVC) e quantificado o número de injeções realizadas. Foi realizada tomografia de coerência ótica *spectral domain* (OCT-SD) que permitiu a determinação da espessura foveal no milímetro central e de parâmetros estruturais qualitativos, nomeadamente a presença de atrofia macular (definida por 2DP abaixo da base normativa), fibrose ou fluido retiniano.

Resultados: Foram incluídos 70 doentes com seguimento de 86.9 ± 17.9 meses (intervalo 60-119 meses). Verificou-se melhoria significativa da MAVC no primeiro ano ($+3.91 \pm 12.4$ letras, $p=0.010$) e estabilidade no segundo ano de seguimento ($+3.1 \pm 14.9$ letras, $p=0.08$). No final do *follow up* houve perda significativa de MAVC (-11.2 ± 22.1 , $p<0.001$), sendo que 20 doentes (29%) perderam 15 ou mais letras e 26 doentes (37%) apresentaram uma melhoria de pelo menos 5 letras. Os fatores preditivos positivos para melhor MAVC final foram o maior número de injeções ($p=0.002$) e a amplitude de melhoria da MAVC nos primeiros 6 meses de tratamento ($p=0.014$), segundo um modelo de regressão multivariado. No primeiro ano o número médio de injeções foi de 3.7 ± 1.4 e ao longo do seguimento realizaram-se em média 12.3 ± 6.9 por cada doente. No que diz respeito à incidência de atrofia no fim do seguimento, foi significativamente menor quanto maior o número de injeções intravítreas realizadas. (OR=0.66, $p=0.039$).

Conclusão: O maior número de injeções intra-vítreas administradas, assim como a resposta precoce favorável da MAVC ao tratamento, surgem como fatores de bom prognóstico funcional a longo prazo.

PALAVRAS CHAVE

DMI, ranibizumab, seguimento a longo prazo, cinco anos, atrofia macular

ABSTRACT

Purpose: To describe the structural and functional response of treatment of exudative age macular degeneration (AMD) with ranibizumab, in patients with *follow up* superior than 5 years.

Methods: Retrospective consecutive study enrolling patients submitted to ranibizumab intravitreal injections on pro-re-nata (PRN) regimen during at least five years of *follow-up*. The best corrected visual acuity (BCVA) and the number of injections performed were quantified. Structural optical coherence tomography *spectral domain* (SD-OCT) allowed the determination of the central macular thickness and of qualitative parameters, namely the presence of macular atrophy (defined by thickness below 2 SD of the normative database), retinal fibrosis or fluid.

Results: We included 70 patients with a mean *follow-up* of 86.9 ± 17.9 months (range 60-119 months). At the end of the first year of treatment, BCVA significantly improved ($+3.91 \pm 12.4$ letters, $p=0.010$), followed by BCVA stability at the end of the second year ($+3.1 \pm 14.9$ letters, $p=0.08$). At the end of *follow up*, there was a significantly decrease of the BCVA (-11.2 ± 22.1 letters, $p<0.001$) and 20 of the patients (29%) lost 15 or more letters, and 26 of the patients (37%) improved at least 5 letters. The predictive factors for a greater improvement of the BCVA were the higher number of injections ($p=0.002$) and the amplitude of improvement of the BCVA during the first 6 months of treatment ($p=0.014$), in a multivariate regression model. In the first year of treatment, the mean number of injections was 3.7 ± 1.4 and during the *follow-up* an average of 12.3 ± 6.9 injections were performed. Regarding incidence of atrophy at the end of *follow-up*, was significantly lower with the greater the number of intravitreal injections performed (OR=0.66, $p=0.039$).

Conclusion:

The highest number of injections performed, as well as the most favorable BCVA response at the first 6 months of treatment, emerge as factors of a better long-term functional prognosis.

KEYWORDS

AMD, ranibizumab, long term *follow-up*, 5 years, macular atrophy

I. INTRODUÇÃO

A degenerescência macular da idade (DMI), trata-se de uma doença degenerativa da retina, que afeta pessoas com idade superior a 50 anos, sendo mais prevalente acima dos 70 anos. É considerada pela OMS a principal causa de cegueira nos países desenvolvidos (1,22). Estima-se que o envelhecimento progressivo da população seja responsável pelo aumento da incidência e prevalência da doença, sendo que em 2020 prevê-se que o número de doentes atingirá os 196 milhões e em 2040 serão 288 milhões (2)

Atualmente, em Portugal, cerca de 37 000 pessoas apresentam formas tardias de DMI, sendo a forma exsudativa responsável por cerca de 47% dos casos (3).

Tendo presente o carácter progressivo desta patologia, torna-se crucial a sua deteção e tratamento precoces. O estadio inicial da doença, DMI precoce, é assintomático, e define-se pela presença de drusens maculares de tamanho médio (entre 63 e 125 μm) e alterações pigmentares. A DMI intermédia caracteriza-se pela presença de drusens grandes (superiores a 125 μm). A DMI tardia pode ser de dois tipos, DMI seca, distinguida pela presença de atrofia geográfica, e/ou DMI exsudativa, definida pela presença de neovascularização coroideia (NVC) (23,27). A DMI exsudativa apresenta progressão rápida, podendo condicionar perda significativa de acuidade visual central e é responsável por 90% das perdas visuais graves.

A formação de NVC é estimulada pelo factor de crescimento vascular endotelial (VEGF-A) (22). Os agentes que o antagonizam (anti-VEGF) induzem a regressão dos neovasos e dessa forma diminuem a acumulação de líquido retiniano, constituindo o tratamento *gold standard* da DMI exsudativa.(4,5) Há dois agentes anti-VEGF atualmente licenciadas na Europa e aprovadas pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) para o tratamento da DMI exsudativa no Reino Unido: (1) ranibizumab (*Lucentis*), um fragmento humanizado de anticorpo monoclonal contra a isoforma-A do VEGF e (2) aflibercept (*Eylea*), proteína de fusão que se liga a todas as isoformas de VEGF-A, VEGF-B.

Vários ensaios clínicos mostraram a eficácia do tratamento da DMI exsudativa, com ranibizumab.(4,5,12) Contudo estes avaliaram os resultados de esquemas de injeções mensais fixos ao fim de apenas 2 anos de seguimento. Por um lado, o regime de injeções mensais fixas implica maiores custos e mais recursos humanos, incompatíveis com a prática clínica atual; por outro lado, foi reportado o aumento da atrofia do epitélio pigmentado da retina (EPR) e agravamento da acuidade visual após determinado número de injeções intravítreas. (10,14,15)

Posteriormente foram realizados ensaios com ranibizumab para avaliar a eficácia de esquemas de tratamento PRN, ou seja, um esquema de retratamento em caso de recorrência da doença. Comprovou-se que esquemas PRN eram igualmente eficazes, possibilitando assim a redução da carga mensal de tratamentos e justificando a necessidade de planos terapêuticos adequados a cada caso.(1,8)

A administração de anti-VEGF de forma descontínua (mensalmente, PRN ou “treat-and-extend”) tem evidenciado a recuperação do endotélio danificado nos períodos entre tratamentos, após cada injeção. (1, 20, 21) Assim, conciliando o interesse do controlo da DMI exsudativa com a preservação do endotélio, perfila-se o tratamento “treat-and-extend”, um esquema que promove o espaçamento gradual do tratamento enquanto se evita potenciais recorrências, como mais vantajoso face ao regime mensal, uma vez que são aplicadas menos injeções com maior espaçamento temporal. (1)

O presente trabalho procura avaliar a resposta estrutural e funcional do tratamento da DMI exsudativa com ranibizumab, em regime PRN, a longo prazo. Pretende-se nomeadamente caracterizar quais são os fatores clínicos preditivos de melhor prognóstico funcional.

II. MÉTODOS

População de Estudo

Estudo retrospectivo consecutivo, realizado no departamento de Oftalmologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). A pesquisa de elementos para este estudo, cuja base de dados foi submetida à comissão de ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC), foi efectuada sob a supervisão de médico qualificado. O consentimento informado de todos os doentes foi obtido antes da sua inclusão no estudo, em conformidade com os princípios da Declaração de Helsínquia.

Critérios de Inclusão e de Exclusão

Foram incluídos doentes com (1) idade superior ou igual a 50 anos; (2) *follow-up* mínimo de cinco anos; (3) com DMI exsudativa; (4) com NVC ativa tipos 1 e/ou 2 (localizada abaixo do EPR e no espaço subretiniano, respetivamente); (5) de localização foveal ou justafoveal; (6) tratados com ranibizumab em regime PRN, cujo inicio do tratamento se situou no período compreendido entre 2007 e 2011. O diagnóstico clínico e imagiológico foi baseado na fundoscopia, OCT-SD, angiografia fluoresceínica (AF) e por indocianina verde (ICGA). Os critérios de exclusão aplicados foram (1) outra doença corioretiniana associada a NVC; (2) opacidade dos meios suscetível de comprometer a aquisição de imagens; (3) uso atual ou anterior de qualquer terapia medicamentosa conhecida por ser tóxica para a retina; (4) glaucoma mal controlado.

Avaliação Clínica e Imagiológica

Em todas as consultas foi realizado exame oftalmológico completo, incluindo a MAVC determinada usando a escala ETDRS modificada (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) e medição da pressão intraocular com tonómetro de aplanção de Goldmann. A biomicroscopia na lâmpada de fenda, fundoscopia em midríase farmacológica e retinografia, foram também efetuadas.

Foram obtidas imagens com OCT-SD macular, AF e ICGA. Os parâmetros qualitativos avaliados no OCT estrutural incluíram espessura macular central (EMC), presença de atrofia macular, fibrose retiniana e fluido intra e/ou subretiniano.

Protocolo de tratamento e de seguimento

O protocolo de tratamento foi iniciado de acordo com critérios clínicos, imagiológicos e angiográficos de atividade da lesão, sem dose de carga inicial.

Os critérios de retratamento incluíram (1) persistência ou aparecimento de fluido intra ou subretiniano, (2) aumento da EMC, (3) diminuição da MAVC e (4) persistência ou reaparecimento de sinais fundoscópicos ou angiográficos de actividade da NVC. De acordo com a resposta aos tratamentos, um esquema flexível de seguimento foi adotado, com extensão das visitas para intervalos de 8 semanas quando a lesão se mantinha quiescente durante 3 visitas consecutivas. Nos casos em que houve estabilidade clínica durante 6 meses, o intervalo de visitas foi alargado para 12 meses.

A interrupção do tratamento foi considerada em caso de (1) ausência de sinais de atividade da doença após 6 meses sem tratamento, (2) ausência de resposta ao tratamento, (3) MAVC inferior a 20/400 ou (4) presença de atrofia geográfica ou cicatriz subfoveal. Definiu-se atrofia macular central quando a espessura no milímetro central foi inferior a 2 desvios-padrão da base normativa. O tratamento foi retomado sempre que houve sinais de recidiva, nomeadamente a presença de fluido novo ou recorrente no OCT, hemorragia sub ou intraretiniana ou sub-epitelial

O número de injeções intravítreas administradas por ano e ao longo de todo o seguimento, foi quantificado.

Análise estatística

Variáveis binárias e categóricas foram apresentadas sob a forma de frequências. Percentagens e variáveis contínuas sob a forma de média, desvio padrão, valores mínimo e

máximo. Para variáveis contínuas, a normalidade da distribuição foi avaliada através do teste de Shapiro-Wilk. O teste do Qui-quadrado e o Teste Exato de Fisher foram utilizados para calcular associações entre variáveis binárias e os testes t de Student, para amostras independentes. A ANOVA (com correcção de Bonferroni para comparações múltiplas) foi utilizada para associações entre variáveis contínuas com mais de dois preditores independentes. Para avaliar o impacto de várias variáveis na MAVC final e a variação da visão entre as visitas inicial e final, foram construídos modelos de regressão linear múltipla e logística.

Todos os cálculos foram realizados utilizando o software estatístico STATA, versão 14 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Os valores de p inferiores ou iguais a 0.05 foram considerados estatisticamente significativos.

III. RESULTADOS

População de Estudo

Foram incluídos 70 olhos de 70 doentes, 41 do sexo feminino e 29 do sexo masculino, com uma média de idades, à data do final do seguimento, de 84.4 ± 8.2 anos (intervalo 51-96 anos). O *follow-up* médio foi de 86.9 ± 18 meses (intervalo 60-119 meses), de tratamento e 18 doentes a completarem pelo menos 108 meses. O número médio de visitas foi 25 ± 8 (intervalo 13-52 visitas). Os dados demográficos e clínicos da população incluída está expressa na **Tabela 1**.

As lesões de DMI exsudativas foram classificadas da seguinte forma: 37% com NVC ocultas, 12% com NVC minimamente clássica e 21% clássica.

Dos 70 doentes incluídos, 23% continuam em tratamento. A principal causa de interrupção do tratamento foi inatividade da lesão (48.6%).

	Número	%
Olho		
Direito	31	44.3
Esquerdo	39	55.7
Sexo		
Feminino	41	58.6
Masculino	29	41.4
Idade, anos (média \pm DP; mín-máx)	84.4 ± 8.2 (51 - 96)	
Tempo de <i>follow-up</i>, meses (média \pm DP; mín-máx)	86.9 ± 18 (60 - 119)	
Tempo de tratamento, meses (média \pm DP; mín-máx)	54.5 ± 31.1 (0 - 120)	
Visitas (média \pm DP; mín-máx)	25 ± 8 (13 - 52)	

Outros tratamentos		
Outro anti-VEGF	6	8.6
Triamcinolona	2	2.9
Terapia fotodinâmica	6	8.6
Antecedentes Oculares		
Glaucoma	11	15.7
Membrana epirretiniana	5	7.1
Pseudofaquia	28	40
Tipo membrana neovascular		
Oculta	37	52.9
Minimamente clássica	12	17.1
Clássica	21	30
Causas de interrupção do tratamento		
Inatividade	34	48,6
Recusa ou sem indicação	7	10
Perda de <i>follow-up</i>	4	5.1
Falecimento	2	2.9
Em tratamento	23	32.9

Tabela 1 – Características da população incluída no estudo

Acuidade visual

Na visita inicial a MAVC média foi 49.66 ± 16.8 letras e ao fim de 5 anos de *follow up* foi de 38.5 ± 22.7 letras. No primeiro ano de tratamento verificou-se melhoria significativa da MAVC (aumento de 3.91 ± 12.4 letras, $p=0.010$), tendência que se manteve embora sem significância estatística ao final do segundo ano (aumento de 3.16 ± 14.9 letras, $p=0.08$). A partir do terceiro ano observou-se perda progressiva da MAVC, estatisticamente significativa a partir do quarto ano, com perda média de 3 letras aos cinco anos de seguimento (**Gráfico 1**). Em relação ao último ano de seguimento, verificou-se perda de 11.2 ± 22.1 letras, $p<0.001$.

Dos 70 doentes incluídos no estudo, no final do seguimento, 20 (29%) perderam 15 ou mais letras e 26 (37%) apresentaram melhoria de pelo menos 5 letras (**Tabela 2**).

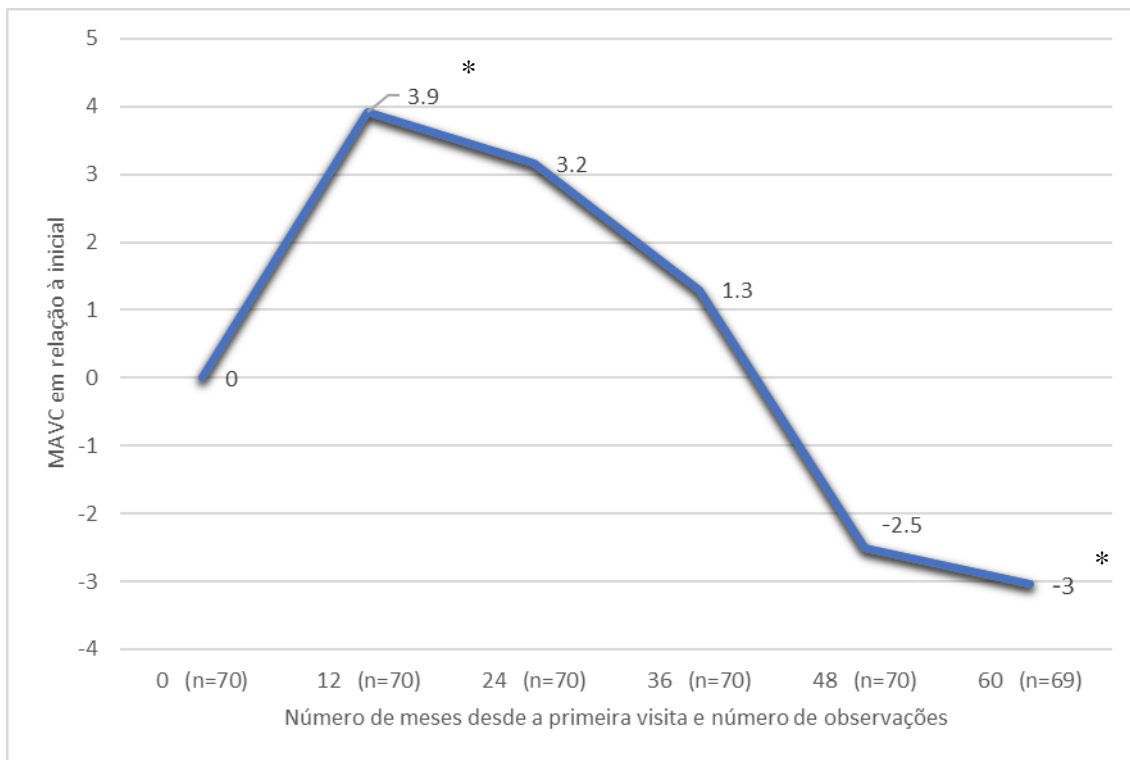


Gráfico 1 – Média das alterações da MAVC em relação à inicial até aos cinco anos de seguimento. *p<0.05

Nº de letras	N	%
Perda de 15 ou mais letras	20	29
Perda entre 14-5 letras	12	17
Estabilização (variação entre -5 e +4 letras)	12	17
Ganho de 5 ou mais letras	26	37

Tabela 2 – Média da diferença entre MAVC final e inicial

Na análise da MAVC entre grupos de doentes estratificados de acordo com o número de injeções intra-vítreas de ranibizumab, (**Tabela 3**) verificou-se MAVC significativamente superior no grupo que realizou mais de 10 injeções ($p < 0.001$).

Injeções IV (N)	MAVC Média ± DP	P value
1-5 (n=12)	18.9 ± 9.6	<0.001
6-10 (n=19)	32.5 ± 21.8	<0.001
> 10 (n=39)	47.5 ± 21.4	<0.001

Tabela 3 – MAVC no final do seguimento, estratificada de acordo com o número de injeções intra-vítreas realizadas.

Ao organizarem-se os doentes por grupos, de acordo com a MAVC inicial, verificou-se que os que apresentavam MAVC iniciais superiores a 60 letras atingiram MAVC finais significativamente superiores, comparativamente os do grupo com MAVC iniciais inferiores a 36 letras (ANOVA, $p < 0.001$) (**Tabela 4**).

MAVC. Inicial (letras)	MAVC final (média ± DP)	P value
0 - 35 (n=12)	30.3 ± 18.7	0.001
36 - 60 (n=39)	32.8 ± 20.6	0.001
61 - 70 (n=12)	55.8 ± 20.3	0.001
> 70 (n=7)	54.9 ± 23.7	0.001

Tabela 4 – MAVC final por grupos de MAVC inicial

Número de Injeções IV

A média do número total de injeções intravítreas realizadas foi de 12.3 ± 6.9 , sendo que o número mais elevado de tratamentos foi no primeiro ano de *follow-up*, com uma média de 3.7 ± 1.4 injeções e no segundo ano de 2.4 ± 1.6 injeções. Foram realizadas no total em média 1.7 ± 1 injeções por ano. Não se registaram complicações oculares ou sistémicas (**Tabela 5**).

Tempo de <i>Follow up</i> (meses)	Injeções intravítreas (média \pm DP)
12	3.7 ± 1.4 (1- 7)
24	2.4 ± 1.6 (0-6)
48	1.4 ± 1.5 (0-6)
72	1.1 ± 1.4 (0-5)

Tabela 5 – Número médio de injeções intravítreas de ranibizumab ao longo do *follow up*.

Avaliação estrutural

Houve redução significativa entre a EMC inicial ($333.6 \pm 93.7 \mu\text{m}$) e a EMC final ($264.1 \pm 90.8 \mu\text{m}$), em média $-72.1 \pm 13.6 \mu\text{m}$ ($p=0.001$). (**Gráfico 2**).

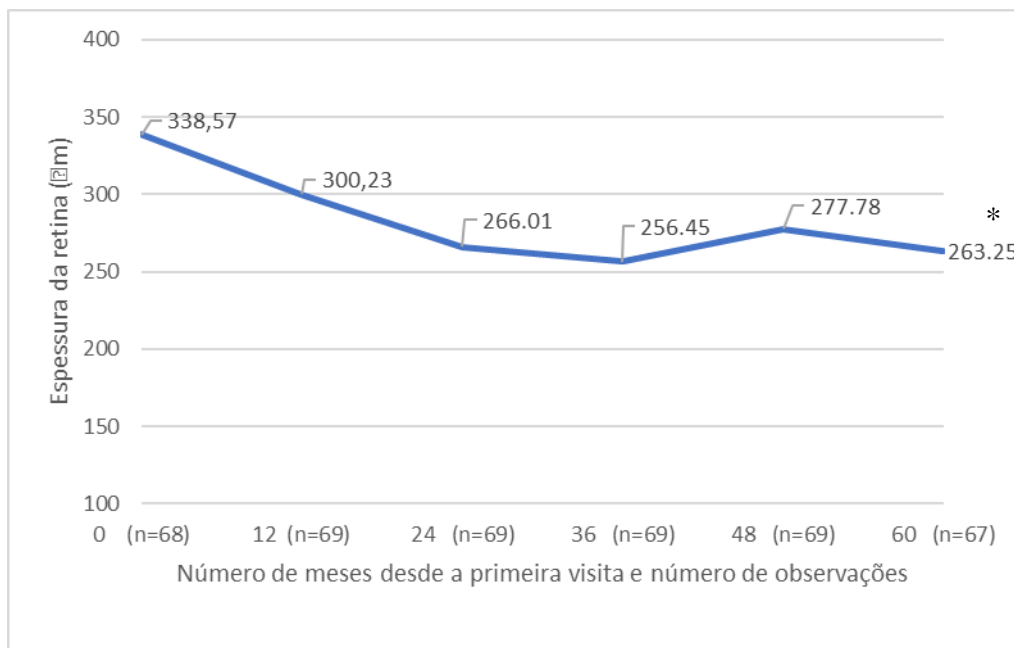


Gráfico 2 – Média das alterações da EMC em relação à inicial em cada visita.

*p=0.001

À data da última observação, 84.3% dos doentes apresentaram atrofia macular central, e 42.9% dos doentes apresentaram NVC ativa (**Tabela 6**).

Alterações estruturais	N	%
Atrofia macular central	59	84.3
Fluido subretiniano	23	32.9
Fluido intrarretiniano	22	31.4
NVC ativa	30	42.86

Tabela 6 –Alterações detetadas no OCT-SD estrutural no final do seguimento.

Relativamente aos fatores preditivos para melhores resultados funcionais a longo prazo, o maior número de injeções intravítreas e a melhor resposta da MAVC nos primeiros 6 meses de tratamento, estiveram associados a valores superiores de MAVC final (por cada 3

injecções $\beta=3.37$, $p=0.002$; por cada 5 letras, $\beta=2.79$, $p=0.014$, respetivamente). Por outro lado, quanto maior o valor inicial da MAVC, maior foi a perda de letras (por cada 5 letras, $\beta=-2.41$, $p=0.002$) (**Tabela 7**).

Variável	MAVC final			
	β	P value	[95% Conf. Interval]	
			Mínimo	Máximo
MAVC inicial (por cada 5 letras)	-2.41	0.002	-3.927	-0.895
Diferença de letras 6 meses/inicial (por cada 5 letras)	2.79	0.014	0.594	4.997
Número total de injecções (por cada 3 injecções)	3.37	0.002	1.260	5.462
EMC- diferença 6 meses/inicial (por cada 50 micras)	-2.21	0.031	-4.219	-0.212

Tabela 7 - Fatores preditores de melhoria da MAVC final

No que diz respeito à incidência de atrofia macular no final do seguimento, verificou-se que quanto maior o número de injecções intravítreas, menor a incidência de atrofia macular (por cada 5 injecções, $OR=0.66$, $p=0.039$) (**Tabela 8**).

	Atrofia macular			
	Odds Ratio	P value	[95% Conf. Interval]	
			Mínimo	Máximo
Número total de injeções	0.92	0.041	0.849	0.997
Melhoria por cada 5 injeções	0.66	0.039	0.442	0.979

Tabela 8 - Fatores preditivos de atrofia macular central da retina

VI. DISCUSSÃO

O presente estudo pretendeu avaliar a evolução estrutural e funcional de doentes com DMI exsudativa, em tratamento com ranibizumab, durante pelo menos 5 anos de seguimento. Observou-se melhoria significativa da MAVC no primeiro ano, com estabilidade no segundo ano e posterior declínio a partir do terceiro ano de tratamento. No final do seguimento, houve agravamento significativo da MAVC (-3 ± 11 letras), sendo que 29% dos doentes perderam 15 ou mais letras. No entanto, apesar do declínio da MAVC observado, 37% dos doentes apresentaram melhoria de 5 ou mais letras, traduzindo um benefício do uso de anti-VEGF's, que permitiu contrariar a evolução da doença para a cegueira neste grupo de doentes. (5)

No estudo SEVEN-UP (Seven-Year Outcomes in Ranibizumab-Treated Patients in ANCHOR MARINA and HORIZON)(10), que avaliou os resultados de doentes submetidos a injeções intra-vítreas mensais de ranibizumab aos 7 anos, observou-se uma perda média de 8,6 letras, com 33,8% dos doentes a perderem mais de 15 letras. Ao contrário do esquema de tratamento usado no estudo SEVEN UP, no nosso estudo foi seguido um esquema de tratamento em regime PRN, sem dose de carga nos 3 primeiros meses, permitindo obter resultados semelhantes, com menor consumo de recursos.

A média do número de injeções durante todo o período de *follow-up* foi de $12,3 \pm 7,0$ com uma média de 1,7 injeções/ano/doente, valor comparável ao estudo SEVEN UP (6,8) no período de 3,4 anos após término do estudo HORIZON, mas claramente inferior à maioria dos estudos até agora publicados. Um dos fatores preditivos para a menor perda de visão foi o maior número médio de injeções totais ($\beta=1,12 \pm 0,35$, $p=0,002$), como descrito em múltiplos estudos, que apontam igualmente para um número mínimo de 3 injeções para conseguir estabilizar o declínio característico da DMI exsudativa.(28)

Relativamente à avaliação de outros fatores preditivos para melhores resultados funcionais a longo prazo, a maior MAVC inicial relacionou-se com um maior impacto da

doença sobre a acuidade visual. Isto é, quanto maior for valor inicial da MAVC, maior a amplitude de perda de letras. Este resultado poderá ser explicado por um efeito de teto, resultante da perda de eficácia dos anti-VEGF's que, a partir de determinado número de injeções (variável independente), a MAVC final (variável dependente) deixa ser influenciada.

Por outro lado, os resultados obtidos após seis meses de tratamento, são consistentes com a literatura publicada. Rasmussen A. et al. demonstraram que a MAVC atingida após a dose de carga constituía um preditor altamente significativo da MAVC final, mais do que a MAVC inicial (9). Com efeito, em regime de PRN, sem dose de carga, observou-se que os doentes que apresentaram melhoria precoce da MAVC, nos primeiros 6 meses, atingiam MAVC finais superiores, em comparação com doentes com ganhos inferiores, constituindo um bom factor preditivo da MAVC final.

O desenvolvimento e progressão da atrofia macular em doentes com tratamento intravítreo com fármacos anti-VEGF's é controverso, segundo os resultados reportados em alguns estudos. Teoricamente os anti-VEGF's inibem a expressão de VEGF nas células do EPR alterando a sua integridade assim como dos coriocapilares subjacentes, condicionando atrofia macular, que ocorre após determinado número de injeções intra-vítreas realizadas. Outra teoria aponta para que a atrofia observada resulte de uma atrofia macular pré-existente, agravada pelo processo de neovascularização e inflamação. (7,15,17,18)

Este estudo, revelou que quanto maior foi o nº de injeções realizadas, menor foi a incidência de atrofia macular (por cada 5 injeções, OR=0,66, p=0,039), ao contrário do estudo SEVEN-UP, que mostrou presença de atrofia macular em 98% dos doentes após 7,3 anos de seguimento, com uma média de 1,6 injeções por ano ao longo de 3,3 anos após completar os estudos ANCHOR/MARINA e HORIZON(10). Assim, os resultados obtidos são consistentes com o estudo HARBOR, no qual a frequência de injeções no regime PRN também se associou negativamente a uma maior percentagem de atrofia macular após os 12 meses de tratamento (19).

Contudo, esta comparação de resultados deve ter em conta os diferentes desenhos de estudo, tamanho de população, as diferentes definições de atrofia macular e as técnicas imagiológicas usadas. Neste estudo, a atrofia macular foi medida pela espessura retiniana avaliada no OCT enquanto que no estudo SEVEN UP foram utilizadas também a angiografia com fluoresceína, a retinografia e a fundoscopia auto-florescentica. Por sua vez, no estudo HARBOR, foram utilizados o OCT e a angiografia.

V. CONCLUSÃO

O estudo desenvolvido neste âmbito teve como objetivo contribuir, na dimensão relativa em que se insere, para um maior conhecimento sobre a resposta ao tratamento a longo prazo da DMI exsudativa, com injeções intravítreas de ranimizumab num contexto de prática clínica.

Este estudo sugere que um maior número de injeções permite alcançar melhores resultados funcionais a longo prazo.

Por outro lado, evidenciou que um maior número de injeções está associado a menor incidência de atrofia macular no final do seguimento.

Assim, apesar do mau prognóstico da DMI exsudativa, este pode ser contrariado pelo tratamento precoce com anti-VEGF's, de acordo com o nosso estudo, em que 37% dos doentes ganharam +5 letras ao fim de pelo menos 5 anos de seguimento.

As limitações do presente estudo prendem-se com a sua natureza retrospectiva, que impede uma caracterização longitudinal e mais pormenorizada acerca da patogénese da doença, assim como com o número relativamente reduzido da amostra.

Indubitavelmente, constitui um desafio para o futuro, o traçar de novos rumos para estudar esta temática, sendo certo que existem atualmente novas formas de perceção complementar da fisiopatologia da doença designadamente, linhas de investigação que associam a DMI a alterações do tempo de adaptação ao escuro, e outras que a correlacionam com determinados níveis de alguns metabolitos (25,26).

VI. REFERÊNCIAS

1. Silva R, Berta A, Larsen M, Macfadden W, Feller C, Monés J, et al. Treat-and-Extend versus Monthly Regimen in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Results with Ranibizumab from the TREND Study. *Ophthalmology*. The Authors; 2017 Oct 15;:1–9.
2. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng C-Y, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. 2014;2(2):e106–16.
3. Cachulo M, Laíns I, Lobo C, Figueira J, Ribeiro L, Marques J, et al. Age-related macular degeneration in Portugal: Prevalence and risk factors in a coastal and an inland town. *The Coimbra Eye Study - Report 2*.
4. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2006 Oct 5;355(14):1432–44.
5. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2006 Oct 5;355(14):1419–31.
6. Dakin HA, Wordsworth S, Rogers CA, Abangma G, Raftery J, Harding SP, et al. Cost-effectiveness of ranibizumab and bevacizumab for age-related macular degeneration: 2-year findings from the IVAN randomised trial. *BMJ Open*. 2014 Jul;4(7):e005094.
7. Grunwald JE, Pistilli M, Ying G-S, Maguire MG, Daniel E, Martin DF. Growth of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*. 2015 Apr;122(4):809–16.
8. Freund KB, Korobelnik J-F, Devenyi R, Framme C, Galic J, Herbert E, et al. TREAT-AND-EXTEND REGIMENS WITH ANTI-VEGF AGENTS IN RETINAL DISEASES: A Literature Review and Consensus Recommendations. *Retina*. 2015 Aug;35(8):1489–506.
9. Rasmussen A, Bloch SB, Fuchs J, Hansen LH, Larsen M, Lacour M, et al. A 4-year longitudinal study of 555 patients treated with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013 Dec;120(12):2630–6.
10. Soraya Rofagha, Robert B. Bhisitkul, David S. Boyer, Srinivas R. Sadda, Kang Zhang, Group S-US. Seven-Year Outcomes in Ranibizumab-Treated Patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON. *Ophthalmology*. American Academy of Ophthalmology; 2017 Oct 7;:1–8.
11. Maguire MG, Martin DF, Ying G-S, Jaffe GJ, Daniel E, Grunwald JE, et al. Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2016 Aug;123(8):1751–61.
12. Jacob J, Brié H, Leys A, Levecq L, Mergaerts F, Denhaerynck K, et al. Six-year outcomes in neovascular age-related macular degeneration with ranibizumab. *Int J Ophthalmol*. International Journal of Ophthalmology Press; 2017;10(1):81–90.
13. Berg K, Roald AB, Navaratnam J, Bragadóttir R. An 8-year follow-up of anti-vascular endothelial growth factor treatment with a treat-and-extend modality for neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2017 Sep 19;123:51–7.
14. Bhisitkul RB, Mendes TS, Rofagha S, Enanoria W, Boyer DS, Sadda SR, et al. Macular Atrophy Progression and 7-Year Vision Outcomes in Subjects From the ANCHOR, MARINA, and HORIZON Studies: the SEVEN-UP Study. *lowast*. American Journal of Ophthalmology. Elsevier Inc; 9999 Jan 1;159(5):915–924.e2.

15. Grunwald JE, Daniel E, Huang J, Ying G-S, Maguire MG, Toth CA, et al. Risk of Geographic Atrophy in the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):150–61.
16. Peden MC, Suner IJ, Hammer ME, Grizzard WS. Long-term outcomes in eyes receiving fixed-interval dosing of anti-vascular endothelial growth factor agents for wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2015 Apr;122(4):803–8.
17. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*. 2013 Oct;382(9900):1258–67.
18. Munk MR, Ceklic L, Ebnetter A, Huf W, Wolf S, Zinkernagel MS. Macular atrophy in patients with long-term anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2016 Dec;94(8):e757–64.
19. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suner IJ, Li Z, et al. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013 May;120(5):1046–56.
20. Abdelfattah, N. S., Al-Sheikh, M., Pitetta, S., Mousa, A., Sadda, S. V. R., Wykoff, C. C., ... Wong, T. P. (2017). Macular Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration with Monthly versus Treat-and-Extend Ranibizumab: Findings from the TREX-AMD Trial. *Ophthalmology*, 124(2), 215–223.
21. Enseleit, F., Michels, S., Sudano, I., Stahel, M., Zweifel, S., Schlager, O., ... Ruschitzka, F. (2017). SAVE-AMD: Safety of VEGF Inhibitors in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica*.
22. Rufai, S., Almuhtaseb, H., Paul, R., Stuart, B., Kendrick, T., Lee, H., & Lotery, A. (2017). A systematic review to assess the “treat-and- extend” dosing regimen for neovascular age- related macular degeneration using ranibizumab. Nature Publishing Group.
23. Yamashiro, K., Mori, K., Honda, S., Kano, M., Yanagi, Y., Obana, A., ... Yoshimura, N. (2017). A prospective multicenter study on genome wide associations to ranibizumab treatment outcome for age-related macular degeneration /692/699/3161/1626 /692/699/3161/3175 article. *Scientific Reports*, 7(1), 1–8.
24. Gallego-Pinazo, R., Dolz-Marco, R. & Díaz-Llopis, M. Hacia la nueva clasificación de la degeneración macular asociada a la edad basada en la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral Towards the new spectral-domain optical coherence tomography based classification of age-related macular degenerat. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol*. 87, 247–252 (2012).
25. Laíns, I. et al. Structural Changes Associated with Delayed Dark Adaptation in Age-Related Macular Degeneration. 1–13 (2017). doi:10.1016/j.ophtha.2017.03.061
26. Laíns, I. et al. Human Plasma Metabolomics Study across All Stages of Age-Related Macular Degeneration Identifies Potential Lipid Biomarkers. 1–10 (2017). doi:10.1016/j.ophtha.2017.08.008
27. Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, Sadda SR; Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013 Apr;120(4):844-51. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.10.036. Epub 2013 Jan 16. PubMed PMID: 23332590.
28. Patel, A. V., Barb, S. M., & Young, L. H. (2015). Finding the Optimal Treatment Plan for Exudative AMD. *International Ophthalmology Clinics*, 55(4), 103–112

AGRADECIMENTOS

É com sincera gratidão que deixo um especial reconhecimento:

Ao Professor Doutor Rufino Silva por, numa primeira fase, ter tido a amabilidade para aceitar a tutoria da elaboração da minha tese de final de curso, e durante o decurso da mesma, pela orientação, a disponibilidade e o sábio acompanhamento dos trabalhos.

À Dr^a Amélia Martins, pela permanente diligência para suprir a minhas dúvidas, pela amizade e compreensão, pela disponibilidade para me apoiar com os seus conhecimentos da especialidade médica e pelo tempo que despendeu ao longo de todo o trabalho.

Ao Dr. João Bernardes, pelo apoio que me proporcionou na obtenção de elementos essenciais para concretização do trabalho e na fundamentação inicial dos elementos da tese.

À Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e aos seus professores por todos os conhecimentos transmitidos e aprendizagens proporcionadas.

Aos meus pais, verdadeiros exemplos de vida, aos meus irmãos, por todo o amor, por sempre terem estado do meu lado e com os quais sei que posso contar.

À minha namorada e aos meus amigos, que comigo partilharam o curso, por todo o apoio e compreensão.

A Coimbra, e tudo que ela encerra e inicia.

A todos, muito obrigado,

Pedro Gonçalo Magno Serrano.