



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

SAMUEL DE OLIVEIRA FERREIRA TAVARES

**Papel dos anti-VEGF na atrofia macular: consequência do  
tratamento ou progressão natural da Degenerescência  
Macular da Idade?**

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE OFTALMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA MARIA DA LUZ BEJA CACHULO DAMASCENO

PROFESSOR DOUTOR RUFINO MARTINS DA SILVA

Fevereiro, 2021

**Papel dos anti-VEGF na atrofia macular: consequência do tratamento ou progressão natural da Degenerescência Macular da Idade?**

Samuel de Oliveira Ferreira Tavares<sup>1</sup>

Maria da Luz Beja Cachulo Damasceno<sup>1,2</sup>

Rufino Martins da Silva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>2</sup> Serviço de Oftalmologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Endereço eletrónico: [samueltav97@gmail.com](mailto:samueltav97@gmail.com)

Coimbra, Fevereiro 2021

## Sumário

Lista de abreviaturas.....	4
Resumo.....	5
Abstract.....	6
Palavras-chave .....	7
Keywords .....	7
Introdução.....	8
Métodos.....	9
Classificação da doença e considerações semânticas .....	10
Breves noções fisiopatológicas .....	14
Da fisiologia normal à promoção de doença.....	14
Estádios tardios da doença: atrofia geográfica e DMI neovascular .....	18
Modalidades terapêuticas .....	21
DMI atrófica .....	21
DMI neovascular e tratamento anti-VEGF.....	22
Anti-VEGF e atrofia macular .....	23
Estudo SEVEN-UP.....	23
Primeiras discussões .....	23
Estudos prospetivos.....	24
Avanços recentes .....	27
Discussão e conclusão.....	31
Agradecimentos .....	38
Referências bibliográficas .....	40

## Lista de abreviaturas

DMI – Degenerescência macular da idade

Anti-VEGF – Anti- fator de crescimento vascular endotelial

MRI – Maculopatia relacionada com a idade

FFO – Fotografia do fundo ocular

AV – Acuidade visual

EPR – Epitélio pigmentado da retina

NVM – Neovascularização macular

AG – Atrofia geográfica

AFF – Autofluorescência do fundo ocular

NIR – *Near-infrared reflectance*

OCT – *Optical coherence tomography*

AF – Angiografia fluoresceínica

CAM – *Classification of Atrophy Meeting*

CONAN – *Consensus on Neovascular AMD Nomenclature*

MAC – Complexo de ataque à membrana

VEGF – Fator de crescimento vascular endotelial

FDA – *Food and Drug Administration*

EMA – *European Medicines Agency*

PRN – *Pro re nata*

T&E – *Treat-and-extend*

## Resumo

Desde a introdução dos anti-VEGF como abordagem terapêutica para a DMI neovascular que estes se têm mantido como único tratamento manifestamente eficaz no combate à progressão da doença. A possibilidade de um maior desenvolvimento de atrofia macular nos olhos dos doentes tratados, porém, tem vindo a ser levantada.

Atualmente, é ainda difícil estabelecer com segurança se a atrofia macular verificada neste contexto se deve, efetivamente, aos fármacos anti-VEGF, se, por outro lado, traduz somente a progressão natural da DMI atrófica.

Com a elaboração deste trabalho, pretendeu-se avaliar os resultados dos principais estudos publicados sobre a temática e perceber a validade das principais hipóteses explicativas para a associação encontrada. Elaborou-se, para tal, uma pesquisa na base de dados online PubMed, selecionando-se os estudos de maior relevância. Posteriormente, procedeu-se a uma análise comparativa dos mesmos.

A obtenção de uma resposta inequívoca não foi conseguida. Perceberam-se as limitações ao confronto dos diferentes estudos e exploraram-se os fatores envolvidos em potenciais conclusões discrepantes. Contudo, tornou-se claro que a evidência mais atual atesta a segurança dos fármacos anti-VEGF. A sua utilização é fortemente encorajada no contexto da DMI neovascular, e os potenciais riscos envolvidos são largamente suplantados pelos seus benefícios.

## **Abstract**

Since the introduction of anti-VEGF drugs as a therapeutical approach for neovascular AMD that this has remained the only clearly effective treatment to fight the progression of the disease. The possibility of a larger development of macular atrophy in the eyes of treated patients, however, has been raised in recent years.

Nowadays, it is still difficult to assess clearly if the identified macular atrophy in this context is due, truly, to anti-VEGF drugs, or, on the other hand, if it merely reflects the natural progression of atrophic AMD.

With the elaboration of this paper, it was intended for one to evaluate the results of the leading studies published on the subject, and to apprehend the validity of the main hypothesis that try to explain the verified association. To do that, a research using the online database PubMed was made, being selected the studies with the higher relevance. Subsequently, one proceeded to a comparative analysis of said studies.

It was not possible to obtain an unequivocal answer on the proposed topic. The limitations in contrasting the different studies were ascertained, and the various factors involved in potentially discrepant conclusions were explored. Nonetheless, it has been made clear that the most recent scientific evidence attests the safety of anti-VEGF drugs. Its use is strongly encouraged in the context of neovascular AMD, and any potentially existing risk is largely outweighed by its unmistakable benefits.

## **Palavras-chave**

Degenerescência macular da idade; atrofia macular; anti-VEGF; atrofia geográfica

## **Keywords**

Age-related macular degeneration; macular atrophy; anti-VEGF; geographic atrophy

## Introdução

A degenerescência macular da idade (DMI) é a principal causa de cegueira nos países desenvolvidos e a terceira em todo o mundo.<sup>1</sup> Com o aumento da esperança média de vida, projeta-se que a sua incidência só tenha tendência a aumentar.<sup>2</sup>

Atualmente, o único tratamento aprovado para a DMI e que comprovadamente diminui a progressão da doença neovascular consiste na injeção intra-vítrea de fármacos anti-fator de crescimento vascular endotelial (anti-VEGF).<sup>3</sup> Esta abordagem, contudo, tem levantado algumas questões de segurança, nomeadamente com a possibilidade de poder estar implicada num maior desenvolvimento de atrofia macular nos olhos dos doentes tratados. De facto, alguns estudos importantes têm vindo a alertar para esta possível associação.<sup>4-6</sup> No entanto, é ainda difícil estabelecer uma robusta relação de causalidade e asseverar o verdadeiro papel que o tratamento anti-VEGF desempenha neste domínio. Por um lado, poder-se-á apresentar como real causador da atrofia verificada, mas também poderá ser o caso que apenas contribua para potenciar a deterioração de lesões pré-existentes. Ao mesmo tempo, uma outra hipótese prende-se com o facto de as lesões de atrofia poderem representar o normal curso da DMI, e o tratamento anti-VEGF nada ter que ver com o seu desenvolvimento.<sup>7</sup>

Assim, com a elaboração deste trabalho, pretende-se rever o conteúdo mais relevante publicado sobre a temática e tentar perceber a verdadeira natureza e origem da atrofia macular verificada neste contexto. Pretende-se compreender o racional subjacente às principais hipóteses para a associação verificada, e tentar perceber qual delas se revela mais válida e plausível para o efeito. No final, tentar-se-á contrapor os resultados encontrados com o real benefício do tratamento anti-VEGF neste grupo de doentes.

De forma a tornar todo o processo de análise o mais claro e compreensível possível, dar-se-á início ao desenvolvimento do trabalho com uma pequena nota de clarificação semântica e exploração dos principais sistemas classificativos da DMI. A construção de um pequeno capítulo sobre os principais aspetos da fisiopatologia da doença servirá o mesmo propósito.

## **Métodos**

Na recolha de literatura para a elaboração do presente trabalho, precedeu-se a uma pesquisa na base de dados online PubMed com várias combinações das palavras-chave «age-related macular degeneration», «macular atrophy», «anti-VEGF» e «geographic atrophy». Foram considerados estudos publicados entre 2015 e fevereiro de 2021, em inglês, e selecionados aqueles que melhor se adequavam ao objetivo do estudo em questão. Os estudos incluídos foram eleitos com base no seu nível de evidência e grau de impacto das revistas indexantes.

Estudos adicionais foram incluídos com base numa estratégia de referência cruzada. Sempre que se viu necessário, nomeadamente para construção dos capítulos introdutórios, procedeu-se, pontualmente, a pesquisas mais dirigidas. Da mesma forma, em alturas que se verificou particularmente relevante, nomeadamente para enquadramento histórico, estudos mais antigos foram, também, incluídos.

## Classificação da doença e considerações semânticas

A ausência de concordância na terminologia associada à DMI tem vindo a ser uma constante ao longo do tempo. Já em 1995, Bird *et al.* davam conta da grande quantidade de estudos existentes que, embora se debruçassem na altura sobre uma doença já descrita há mais de 100 anos, tinham por base diferentes estratégias diagnósticas que variavam, inclusive, na própria definição da doença.<sup>8</sup> Assim, surgia a necessidade de estabelecer um sistema de classificação mais padronizado e reprodutível.

Neste contexto, em 1995 é elaborada a classificação internacional para a MRI e DMI<sup>8</sup>, em que ainda se admitia a dupla terminologia para a doença consoante o seu estágio evolutivo, mais tarde abandonada.<sup>9</sup> Este sistema classificativo, resultante de adaptações ao sistema de Wisconsin<sup>10</sup>, baseava-se em características morfológicas documentadas através de fotografias do fundo ocular (FFO), retirando primazia à avaliação da acuidade visual (AV), mais presente até então.

Com o advento do *Age-Related Eye Disease Study* (AREDS), surge um novo sistema classificativo para a DMI. Tratava-se de um estudo multicêntrico, de caráter prospetivo e intervencional, que pretendia, entre outras coisas, avaliar o curso clínico da doença, bem como estudar o prognóstico e fatores de risco associados à mesma. Para o efeito, foi, então, desenvolvido um sistema classificativo adaptado aos seus objetivos. Porém, dada a sua relativa complexidade, sobressaía a necessidade de se desenvolver um sistema mais simples e adequado à prática clínica.<sup>11</sup>

Surge, assim, com a iniciativa Beckman<sup>9</sup>, um sistema de classificação clínico. Este é tido, atualmente, como um dos preferenciais e genericamente usados para a classificação da doença. (**Tabela 1**)

**Tabela 1**

<b>Classificação da DMI</b>	<b>Definição</b>
Ausência de alterações relacionadas com a idade	Sem evidência de <i>drusen</i> e Sem alterações do EPR*
Alterações normais da idade	Pequenos <i>drusen</i> ( $\leq 63 \mu\text{m}$ ), apenas, e Sem alterações do EPR
DMI precoce	<i>Drusen</i> médios ( $>63 \mu\text{m}$ e $\leq 125 \mu\text{m}$ ) e Sem alterações do EPR
DMI intermédia	<i>Drusen</i> grandes ( $>125 \mu\text{m}$ ) e/ou Qualquer alterações do EPR
DMI tardia	DMI neovascular e/ou Áreas de atrofia geográfica

\*Qualquer alteração de hiper ou hipopigmentação associada a *drusen* médios ou grandes mas sem associação a outras doenças conhecidas.

Tabela 1: Sistema de classificação clínica da DMI. Adaptado de Ferris *et al.*, 2013.

Como se percebe pela análise de Tabela 1, a fase tardia da DMI (ou avançada, como aparece em alguma literatura<sup>12,13</sup>), pode, então, desdobrar-se em dois tipos que dividem classicamente este estágio final da doença: seca ou atrófica, quando há presença de atrofia geográfica, e húmida ou neovascular, quando surgem manifestações diretas ou indiretas de neovascularização macular (NVM).<sup>8,9</sup> No entanto, embora esta divisão seja útil, é importante ter em conta que o termo «atrofia macular» é, habitualmente, aplicado a todas as formas de atrofia que surgem com o decorrer da doença.<sup>14</sup> Assim, esta pode estar presente em olhos sem evidência de NVM, no caso da DMI atrófica (atrofia geográfica), mas também surgir no contexto da DMI neovascular. O termo atrofia geográfica (AG) reserva-se, ainda, para áreas de atrofia macular que ocorrem concomitantemente com lesões prévias ou ativas de NVM, mas em que os achados atróficos e exsudativos se encontram afastados, ainda que no mesmo olho.<sup>13,15</sup>

A AG é definida pela presença de áreas bem demarcadas de hipopigmentação do EPR, de conformação redonda ou oval, em que se torna possível a visualização dos vasos coróides subjacentes.<sup>12,16</sup> Corresponde a lesões atróficas progressivas do EPR, fotorreceptores e coriocapilar<sup>16</sup>, e parece ter sido Gass, em 1970, que introduziu inicialmente o termo quando descreveu «áreas geográficas de atrofia».<sup>14,15,17</sup> À altura, e durante muito tempo, a FFO era considerada o padrão para o estudo das formas tardias de DMI, pelo que a definição de AG, desenvolvida ao longo do tempo e que ainda influi nos dias de hoje, decorre da observação destas imagens.<sup>12-14</sup> Atualmente, no entanto, o estudo da DMI atrófica inclui uma série de exames complementares de imagem. Estes passam, não só, pela FFO, mas também pela autofluorescência do fundo ocular (AFF), *near-infrared reflectance* (NIR), tomografia de coerência ótica (OCT) e, ainda, angiografia fluoresceínica (AF), quando

necessário excluir neovascularização.<sup>13</sup> Assim, a definição de AG tem vindo a progredir e a moldar-se às várias ferramentas imagiológicas à medida que estas se vão desenvolvendo, já que estas permitem detetar e delinear de uma forma mais precisa as áreas de atrofia, obtendo-se uma imagem muitas vezes diferente da inicialmente observada com a FFO, para além de mais informativa. Por exemplo, através da AFF é possível demarcar de uma forma mais precisa os limites das lesões de AG, de uma forma inacessível à FFO.<sup>13,15,17</sup> Por isso, os sistemas de classificação da DMI, bem como a terminologia que lhe está associada, têm tendência a acompanhar o desenvolvimento de novas técnicas imagiológicas à medida que estas se vão implementando de forma mais ampla, tanto no decurso da prática clínica como no âmbito do trabalho investigacional.

Um exemplo recente é o do consenso para a definição de atrofia com base em imagens de OCT.<sup>15</sup> O OCT, permitindo uma avaliação estrutural da retina, coloca em evidência todas as suas camadas, incluindo o EPR, e possibilita, desta forma, perceber até que ponto estas se encontram afetadas, interrompidas ou ausentes. Assim, o grupo CAM (*Classification of Atrophy Meeting*), propondo um sistema classificativo baseado neste exame, redefiniu uma vez mais a gradação da doença para que esta se pudesse adaptar a esta nova metodologia de imagem, moldando, ao mesmo tempo, o conceito de atrofia macular à luz da informação mais detalhada que este exame fornece. **(Tabela 2)**

**Tabela 2**

<b>Terminologia</b>	<b>Abreviação</b>
Atrofia completa do EPR e retina externa	cRORA
Atrofia incompleta do EPR e retina externa	iRORA
Atrofia completa da retina externa	cORA
Atrofia incompleta da retina externa	iORA

Tabela 2: Sistema classificativo da DMI proposto pelo grupo CAM com base em achados do OCT. De notar que estes termos podem ser aplicados para descrever atrofia tanto na presença como na ausência de neovascularização macular. Adaptado de Sadda et al., 2018.

É interessante notar a forma como esta nova classificação, apesar de firmada em achados imagiológicos concretos que repercutem diferentes graus de atrofia retiniana, mantém, ainda, alguma preocupação em preservar e incorporar terminologia e achados clínicos associados à DMI. Por exemplo, os *pseudodrusen* – acumulações drusenoides localizadas no espaço sub-retiniano (ao contrário dos *drusen*, que se depositam por baixo do EPR) – já tinham vindo a ser associados a atrofia das camadas externas da retina sem um necessário acometimento do EPR, situação que pode agora ser abarcada nesta nova classificação (iORA).<sup>15,18</sup> Da mesma forma, não se perde a terminologia de AG, que fica envolvida no estágio de cRORA (um termo mais lato, que inclui ambas as formas exsudativa e seca de atrofia macular).<sup>15</sup>

Muitas vezes, a introdução de novas metodologias diagnósticas na DMI incorre no risco de gerar uma visão demasiado cristalizada da doença aos olhos dos dados fornecidos por uma técnica específica, fazendo com que se criem várias terminologias independentes consoante a técnica de imagem escolhida. Este problema foi levantado pelo consenso CONAN (*Consensus on Neovascular AMD Nomenclature*)<sup>2</sup>, que, em 2020, propôs uma tentativa de padronização da terminologia da doença de forma a facilitar a partilha de informação recolhida através de diferentes modalidades diagnósticas. De facto, é importante ter em conta que a doença é uma só, e que o facto de a podermos abordar através de diferentes pontos de vista não deve interferir na nossa capacidade de a compreender como um todo. Assim, o crescente número de técnicas de imagem deve contribuir para aprofundar a informação que temos acerca da mesma, sem, contudo, comprometer a clareza semântica construída até então. O seu uso deve ser feito de forma metódica e articulada, respeitando sempre que possível a terminologia clínica mais difundida e contribuindo, sobretudo, para a tornar mais clara e compreensiva, lançando nova luz sobre conceitos antigos.

## Breves noções fisiopatológicas

O envelhecimento é um processo complexo que envolve a acumulação gradual de dano tecidual e que acaba, invariavelmente, por conduzir à deterioração funcional dos vários sistemas orgânicos. É um mecanismo que parece advir como “tributo” de uma maior atenção prestada às necessidades mais imediatas do nosso organismo, “tributo” esse que nos é cobrado mais tarde. De facto, os nossos antepassados experimentavam ameaças mais diretas e prementes, nomeadamente infecciosas, algo que, ao longo do tempo, contribuiu para favorecer um estado basal pró-inflamatório no nosso organismo. No entanto, apesar de este *shift* se demonstrar benéfico no combate a infeções externas, é algo que acarreta, ao longo do tempo, toda uma série de consequências. Estas adquirem, nos dias de hoje, uma elevada preponderância, já que a melhoria dos cuidados de saúde e o aumento da esperança média de vida as colocam cada vez mais em evidência. Como exemplos, temos a aterosclerose e alguns quadros de demência, doenças classicamente associadas ao envelhecimento e de base inflamatória.<sup>19</sup> A DMI, como vamos ver de seguida, parece seguir uma lógica semelhante.

### Da fisiologia normal à promoção de doença

Os estádios precoces e intermédios da DMI caracterizam-se, como já referido, pela presença de *drusen* – depósitos extracelulares compostos por agregados de lípidos, lipoproteínas e outros detritos celulares – e por alterações do EPR, que se acredita corresponderem a células do EPR em processo de degenerescência.<sup>16,20</sup> Os *drusen* adquirem a aparência clínica de pontos amarelados localizados no polo posterior da retina.<sup>16</sup> Histologicamente, acumulam-se na membrana de Bruch, entre a sua camada colagenosa interna e a membrana basal do EPR.<sup>21</sup> A sua fisiopatologia é multifatorial, mas crê-se que o stress oxidativo seja um dos principais fatores envolvidos. De facto, a retina é metabolicamente muito ativa, nomeadamente a nível do EPR e fotorreceptores, o que faz com que a mácula, em particular, tenha uma demanda muito grande por oxigénio.<sup>16,22</sup> Desta forma, o fluxo sanguíneo alocado à mácula é um dos maiores em todo o organismo, pelo que a produção local de espécies reativas de oxigénio é elevada.<sup>22</sup> Isto, juntamente com outros fatores intrínsecos (como a foto-oxidação) e extrínsecos (como o tabagismo), faz com que o dano causado por estes stressores se vá acumulando ao longo da vida, resultando na aparência de depósitos intracelulares (lipofuscina) e extracelulares (*drusen*).<sup>16</sup>

É fácil, portanto, de se perceber que o principal fator de risco para a DMI seja a idade avançada.<sup>20,23</sup> Para além da raça e herança genética, outros fatores de risco incluem a

obesidade e a dieta, particularmente quando pobre em compostos antioxidantes e rica em gorduras, e o tabagismo, já referido, que é o fator de risco modificável conhecido mais fortemente associado às formas tardias da doença.<sup>19-22,24</sup> Estes dados são suportados pelos achados dos estudos Age-Related Eye Disease Study (AREDS)<sup>25</sup> e Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2)<sup>26</sup>, que verificaram que a suplementação nutricional com doses elevadas de certos compostos antioxidantes podia reduzir em 25% a taxa de progressão aos 5 anos de DMI intermédia para a forma avançada (mais concretamente neovascular, já que este efeito benéfico não se verificou para a AG).

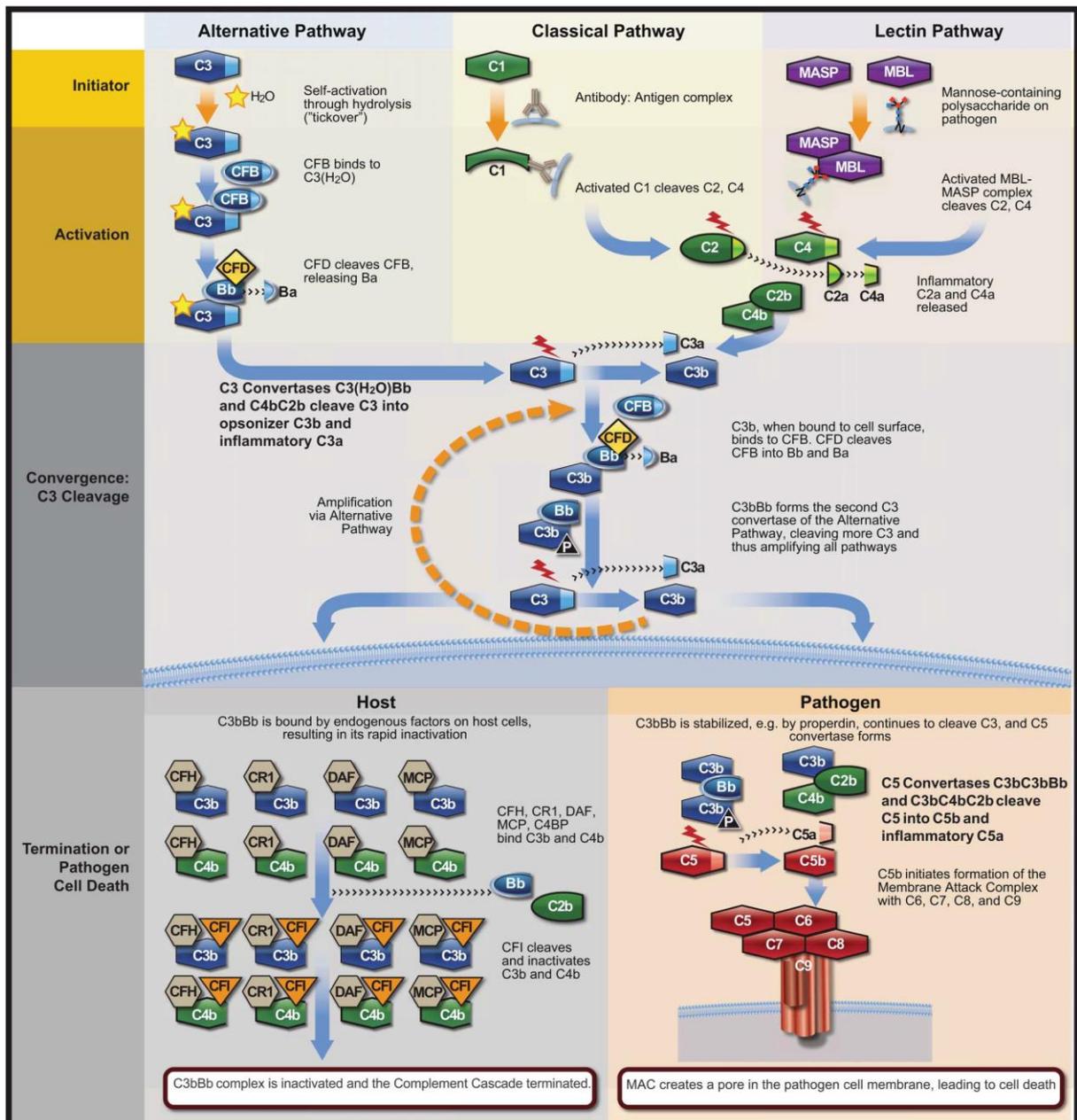
Outro ramo importante da base fisiopatológica da DMI é a genética. Inúmeras variantes têm sido associadas ao aumento do risco de desenvolver a doença, sendo que muitas destas alterações acabam, depois, por motivar a construção de hipóteses para a progressão fisiopatológica da mesma.<sup>20,22</sup> Uma das áreas que tem levantado maior interesse é a nível do complemento. De facto, vários polimorfismos relacionados com a sua atividade têm sido associados a um maior risco de desenvolver a doença.<sup>16</sup> Sabe-se que até cerca de metade dos casos de DMI se podem associar a polimorfismos do gene CFH, um importante regulador da atividade do complemento, e que o polimorfismo mais frequentemente encontrado é o Y402H.<sup>24</sup> Como é possível depreender da análise da figura 1, o CFH exerce uma atividade inibitória através da ligação ao componente C3b do complemento, contribuindo para terminar a cascata de ativação. A variante Y402H, por sua vez, reduz esta interação entre os dois componentes, permitindo, mesmo, amplificar esta via.<sup>16</sup> Assim, não é de estranhar que o papel do complemento esteja na base das principais hipóteses propostas.

O sistema do complemento é um braço importante da imunidade inata, responsável pelos processos de inflamação, opsonização, fagocitose e morte celular através da formação de complexos de ataque à membrana (MAC). Existem três vias responsáveis pela sua ativação: a via clássica, mediada por imunoglobulinas; a via da lectina, que envolve o reconhecimento de resíduos polissacáridos na superfície de microorganismos; e a via alternativa, que apesar do nome é a mais antiga do ponto de vista evolutivo. Esta última decorre de uma ativação espontânea da cascata do complemento através da hidrólise do componente C3 (*tickover*). Independentemente da via ativada, a cadeia de eventos conflui, no final, num processo comum, com clivagem do C3 em C3a e C3b. Posteriormente, os eventos dependem da célula visada: nas células do hospedeiro, inúmeros fatores endógenos contribuem para a sua rápida inativação (incluindo CFH), enquanto que à superfície dos microorganismos a cascata continua e termina com a promoção dos processos inflamatórios e a formação dos MAC.<sup>16</sup> **(Figura 1)**

Esta contínua ativação da via alternativa do complemento é talvez um bom exemplo da propensão pró-inflamatória do nosso organismo. Por causa disso, esta via requer um apertado e constante controlo a todo o momento. Porém, esse controlo pode ser comprometido de diversas maneiras: quer por aumento dos fatores do complemento ou ativadores específicos da via alternativa, quer por diminuição da atividade dos seus fatores inibitórios. Assim, inevitavelmente, uma pequena mas constante quantidade de MAC vai sendo formada e removida, a todo o momento, da superfície das nossas células.<sup>24</sup> A nível ocular, os MAC distribuem-se essencialmente pela coriocalilar.<sup>21</sup> Este tecido é particularmente sensível à sua deposição, sendo que a quantidade de MAC aí detetados aumenta significativamente com o avanço da idade, algo que parece ser único e não ocorrer em outras partes do nosso organismo.<sup>21,24</sup> Esta acumulação é maior em olhos de doentes com DMI, comparativamente a olhos controlo. Para além disso, olhos de doentes com genótipos CFH de alto risco acumulam significativamente mais MAC que doentes com genótipos de risco inferior.<sup>21</sup> Isto parece sugerir que na DMI haja um desequilíbrio nos fatores de controlo da via do complemento, mais concretamente na via alternativa, pois é a mais dependente desta regulação. De facto, vários fatores relacionados com a fisiopatologia da doença ajudam a corroborar esta hipótese. O stress oxidativo, por exemplo, é pró-inflamatório, sendo de supor que possa aumentar a atividade do complemento e, desta forma, promover a doença.<sup>16,22,24</sup> Ao mesmo tempo, os polimorfismos genéticos identificados ao nível da regulação do complemento ajudam, novamente, a suportar este modelo.<sup>16,19</sup>

A acumulação de MAC a nível da coriocalilar poderá levar à perda de capilares na região, algo que se verifica no decorrer da doença.<sup>21</sup> A perda de capilares parece preceder a degeneração retiniana na DMI, pelo que se pode pensar ser uma das causas para o mesmo.<sup>24</sup> Assim, esta perda poderá acarretar diversas consequências a nível do EPR e retina externa, nomeadamente hipóxia, termorregulação dificultada, dificuldade na clearance dos detritos da membrana de Bruch (favorecendo a deposição de *drusen*), e tudo isto contribuir para as alterações degenerativas verificadas, manutenção da inflamação e progressão da doença.<sup>20,21</sup>

O processo inflamatório, então, ocupa um papel primordial na fisiopatologia da DMI. A sua relevância pode ser atestada quer pela preponderância genética da doença, com destaque para reguladores do complemento, quer pela importância dada ao stress oxidativo, que é pró-inflamatório. No entanto, a própria atividade das células inflamatórias é geradora de espécies reativas de oxigénio, também elas potencialmente lesivas para as células e capazes de produzir dano passível de ser reconhecido como sinal de perigo pelo sistema imunitário.<sup>22</sup> Desta forma, gera-se um ciclo vicioso perpetuador da inflamação e da própria doença.



**Figura 1:** Sistematização do papel do complemento em situações fisiológicas normais. Independentemente da via tomada, a cascata conflui na clivagem de C3 em C3a (quimiotático – induz inflamação) e C3b (opsonização). Depois, inúmeros fatores endógenos impedem que a cascata progrida à superfície das células do hospedeiro, nomeadamente o CFH. Nas células patogénicas, ocorre o passo adicional de clivagem do C5, essencial para que depois se forme o complexo MAC, uma estrutura que leva à formação de poros à superfície das células, resultando na sua lise. Adaptado de Boyer *et al.*, 2017.

## **Estádios tardios da doença: atrofia geográfica e DMI neovascular**

Os estádios tardios da doença, tal como referido, podem dividir-se em dois grandes grupos: atrofia geográfica e DMI neovascular. Ambas as formas, ao contrário dos estádios iniciais, são frequentemente sintomáticas, manifestando-se sob a forma de redução da sensibilidade ao contraste, escotomas centrais ou paracentrais, relativos ou absolutos, ou distorções da imagem (metamorfopsias), como exemplos.<sup>20</sup>

A forma neovascular é encontrada em cerca de 10% dos olhos com DMI, sendo que, se não tratada, pode conduzir a uma deterioração visual devastadora.<sup>21</sup> Esta define-se pela presença de NVM, que pode ser dividida em 3 tipologias distintas: tipo 1, quando há migração de capilares a partir da coroide mas estes permanecem no espaço sub-EPR; tipo 2, quando estes capilares atravessam a membrana de Bruch e o EPR para proliferarem no espaço sub-retiniano; e tipo 3, quando a neovascularização é originada a partir da circulação retiniana (proliferação angiomasiosa da retina).<sup>2,20</sup> Por causa deste terceiro tipo, o termo «neovascularização coroideia» deve ser preterido em favor do termo «neovascularização macular», por ser mais lato. Clinicamente, a NVM pode ser visível diretamente ou manifestar-se sob a forma de exsudatos, líquido intra-retiniano, líquido sub-retiniano e/ou hemorragia. Pode, ainda, evoluir para cicatriz disciforme e manifestar-se como descolamentos da retina.<sup>20,21</sup>

A AG tem uma menor incidência comparativamente à DMI neovascular em doentes mais novos, mas é cerca de 4 vezes mais frequente que esta nos doentes com mais de 85 anos de idade.<sup>21</sup> A lesão é muitas vezes multifocal e bilateral.<sup>16</sup> Estes fatores, juntamente com outros, entre os quais o maior tamanho da lesão, têm impacto significativo a nível prognóstico do crescimento da mesma, acelerando o processo.<sup>12</sup> Inicialmente, há uma tendência à preservação da fóvea – a área mais central da mácula e que é dominada por cones – que atribui à AG a sua característica forma “em ferradura”, circundando a fóvea. De facto, os bastonetes, que ultrapassam largamente o número de cones na parafóvea (área da macula circundante da fóvea) parecem ser mais sensíveis às alterações degenerativas na DMI, sendo que habitualmente perecem antes dos cones e EPR.<sup>16,22</sup> Assim, inicialmente, as lesões de AG resultam em défices visuais mais marcados em ambientes de baixa luminosidade, sendo que os doentes com DMI que reportam melhor funcionalidade em condições de fraca luminosidade estão menos predispostos a desenvolver AG. Nas fases finais desta forma da doença, a sua progressão para a fóvea conduz ao aparecimento de escotomas centrais, que culminam, muitas vezes, em cegueira legal, por perda da visão central.<sup>16</sup>

É tentador fazer-se uma divisão demasiadamente estanque entre as formas atrófica e exsudativa de DMI. Por vezes, encontram-se referências ao facto de haver atrofia de células

do EPR, coriocalilar e fotorreceptores na AG, enquanto que na DMI neovascular existe perda de coriocalilares induzindo hipóxia, como estímulo para a NVM.<sup>20</sup> No entanto, uma abordagem mais holística parece ser mais acertada, até porque a perda de coriocalilares se verifica tanto na DMI atrófica como na exsudativa.<sup>21,24</sup> Esta perda de capilares surge fundamentalmente como consequência da deposição de MAC na região, resultante do aumento da atividade inflamatória. Ao mesmo tempo, a perda de capilares, prejudicando a fisiologia normal da retina, pode, à semelhança do stress oxidativo, surgir tanto como causa como consequência do processo inflamatório.<sup>24</sup> A inflamação gerada, posteriormente, será diretamente lesiva para as células e promoverá a perpetuação das alterações degenerativas, algo que é, de facto, mais patente na AG. Mas, simultaneamente, o processo inflamatório revelar-se-á fundamental no aumento da expressão de fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e na diminuição da integridade da barreira do EPR, algo que é crucial na fisiopatologia da DMI neovascular.<sup>20,24</sup> Para além disso, e como anteriormente referido, as lesões atróficas podem estar presentes quer na forma puramente atrófica como na forma exsudativa, pelo que a linha que as separa poderá não ser tão marcada.

Posto isto, é importante, novamente, ter em conta o problema da semântica associada à DMI e reiterar a necessidade de não se ofuscar pela divisão clínica entre AG e DMI neovascular, já que esta não traduz, necessariamente, uma real e fundamental separação entre duas entidades independentes. Ao invés, parece haver indícios de uma base fisiopatológica comum entre as duas formas de apresentação da doença, algo que se depreende da discussão já feita sobre o papel que o stress oxidativo, perda de capilares e inflamação desempenham na DMI como um todo. Da mesma forma, o facto de lesões de atrofia poderem aparecer em olhos previamente afetados pela forma exsudativa, e vice-versa, é outro ponto que corrobora a hipótese de um modelo holístico para a DMI.<sup>24</sup> Porém, este modelo integrado deixa algumas perguntas por responder, como é o caso das relativas aos fatores que poderão estar na base da progressão da doença num sentido ou no outro. A resposta a questões deste género, desta forma, poderá contribuir para elucidar quanto às causas da intercorrência de uma forma na outra, ou eventual coexistência de vias adicionais para a fisiopatologia da doença.

De facto, a existência de mecanismos adicionais que condicionem a evolução da doença mais num sentido ou no outro parece bastante plausível. Por exemplo, o inflamassoma, um outro braço do sistema imunitário potencialmente implicado na fisiopatologia da DMI, tem vindo a ganhar relevo como promotor da forma atrófica de DMI, enquanto que o seu papel na forma exsudativa é mais controverso.<sup>16,20</sup> Da mesma forma, e

tal como já referido, os achados dos estudos AREDS e AREDS2, ao mostrarem benéfica a suplementação nutricional antioxidante apenas nos casos de DMI neovascular, inviabilizam qualquer tentativa de explicação homogénea e linear para ambas as formas da doença. Assim, estudos adicionais poderão tornar possível a construção de um modelo mais real e representativo para a DMI.

## Modalidades terapêuticas

### DMI atrófica

Atualmente, a única modalidade terapêutica aprovada para a DMI e que comprovadamente diminui a progressão da doença consiste na injeção intra-vítrea de fármacos anti-VEGF.<sup>3</sup> Esta abordagem, contudo, mostra-se apenas benéfica para a forma neovascular de DMI. No caso da AG, até à data, nenhum tratamento se demonstrou capaz de parar ou diminuir a taxa de progressão da doença.<sup>27</sup> Alguns fármacos foram propostos para estudo com base na importância cada vez mais atribuída ao complemento na fisiopatologia da DMI, mas nenhum deles se demonstrou eficaz.<sup>16</sup> É o caso do eculizumab<sup>16</sup> e lampalizumab<sup>27</sup>, que têm como alvos o fator C5 e CFD, respetivamente, ambos envolvidos na cascata de ativação da via do complemento (ver Figura 1). Zimura, um outro fármaco inibidor do fator C5, tem sido, também, estudado para aplicação no tratamento da AG, mas atualmente não apresenta resultados publicados.<sup>28</sup> O último ensaio clínico realizado com este composto terminou recentemente (NCT02686658, ClinicalTrials.gov).

Ultimamente, têm sido propostos os primeiros ensaios clínicos de terapia génica para a DMI.<sup>24</sup> O primeiro, direcionado à forma atrófica de DMI, concluiu a fase 1 em Dezembro de 2019 (NCT03144999, ClinicalTrials.gov). Um ensaio clínico de fase 2 está agora em curso e prevê o seu término em 2023 (NCT04358471, ClinicalTrials.gov). Ambos os estudos visam perceber até que ponto a administração intravítrea de AAVCAGsCD59 – um vírus recombinante adeno-associado expressando uma molécula humana solúvel de CD59 (sCD59) – poderá ser benéfica como modalidade terapêutica para a DMI atrófica. Esta molécula tem como alvo terapêutico o passo terminal na ativação do complemento que leva à formação dos MAC, daí a sua eventual utilidade.<sup>24</sup> Adicionalmente, está, ainda, em curso um ensaio clínico de fase 1 com o objetivo de estudar a aplicabilidade desse mesmo fármaco (AAVCAGsCD59) à forma neovascular de DMI (NCT03585556, ClinicalTrials.gov), algo que nos remete, novamente, para uma base fisiopatológica comum.

Têm sido, também, estudados fármacos com alvos terapêuticos diferentes. É o caso do fator neurotrófico neurociliar e da bromonidina. O primeiro não aparenta revelar-se eficaz, mas a bromonidina, contrariamente, apresenta resultados positivos. Trata-se de um agonista  $\alpha_2$  adrenérgico já utilizado no tratamento do glaucoma, e parece demonstrar, de igual forma, alguma aplicabilidade nos casos de DMI atrófica. O seu papel na AG é complexo, mas passará, essencialmente, por uma atividade neuroprotetora. Um ensaio clínico de fase 1 demonstrou que uma redução significativa da área de AG poderia ser conseguida com a utilização deste fármaco em injeção intra-vítrea.<sup>28</sup> Mais recentemente, a fase 2 desse mesmo

estudo veio atribuir um perfil de segurança favorável à utilização da bromonidina.<sup>29</sup> Assim, revela-se promissor prosseguir estudos neste domínio.

### **DMI neovascular e tratamento anti-VEGF**

Até à década de 90, o tratamento para a forma neovascular de DMI não era muito promissor. A primeira modalidade utilizada consistia na utilização da fotocoagulação laser para cauterizar o complexo neovascular, a qual se demonstrava bastante lesiva para a neuroretina.<sup>30</sup> Posteriormente, avaliou-se a aplicação da terapia fotodinâmica neste contexto, modalidade terapêutica que parecia apresentar resultados mais promissores, com menos efeitos deletérios para a retina.<sup>31</sup> Ao mesmo tempo, grupos de trabalho debruçavam-se cada vez mais sobre o eventual papel desempenhado pelo VEGF nas doenças oculares.<sup>30</sup> Atualmente, sabe-se que a sua importância é primordial na DMI neovascular. Os seus níveis encontram-se aumentados na doença, sendo a sua produção assegurada, essencialmente, pelas células do EPR, que o fazem em resposta aos vários estímulos inflamatórios que acompanham a DMI.<sup>20</sup> Este aumento associa-se, depois, ao estado patológico de permeabilidade e proliferação vascular que é observada nos doentes com DMI neovascular.<sup>7</sup>

Com a viragem do século, surgiram os primeiros fármacos anti-VEGF que começaram a mostrar eficácia no contexto da DMI: o bevacizumab (Avastin®), anticorpo monoclonal, e o ranibizumab (Lucentis®), um fragmento do mesmo.<sup>30</sup> Hoje em dia, para além destes, um terceiro fármaco é também utilizado: o aflibercept (Eylea®), uma proteína de fusão recombinante que atua como recetor “engodo” do VEGF.<sup>32</sup>

O bevacizumab foi introduzido em 2005 e tem sido utilizado de forma *off-label* desde então.<sup>33</sup> Quanto ao ranibizumab e ao aflibercept, estão ambos aprovados pela FDA para tratamento da DMI neovascular (desde 2006 e 2011, respetivamente), bem como pela EMA.<sup>33</sup> Mais recentemente, foi estudado um novo fármaco, o brolucizumab (Beovu®), que apresentou perfil de eficácia e segurança similar ao aflibercept.<sup>34</sup> Também este fármaco já se encontra aprovado pela EMA e pela FDA.

## **Anti-VEGF e atrofia macular**

### **Estudo SEVEN-UP**

Até 2013, com o advento do estudo SEVEN-UP<sup>35</sup>, os resultados funcionais que eram conhecidos em termos de AV com a utilização dos fármacos anti-VEGF estavam limitados à faixa temporal de 1 a 2 anos. Este estudo, de carácter observacional, reuniu, então, doentes incluídos nos braços terapêuticos de três ensaios clínicos previamente realizados – ANCHOR, MARINA e HORIZON – e propôs-se estudar os seus efeitos a um prazo mais alargado. Mais concretamente, tratava-se de doentes que tinham recebido tratamento com ranibizumab havia 7 a 8 anos, de acordo com o protocolo de cada um dos ensaios clínicos: 2 anos de ranibizumab mensal e, no caso do HORIZON – uma extensão dos dois outros ensaios clínicos –, 2 anos de injeções adicionais, administradas conforme necessário (*pro re nata*). Assim, este estudo permitiu investigar os efeitos da terapêutica anti-VEGF (mais concretamente, do ranibizumab), ao longo do maior período analisado até então.

Em termos de resultados, o estudo alertava para a dificuldade de se extrapolar dados para uma escala mais alargada a partir de ensaios clínicos como o ANCHOR e MARINA, em que os doentes, efetivamente, tinham sido submetidos apenas a um período de tratamento de 2 anos. Apesar disso, as conclusões mais relevantes prendiam-se, talvez, com o facto de se ter verificado que os doentes com melhores resultados funcionais em termos de AV pertenciam ao quartil de tratamento anti-VEGF do estudo HORIZON com maior número de tratamentos ( $\geq 11$  injeções), sublinhando o papel benéfico desta terapêutica.

Outro achado importante detetado pelo estudo foi o facto de praticamente todos os olhos evidenciarem algum grau de atrofia macular à apresentação (98%). Ao mesmo tempo, o aumento da área de atrofia macular detetada por AFF parecia ser o maior preditor de diminuição da AV nos doentes ( $P < 0.0001$ ). A combinação destes dois fatores lançou, assim, uma faísca importante numa discussão que já começava a emergir sobre o eventual papel deletério que o tratamento anti-VEGF poderia ter na AV dos doentes, atuando através da promoção de atrofia macular.

### **Primeiras discussões**

Uma análise post-hoc ao estudo SEVEN-UP (Bhisitkul *et al.*), em 2015, propôs-se estudar em maior detalhe as alterações anatómicas que poderiam estar na base dos resultados em termos de AV observados nestes doentes.<sup>4</sup> A única variável encontrada com uma associação positiva foi a do tamanho da lesão de atrofia macular, que era definida com

base no exame de AFF. Outros fatores, entre os quais a presença de líquido intra-retiniano, líquido sub-retiniano e outros indicadores de doença exsudativa ativa, não se demonstraram significativos.

No mesmo ano, um outro grupo de trabalho (Tanaka et al) estudava os efeitos da administração de bevacizumab ou ranibizumab em olhos de doentes com tratamento iniciado pelo menos 3,5 anos antes.<sup>36</sup> Neste estudo, identificaram-se alguns doentes que, após tratamento com anti-VEGF, desenvolveram áreas de atrofia na área macular previamente ocupada pelas lesões neovasculares. Estes doentes, inicialmente, não apresentavam qualquer tipo de lesão atrófica, e a área de atrofia secundariamente desenvolvida nunca ultrapassava os limites da lesão exsudativa inicial. Ao mesmo tempo, um outro grupo de doentes experimentou uma extensão da área atrófica fora dos limites da lesão neovascular inicial, mas, neste caso, havia sempre história de atrofia prévia ao início do tratamento. Assim, os autores sugeriam que a atrofia macular desenvolvida nas áreas previamente ocupadas por doença exsudativa poderia estar relacionada com a terapêutica anti-VEGF, mas que as lesões que ocorriam fora desta fronteira poderiam representar o normal curso da DMI atrófica.

Em 2016, um outro estudo juntava-se aos trabalhos de Bhisitkul et al. e Tanaka et al. na investigação dos efeitos a longo prazo da administração de fármacos anti-VEGF no desenvolvimento de atrofia macular.<sup>37</sup> Este grupo incluiu doentes submetidos a tratamento com ranibizumab e/ou aflibercept com um mínimo de injeções  $\geq 30$  ao longo de um período temporal de 6,2 anos, em média. Dos seus resultados, destaca-se o paralelismo feito na discussão com os achados do estudo de Bhisitkul et al. Relativamente ao tamanho da área de atrofia macular detetada, este era sensivelmente semelhante, mas o número de doentes que a apresentava era bastante menor (73,5%). Os autores conjecturaram que isto se poderia dever à diferença de metodologias de imagem utilizadas, já que, por exemplo, este estudo incluía a análise da retina por OCT, algo que não acontecia no primeiro. Ao mesmo tempo, salientaram, também, que o número médio de injeções dos seus doentes era maior que o do estudo SEVEN-UP (média de 8 injeções/ano vs 1,6 injeções/ano) e que, por isso, uma estratégia de sub-tratamento poderia estar diretamente relacionada com uma maior extensão de atrofia macular relativamente a uma abordagem terapêutica de injeções mais frequentes.

### **Estudos prospetivos**

Uns anos antes, o grupo CATT<sup>5</sup>, comparando os efeitos da administração mensal vs *pro re nata* (PRN) de bevacizumab ou ranibizumab, concluía que os efeitos imediatos na AV dos doentes aos 2 anos era, efetivamente, melhor no grupo tratado com injeções mensais, comparativamente ao esquema PRN (maior número de injeções – média 22,5 injeções vs

13,1 injeções<sup>38</sup>). No entanto, os autores, de igual forma, notaram uma maior incidência de AG nos doentes tratados com o esquema mensal, concluindo, assim, que este efeito benéfico mais imediato na AV, a longo prazo, poderia acabar, eventualmente, por se tornar deletério.

Em 2014, Grunwald *et al.*, numa análise *post-hoc*, decidem estudar os fatores de risco potencialmente envolvidos no aparecimento de AG aos 2 anos no grupo de doentes envolvidos nos ensaios clínicos CATT.<sup>38</sup> Dentro de outros fatores, destacava-se o aumento de risco (43%), independentemente do regime de tratamento, com a administração de ranibizumab em relação ao bevacizumab ( $p=0,02$ ).

Um ano mais tarde, os mesmo autores publicam novos resultados, desta feita sobre fatores de risco potencialmente envolvidos no crescimento das áreas de AG no mesmo grupo de doentes.<sup>39</sup> Novamente, o ranibizumab parecia apresentar piores resultados, estando associado a uma maior taxa de crescimento ( $p=0,02$ ). Dos seus resultados, destacava-se, também, o facto de não se ter mostrado significativa a diferença de tratamento mensal vs PRN no crescimento das lesões de AG. Assim, os autores concluíram que, apesar de o tratamento mensal se poder associar a uma maior incidência de AG (como descrito para os trabalhos anteriores), uma vez que esta se instalava, a sua taxa de progressão não seria afetada pelo esquema de tratamento instituído.

Em 2017, o mesmo grupo fez novo *follow-up* dos doentes de forma a avaliar a incidência e crescimento de AG aos 5 anos.<sup>40</sup> Da miríade de fatores associados ao desenvolvimento de AG, muitos deles já detetados antes (idade avançada, AV baixa no olho em estudo e no olho adelfo, presença de lesões de NVM tipo 3, presença de líquido intra-retiniano, ausência de líquido sub-retiniano, presença de AG no olho adelfo, entre outros), destacava-se a hipercolesterolemia, que se havia tornado estatisticamente significativa findos 5 anos de seguimento. O aumento de risco do ranibizumab face ao bevacizumab, embora mantido, já não se demonstrava estatisticamente significativo. Para além disso, no que atendia à diferença de risco previamente observada entre os esquemas de tratamento mensal vs PRN no desenvolvimento de AG, aos 5 anos esta já não se verificava. Algumas das explicações para isto, apontadas no estudo, poderão residir no facto de muitos doentes, após o término do ensaio clínico, terem abandonado o esquema de tratamento da forma que estava inicialmente instituída. No entanto, e como se irá tornar mais claro adiante, a diferença inicialmente observada entre diferentes fármacos e esquemas de tratamento é também ela discutível por si só.

Os resultados do grupo CATT estabelecem um paralelismo importante a ser mencionado com duas outras análises *post-hoc* realizadas a ensaios clínicos. Em 2013, publicaram-se os achados aos 2 anos dos doentes inicialmente envolvidos no ensaio clínico

IVAN.<sup>6</sup> Os doentes visados, à semelhança do ensaio clínico CATT, haviam recebido tratamento com ranibizumab ou bevacizumab durante dois anos, sendo distribuídos por grupos de tratamento mensal ou PRN. Dos seus resultados, destacava-se, novamente na linha dos achados do grupo CATT, um maior risco de incidência de AG com o esquema contínuo em relação ao PRN ( $p=0,03$ ). Contrariamente, no entanto, não se verificava, para isto, diferença estatisticamente significativa entre o ranibizumab e o bevacizumab.

Da mesma forma, em 2018 são publicados os resultados de uma análise aos doentes envolvidos no ensaio clínico HARBOR 2 anos antes.<sup>41</sup> O ensaio clínico visava estabelecer a segurança e eficácia do ranibizumab em doses diferentes e em diferentes esquemas de administração: à semelhança dos estudos anteriores, dois anos de tratamento mensal ou PRN. Da análise feita posteriormente, os resultados não apresentavam diferença estatisticamente significativa entre a dose de fármaco administrado e a incidência de atrofia macular. Ao mesmo tempo, parecia haver alguma tendência para o maior risco de atrofia macular com esquema mensal em relação ao PRN, mas esta diferença, novamente, não era significativa.

Assim, do cruzamento destes vários estudos, pouca coisa se consegue concluir da forma como o tratamento da DMI exsudativa se pode associar ao desenvolvimento de AG. Por um lado, os achados aos 2 anos dos estudos CATT e IVAN parecem sugerir que um esquema de administração contínuo se associa a um maior risco de AG, eventualmente devido ao maior número de injeções administradas. Por outro lado, os resultados do estudo HARBOR não se coadunam com esta perspetiva. Ao mesmo tempo, dentro do grupo de doentes inseridos no esquema PRN do estudo CATT, um maior número de injeções não se associava a maior incidência de atrofia macular, e o mesmo sucedia para os doentes do estudo HARBOR.<sup>41</sup>

Para além disto, os resultados aos 5 anos do estudo CATT não harmonizam da melhor forma com os achados a mais curto prazo. Com a ressalva das limitações já referidas (abandono por parte dos doentes, com o término do ensaio clínico, do esquema de tratamento inicialmente instituído), e com o menor número da amostra à medida que o seguimento se alarga no tempo<sup>40</sup>, estas não parecem ser suficientes para explicar todas as diferenças observadas. De facto, se atentarmos, por exemplo, no facto de o maior risco do ranibizumab face ao bevacizumab não se ter verificado nunca nos dois outros estudos, podemos conjecturar, talvez, que a perda de significância neste aspeto, aos 5 anos, no estudo CATT, não fique explicada unicamente pelas limitações que os autores apontam no trabalho.

## Avanços recentes

Os estudos CATT, IVAN e HARBOR, pese embora o seu contributo na temática da atrofia macular em contexto de tratamento anti-VEGF, pecam por vários motivos. Por um lado, estes estudos, no seu desenho inicial, não foram pensados de forma a avaliar a incidência e progressão de atrofia macular nos doentes envolvidos, tendo esse trabalho sido feito *a posteriori*. Por isso, nestes estudos não se utilizaram metodologias imagiológicas como o OCT e a AFF para avaliar a atrofia macular dos doentes, dois dos exames atualmente mais indicados para o estudo da mesma.<sup>15</sup> Por outro lado, estes estudos podem, talvez, não refletir da melhor forma aquilo que é a aplicação mais habitual destes fármacos na prática clínica. De facto, estes trabalhos comparam esquemas de tratamento mensal vs PRN, mas deixam de parte uma das práticas mais habituais em contexto real, na atualidade: a abordagem *treat-and-extend* (T&E).<sup>42</sup>

Neste sentido, em 2017, são publicados os resultados do ensaio clínico TREX-AMD.<sup>42</sup> Este estudo tinha como principal objetivo comparar a taxa de alargamento de áreas de atrofia macular em olhos de doentes tratados com ranibizumab em esquema T&E *versus* olhos adelfos não submetidos a tratamento ou olhos de doentes submetidos a tratamento mensal com o mesmo fármaco. Os doentes foram seguidos por 18 meses e a avaliação das áreas de atrofia macular incluíram os exames de AFF e OCT. O esquema T&E baseava-se no tratamento mensal (pelo menos 3 doses), até que a mácula se verificasse “seca”, definida como ausência de hemorragia e ausência de líquido (sub ou intra-retiniano) verificada ao OCT. Depois, a frequência de administração era alargada e, consoante recrudescimento da doença exsudativa, apertada novamente. Em termos de resultados, não foi verificada diferença estatisticamente significativa na taxa de progressão de atrofia macular entre os dois esquemas de tratamento e entre olhos tratados em relação a olhos não tratados. Tal como apontado pelos autores, parte destes achados podem ser explicados pela relativa baixa amostragem (n=60), bastante inferior à dos estudos previamente referidos (ver **Tabela 3**).

Um ano depois, o mesmo grupo de trabalho fez uma análise *post-hoc* aos dados do estudo TREX-AMD de forma a estudar a eventual correspondência entre a zona da mácula afetada por lesões neovasculares e a localização da área de atrofia posteriormente desenvolvida.<sup>43</sup> Os autores detetaram que a maior parte da atrofia surgiu, ao longo do tempo, em zonas previamente afetadas por neovascularização coroideia (84,6% aos 18 meses), particularmente quando se tratava de lesões de neovascularização coroideia tipo 1. Este achado pode, assim, contribuir para enfraquecer uma hipótese de toxicidade direta do anti-VEGF na promoção de atrofia macular. De facto, esta correlação topográfica aponta mais no sentido de a atrofia verificada no seguimento de doentes tratados com anti-VEGF poder ser maioritariamente secundária ao processo de neovascularização e às suas consequências.

Em 2019, são publicados os resultados de uma análise *post-hoc* realizada a 52 doentes previamente inseridos no ensaio clínico RESPONSE.<sup>44</sup> O objetivo deste estudo era perceber que conjunto de fatores poderiam ter impacto no surgimento de atrofia macular ao longo de um período de 5 anos. Para isso, foi utilizada uma abordagem imagiológica multimodal na avaliação da atrofia, que incluía a FFO, AF, NIR, AFF e OCT, e selecionados os doentes que não apresentavam lesões de atrofia macular à entrada do estudo. Os autores não detetaram associação entre o desenvolvimento de atrofia macular e o número de injeções a que os doentes tinham sido submetidos, à semelhança de outros estudos anteriores, como o HARBOR. De facto, o único fator que se associava ao desenvolvimento de atrofia macular ao longo dos 5 anos era a espessura média da retina central ( $p=0,005$ ), que os autores interpretaram como correspondendo a doença exsudativa mais severa previamente ao início do tratamento. Assim, estes concluíram que o principal fator que estaria na génese da atrofia macular verificada nos doentes tratados com fármacos anti-VEGF seria a própria duração da doença, e não um efeito direto do tratamento em si.

No mesmo ano, uma revisão feita aos dados do ensaio clínico IVAN lançou nova luz sobre os achados previamente divulgados no âmbito deste estudo.<sup>45</sup> Desta feita, uma análise imagiológica multimodal foi aplicada, com a adição do OCT. O seu objetivo primário era o de avaliar o desenvolvimento de atrofia macular na área previamente ocupada por lesão neovascular (apelidada pelos autores de atrofia macular intralesional), ao longo dos dois anos de seguimento. Dos doentes sem lesões de atrofia à entrada, apenas 1,54% desenvolveram atrofia extralesional à saída. 24,4% desenvolveram atrofia macular intralesional, mas em frequência superior àquilo que seria expectável com a progressão natural da doença. No entanto, não se detetou diferença estatisticamente significativa em termos de impacto visual entre os doentes que desenvolveram e os que não desenvolveram atrofia macular, pelo que os autores não puderam deixar de sublinhar o benefício do tratamento anti-VEGF, já que este, ao invés, exerce um efeito amplamente positivo neste domínio.

Dada a relativamente grande quantidade de investigação dedicada ao ranibizumab e bevacizumab, quando comparada à do aflibercept, mais recentemente foi publicado o estudo RIVAL, que pretendeu averiguar as diferenças no desenvolvimento de atrofia macular ao longo de 24 meses entre o ranibizumab e o aflibercept, ambos administrados em esquema T&E.<sup>46</sup> Este estudo incluiu a análise de 278 doentes e envolveu uma abordagem imagiológica multimodal na aferição das lesões de atrofia (FFO, AF, AFF e OCT). Os autores não detetaram diferença estatisticamente entre os dois fármacos no desenvolvimento de atrofia macular, bem como no ganho de visão que ambos proporcionaram. Assim, os seus resultados alinham-se com os de outros trabalhos mais recentes.

**Tabela 3**

Nome do estudo	Ano	Nº de doentes	Tipo de estudo	Principais achados
CATT	2012	N = 1107	Ensaio clínico multicêntrico randomizado	Melhores efeitos na AV aos dois anos com esquema contínuo vs PRN, mas maior incidência de AG.
IVAN	2013	N = 610	Ensaio clínico multicêntrico randomizado	Maior risco de incidência de AG com esquema contínuo vs PRN.
SEVEN-UP	2013	N = 65	Coorte multicêntrico	Grande incidência de atrofia macular nos olhos tratados. Área de atrofia como principal fator associado a baixa AV.
CATT	2014	N = 1024	Coorte de ensaio clínico randomizado	Múltiplos fatores de risco associados à incidência de AG aos 2 anos. Risco maior com esquema contínuo vs PRN.
SEVEN-UP	2015	N = 65	Análise <i>post-hoc</i> a estudo de coorte	Aumento da área de atrofia macular como única alteração anatómica capaz de impactar significativamente a AV.
CATT	2015	N = 242	Coorte de ensaio clínico randomizado	Múltiplos fatores de risco associados ao crescimento da área de AG. Sem diferença entre regime contínuo vs PRN.
CATT	2017	N = 517	Coorte de ensaio clínico randomizado	Múltiplos fatores de risco associados à incidência e crescimento da área de AG aos 5 anos. Sem diferença entre regime contínuo vs PRN.
TREX-AMD	2017	N = 60	Ensaio clínico multicêntrico randomizado	Sem diferença no crescimento da área de atrofia macular com esquema T&E vs contínuo, bem como entre olhos tratados e não tratados.
HARBOR	2018	N = 1095	Análise <i>post-hoc</i> a ensaio clínico randomizado	Sem diferença de risco na incidência de AG com esquema contínuo vs PRN.

<b>Nome do estudo</b>	<b>Ano</b>	<b>Nº de doentes</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Principais achados</b>
TREX-AMD	2018	N = 60	Análise <i>post-hoc</i> a ensaio clínico randomizado	Maior parte das lesões de atrofia surgindo em áreas previamente ocupadas por lesões de NVM.
RESPONSE	2019	N = 52	Análise <i>post-hoc</i> a ensaio clínico	Ausência de associação entre o número de injeções administradas e o desenvolvimento de atrofia macular.
IVAN	2019	N = 594	Análise <i>post-hoc</i> a ensaio clínico randomizado	Ausência de associação entre a presença de atrofia macular e a frequência do tratamento. AV não associada às lesões de atrofia.
RIVAL	2020	N = 278	Ensaio clínico multicêntrico randomizado	Sem diferença no desenvolvimento de atrofia macular aos 2 anos entre os dois fármacos estudados.

Tabela 3: Resumo das características dos principais estudos prospetivos utilizados na exploração da temática do presente trabalho, ordenados cronologicamente.

## Discussão e conclusão

Atualmente, a única modalidade terapêutica comprovadamente eficaz na abordagem da DMI exsudativa consiste na injeção intra-vítrea de fármacos anti-VEGF. Apesar das dúvidas lançadas pelos achados iniciais dos estudos CATT<sup>38,39</sup>, considera-se, hoje, que os diferentes fármacos disponíveis parecem apresentar perfis semelhantes em termos de eficácia e segurança.<sup>32</sup>

A preocupação com a utilização destes fármacos, e o seu eventual papel no desenvolvimento de atrofia macular nos doentes tratados, parece ter sido, inicialmente, fortemente impulsionada pelos achados dos estudos SEVEN-UP<sup>4</sup> e CATT<sup>38,39</sup>. Por um lado, o estudo SEVEN-UP reportava uma elevada incidência de atrofia macular nos doentes submetidos a tratamento (98%), ao mesmo tempo que a elegia como única alteração anatómica capaz de impactar significativamente a AV dos mesmos. Por outro lado, os estudos CATT concluíam que um esquema de tratamento mais frequente, com maior número médio de injeções administradas, estaria associado a maior incidência de atrofia macular, comparativamente a um esquema de administração PRN. Assim, somente da associação destes dois raciocínios é possível perceber-se a legítima preocupação que pode ser levantada relativamente ao papel destes fármacos, a longo prazo, na limitação funcional dos olhos tratados.

Três principais hipóteses se levantam para a associação verificada entre o tratamento anti-VEGF e o desenvolvimento de atrofia macular ao longo da literatura: (1) a atrofia verificada é fruto da história natural da DMI, (2) o tratamento causa atrofia, (3) o tratamento piora/acelera a atrofia.<sup>7</sup>

Tal como já referido, alguns doentes com DMI exsudativa têm, concomitantemente, lesões de AG no mesmo olho. Para além disso, lesões de atrofia macular podem surgir associadamente à NVM, na ausência de AG prévia. Assim, a atrofia macular, neste contexto, poderia ser explicada pela história natural da doença, pelo menos em parte. Na verdade, ao longo da literatura, são vários os fatores que vão sendo associados ao desenvolvimento de atrofia macular, alguns deles já referidos: idade avançada, AV baixa no olho em estudo e no olho adelfo, presença de atrofia no olho adelfo, presença de líquido intra-retiniano, ausência de líquido sub-retiniano, entre outros.<sup>40,45</sup> A presença de líquido subretiniano como fator protetor apresenta-se como nota importante a ser mencionada. Parece ser indicador de uma boa função da barreira hemato-retiniana, daí que a sua identificação isolada, na ausência de líquido intra-retiniano, talvez não deva ser utilizada, por si só, como pretexto para tratamento intensivo com anti-VEGF.<sup>45</sup>

Esta multitude de fatores potencialmente associados ao desenvolvimento de atrofia macular dificulta o estabelecimento de uma relação de causalidade entre a administração do tratamento e o desenvolvimento de atrofia: se mesmo em condições de ausência de tratamento já é, por vezes, difícil identificar a origem das lesões de atrofia, a adição desta terceira variável só dificulta o processo de destrinça.

Depois, seja qual for a origem da atrofia, é difícil, também, perceber se o tratamento contribui ou não para acelerar este processo. Na verdade, este ponto também se complica com o primeiro, já que, apesar de a atrofia macular poder ocorrer associadamente às duas formas da doença, estas evoluem de maneira diferente: enquanto que na forma exsudativa é comum haver um atingimento precoce da fóvea, na AG há um atingimento mais tardio da mesma, poupando-se a fóvea inicialmente.<sup>43</sup> Para além disso, existem inúmeros fatores, tal como já referido no capítulo da fisiopatologia, relacionados com o crescimento das áreas de atrofia, pelo menos no contexto da AG.<sup>12</sup> Assim, também a este nível é difícil avançar com uma resposta inequívoca, já que seria necessário o controlo de todos estes fatores.

Independentemente disto, ainda que se estabeleça uma relação robusta entre o tratamento anti-VEGF e o desenvolvimento de atrofia macular, tem sido difícil pesar o risco/benefício do mesmo. Por um lado, o tratamento anti-VEGF poderá atuar diminuindo a progressão natural da doença exsudativa, mas a sua ação a nível da produção endógena de VEGF pelas células do EPR, essencial para assegurar a normal fisiologia da retina externa, poderá facilitar a atrofia da mesma.<sup>42</sup> De facto, o VEGF exerce uma ação angiogénica e neuroprotetora importante a nível dos coriocapilares e retina externa.<sup>44</sup> Assim, qual dos dois terá mais impacto na AV dos doentes? Este é, para todos os efeitos, o aspeto mais importante a equacionar neste domínio.

Para responder a esta questão, é importante olhar para os vários estudos publicados sobre a temática e tentar perceber o que é passível de ser concluído do seu cruzamento. A comparação direta dos mesmos, no entanto, é dificultada por vários motivos.

Em primeiro lugar, tal como já afluído previamente, muitos dos estudos iniciais sobre o tema não foram desenhados tendo em vista a avaliação do impacto do tratamento em termos de atrofia macular. Dos quatro primeiros estudos mais relevantes, apenas o SEVEN-UP<sup>35</sup> incluía como um dos seus *outcomes* avaliar a atrofia macular nos olhos tratados. Ao invés, os estudos CATT, IVAN e HARBOR tinham como principal objetivo comparar diferentes fármacos e avaliar o seu impacto na AV dos doentes, o que pode contribuir para retirar alguma validade aos seus achados no que concerne à atrofia. Outros trabalhos mais recentes, como o TREX-AMD<sup>42</sup> e o RIVAL<sup>46</sup>, já adotam uma abordagem mais estruturada neste sentido, pensando os seus estudos tendo em vista a avaliação da atrofia macular logo de início.

Outro problema que se levanta é o da imagiologia utilizada nos vários estudos para avaliar a área de atrofia macular. No caso do SEVEN-UP, a definição de atrofia era dada unicamente pela AFF. Nos estudos CATT, IVAN e HARBOR, esta era avaliada somente com recurso à FFO e AF.

Este ponto sublinha, talvez, a importância dos consensos e abordagens padronizadas para facilitar a comparação de diferentes trabalhos. Até ao advento do consenso CAM<sup>15</sup>, não havia uma forma estandardizada para avaliar a atrofia macular. Assim, estes primeiros estudos não possuíam, à altura, as linhas de orientação necessárias para poderem incluir na sua avaliação as técnicas imagiológicas mais profícuas para o efeito. Por exemplo, deixavam de parte o OCT, que é, atualmente, considerado o melhor exame para isso.<sup>43</sup>

Depender unicamente dos exames de AF e FFO para detetar atrofia macular pode fazer escapar áreas de atrofia que não são detetadas.<sup>42</sup> Ao mesmo tempo, a utilização isolada de AFF pode sobrestimar a prevalência de atrofia. Na verdade, áreas da retina com diminuição de sinal à observação com AFF podem, efetivamente, representar lesões de atrofia, mas também corresponder a áreas de fibrose em contexto de neovascularização macular, já que há, igualmente, perda de fotorreceptores e EPR nestas circunstâncias.<sup>43</sup> Assim, se pensarmos que todos os doentes submetidos a tratamento apresentam DMI neovascular, é plausível assumirmos que muitas das lesões tidas como atróficas com a AFF possam, de facto, traduzir complicações fibróticas da própria doença exsudativa. Por causa disso, mais uma vez, sobressai a importância do OCT para confirmar a natureza destas lesões.

Atentar na diferença de exames utilizados pelos vários estudos ajuda a compreender um pouco a disparidade de alguns dos seus resultados. O facto de a incidência de atrofia ter sido muito menor nos estudos CATT comparativamente ao SEVEN-UP (incidência cumulativa de 38% durante 5 anos vs 98%), pode, pelo menos em parte, ser explicado pela diferença de exames utilizados, pelos motivos já apresentados. Ao mesmo tempo, no estudo RESPONSE, a incidência durante o mesmo período verificou-se rondar os 57,7%, sendo que a utilização do OCT poderá ter sido um dos fatores contribuintes para a maior sensibilidade na deteção de atrofia<sup>44</sup>, ao mesmo tempo que excluía potenciais falsos positivos.

Na revisão do estudo IVAN, que empreendeu uma abordagem imagiológica multimodal (apesar da ausência de AFF), está bem patente a importância da imagiologia utilizada na avaliação das lesões de atrofia macular. Por causa desta mudança face à análise inicial, a diferença inicialmente observada de maior atrofia com o esquema mensal em relação ao PRN deixou de existir, o que elucida a importância de se interpretar os vários achados dos diferentes estudos com alguma cautela.<sup>45</sup>

Apesar da importância de uma correta abordagem imagiológica, é importante lembrar que nenhum exame é 100% fiável. Este facto, remontando novamente à problemática de se estabelecer uma relação cabal entre a administração do tratamento e o subsequente desenvolvimento de atrofia macular, irá sempre contribuir para um certo grau de incerteza na nossa análise. Na verdade, muitas vezes, é difícil avaliar de forma exata os limites das lesões de NVM, e até mesmo atestar a sua presença (particularmente no que concerne a NVM tipo 1).<sup>47</sup> Ao mesmo tempo, a presença de NVM ativa, com exsudato e/ou hemorragia, pode mascarar a presença de atrofia à entrada dos doentes nos estudos.<sup>41,44</sup> Assim, é talvez desafiante encontrar uma forma de avaliar corretamente as lesões iniciais dos doentes. Perceber até que ponto há ou não NVM e lesões de atrofia, identificar a sua localização, compreender corretamente a relação que estabelecem no espaço: tudo isto seria de importância capital, já que nos auxiliaria a perceber se os doentes, efetivamente, teriam lesões *baseline* de atrofia e se esta seria decorrente das lesões de NVM ou da própria progressão da doença atrófica. Só assim poderíamos ter maior certeza de que os achados que encontrássemos depois se poderiam associar ao tratamento. No entanto, ainda assim, as lesões subsequentes poderiam sempre representar a normal evolução da doença. Assim, a única forma de obviar este problema seria com um estudo comparando doentes semelhantes, desenhado especificamente para avaliar o desenvolvimento de atrofia macular ao longo de um longo período de tempo, que dividisse os participantes por grupos tratamento e grupos placebo. Tal estudo, no entanto, não seria eticamente aceitável, dado que, apesar de tudo, a ausência de tratamento nos doentes representa, muito provavelmente, um risco consideravelmente maior ao da sua ausência.<sup>42</sup>

Outros problemas que dificultam a comparação direta entre estudos inclui a ausência de consenso na terminologia utilizada nos mesmos. Os estudos CATT, por exemplo, utilizam o termo AG, e fazem-no mesmo para casos de atrofia associada a NVM.<sup>7</sup> Também o estudo HARBOR opta pela terminologia de AG. O estudo SEVEN-UP<sup>4</sup>, bem como os estudos mais recentes<sup>42,43,46</sup>, optam pela terminologia mais própria de «atrofia macular». No caso do IVAN, inicialmente foi aplicada a nomenclatura de AG, abandonada posteriormente na revisão de 2019.

Para além disto, a diferença na amostragem entre os diversos estudos é uma outra limitação que pode dificultar a ponderação e o confronto entre dados. Alguns trabalhos mais recentes<sup>42,44</sup>, apesar de melhor desenhados no sentido de utilizarem uma abordagem imagiológica mais adequada ao estudo da atrofia nos doentes visados, pecam por uma baixa amostragem. Isto pode constituir um problema se pensarmos que os seus resultados aparentemente tranquilizadores podem, na verdade, traduzir apenas a baixa potência de um estudo que, se aplicado a uma população mais vasta, seria, eventualmente, capaz de detetar

diferenças estatisticamente significativas que não são encontradas numa amostra mais ligeira.<sup>40,42</sup> Contudo, outros estudos recentes<sup>45,46</sup>, com uma abordagem imagiológica igualmente satisfatória mas com números de amostragem significativamente mais robustos, não parecem diferir muito nas suas conclusões, daí que, talvez, este problema não seja assim tão limitante.

Posto isto, apesar das limitações explanadas, o que se pode retirar da influência do tratamento na AV?

Começando pelos trabalhos iniciais, no estudo SEVEN-UP havia uma forte relação entre atrofia macular e o seu impacto na AV dos doentes. No entanto, isto não se verificava para outros estudos, como o CATT. Tal diferença poderá ser explicada pela disparidade existente no que concerne à localização da lesão de atrofia. Nos estudos CATT, esta era predominantemente de localização extrafoveal, ao contrário do que acontecia no estudo SEVEN-UP, daí que a associação forte verificada entre atrofia macular e AV diminuída detetada no segundo não se verificasse nos trabalhos do primeiro.<sup>37</sup> A localização da atrofia, portanto, será responsável por um maior impacto funcional nos doentes, mais do que a própria incidência da mesma.

Nos estudos mais recentes, parece haver uma maior preocupação em enaltecer o papel benéfico do tratamento anti-VEGF nos doentes com DMI neovascular, ao invés de terminar a discussão numa nota de suspeita e de cautela futura. De facto, muitos dos aspetos que, inicialmente, pareciam apontar no sentido de um potencial efeito nefasto do tratamento nestes doentes, como o aumento de atrofia com os esquemas mensais em comparação com os esquemas PRN<sup>6,38,39</sup>, não se verificaram nos trabalhos mais recentes.<sup>44,45</sup> Ao mesmo tempo, apesar do desenvolvimento de atrofia macular nos três ensaios clínicos iniciais (CATT, IVAN e HARBOR), é importante sublinhar que, pelo menos aos dois anos, estes doentes experimentaram ganho funcional visual, e não prejuízo. Assim, de acordo com a evidência mais atual, no contexto da DMI neovascular, uma estratégia de sub-tratamento parece representar um maior risco para os doentes que uma abordagem terapêutica mais frequente.<sup>42</sup>

Outros achados mais específicos também ajudam a aligeirar um pouco as suspeitas que possam recair sobre os fármacos anti-VEGF neste aspeto. Na verdade, a atrofia retiniana que se verifica com o tratamento ocorre exclusivamente na retina central, poupando as regiões fora das arcadas, que também estão expostas ao fármaco. Assim, a mera exposição ao tratamento não parece ser suficiente para causar as lesões. Ao mesmo tempo, a maioria das lesões de atrofia, neste contexto, parecem desenvolver-se em áreas de NVM prévia, o que aponta, talvez, para a eventualidade de uma toxicidade direta do anti-VEGF ser pouco

provável.<sup>43</sup> Para além disso, o papel eventualmente deletério dos fármacos anti-VEGF na retina é apoiado, essencialmente, por estudos laboratoriais baseados em modelos de *knockout* genético. Nestas condições, o impacto da supressão do VEGF a nível da fisiologia da retina será, provavelmente, significativamente maior que o obtido pelo tratamento anti-VEGF. Ademais, na prática clínica corrente, o tratamento é administrado de forma intermitente, daí que o EPR, em condições reais, possa ter tempo para recuperar do insulto entre as várias injeções.<sup>42</sup>

No estudo TREX-AMD<sup>43</sup>, os autores conjecturaram que as lesões de atrofia surgidas em áreas previamente ocupadas por lesões neovasculares seriam decorrentes da doença exsudativa, enquanto que as áreas de atrofia fora desta zona seriam conseqüentes da progressão natural da doença atrófica. Isto é semelhante ao já apontado em estudos prévios<sup>36</sup>, bem como consentâneo com o predomínio de atrofia intralesional verificado na revisão do estudo IVAN.<sup>45</sup> De facto, se os doentes, para serem submetidos a tratamento, têm todos de apresentar DMI neovascular, mas não necessariamente lesões de DMI atrófica, e se supusermos que a atrofia posteriormente desenvolvida é conseqüente à normal progressão da doença, seria de esperar que a maior parte das lesões surgisse em resultado da doença exsudativa, e portanto apresentasse, mais frequentemente, a localização intralesional, tal como se verifica. Isto pode sugerir que a maioria da atrofia verificada em contexto de tratamento seja, efetivamente, secundária à própria doença, mais concretamente à sua faceta exsudativa. Se nos lembrarmos da importância que a localização da lesão de atrofia tem em termos de impacto visual nos doentes, fica clara a problemática que esta hipótese levanta: como a progressão natural da doença exsudativa cursa com um envolvimento mais precoce da fóvea, comparativamente com a doença atrófica, deixar que a doença progrida livremente pode representar um grande risco para estes doentes. Assim, o tratamento anti-VEGF, impedindo este curso natural da doença, eleva-se como abordagem terapêutica extremamente benéfica.

Olhando para o cômputo dos trabalhos revistos, percebe-se que os doentes, neste contexto, são seguidos por um período de tempo que vai, em média, até aos dois anos. O seguimento a um prazo mais alargado é dificultado por vários motivos: os doentes, por um motivo ou por outro, vão sendo perdidos, de modo que a amostragem vai ficando cada vez mais reduzida, e torna-se cada vez mais exigente garantir que os que ficam cumprem de forma rigorosa o esquema de tratamento com que entraram no estudo.<sup>40</sup> Este aspeto pode constituir uma limitação significativa à capacidade de se investigar os efeitos a longo prazo do tratamento anti-VEGF, explicando-se a carência em estudos desta monta. No entanto, tais estudos parecem representar um componente importante, atualmente, para que se possa desonerar este grupo de fármacos da sua culpa de forma inequívoca ou, contrariamente,

imputá-la de forma legítima, caso a narrativa a longo prazo seja algo diferente da que se verifica mais no imediato. Salienta-se, assim, a necessidade deste tipo de trabalhos. Até lá, sublinha-se, mais uma vez, a importância do tratamento anti-VEGF na preservação da AV de um grupo de doentes que, de outra forma, experimentaria uma deterioração grave da sua função visual.

## Agradecimentos

No filme *O Carteiro de Pablo Neruda*, de 1994, a dada altura a personagem Mario Ruoppolo questiona Pablo Neruda com algo ao qual o poeta não lhe consegue responder logo no imediato. «Quer dizer, então», inquiria ele, «que o mundo inteiro é a metáfora para outra coisa qualquer?»

Mais recentemente, encontrei uma passagem num livro de Haruki Murakami que se debruça sobre essa mesma ideia. Uma das personagens, tentando elucidar a outra acerca da ambiguidade inerente a tudo o que nos rodeia, diz que «todas as coisas são metáforas» – uma expressão que, ao que parece, foi inicialmente estabelecida por Goethe.

Não sei se a cena do filme foi intencionalmente desenhada no sentido de articular com as palavras de Goethe. Pelo menos, em nenhuma altura do mesmo é-lhe feita qualquer tipo de referência, ao contrário da passagem do livro, onde a ligação é manifestamente estabelecida e explicitada pelo autor. Ainda assim, penso que esta pequena coincidência elucida bem a profunda dívida que todos nós temos para com a totalidade de mentes humanas que nos precederam, legando-nos as suas visões sobre questões às quais, de resto, ainda hoje tentamos responder. Na verdade, se a passagem do filme não reflete uma direta inspiração nas palavras de Goethe, então o caso é ainda mais impressionante, pois quer isso dizer que quem a pensou se inspirou noutra coisa qualquer, chegando à mesma conclusão. Ou, então, que se inspirou no legado de Goethe mas de forma inconsciente, indo beber à fonte de tudo aquilo que nos rodeia e ao qual é impossível atribuir uma origem precisa. Por se tratar de uma mescla compósita onde participam as contribuições de todos aqueles que nos precederam, torna-se impossível dissecar um componente isolado sem se perder o sentido da figura completa.

Assim, em primeiro lugar, tenho a agradecer a todos aqueles que, antes de mim, e de forma incomparavelmente mais capaz, se dedicaram ao estudo da temática que me propus trabalhar. Sem a contribuição do seu valioso legado, a elaboração deste trabalho não teria sido possível, pois nele assenta toda a validade do que aqui se explorou.

Depois, e porque nas pequenas lutas do quotidiano aquilo que nos inspira são as pessoas concretas de que nos fazemos rodear, tenho a agradecer a todos aqueles que sempre me acompanharam:

À professora doutora Maria da Luz Beja Cachulo Damasceno, pela sua amabilidade, a sua gentileza e a sua irrepreensível orientação, a quem vou ficar para sempre agradecido pela oportunidade de poder ter trabalhado com alguém tão dedicada e exímia no que faz.

Ao professor doutor Rufino Martins da Silva, pela sua afabilidade e pela sua confiança, e pela forma como sempre substancia o ideal de empatia no exercício pleno da sua atividade enquanto médico mas também ser humano.

Aos meus pais, que desde sempre me ajudaram com tudo, e que são os meus pilares para os bons e maus momentos. Aos meus irmãos, por me ajudarem a manter vivas boas memórias de infância. Aos meus avós, por todo o carinho e sabedoria de quem os avós são sempre soberanos.

Finalmente, e porque o que se quer dos finais é que eles sejam felizes, à Ticha, a minha luz, aquela que, quando as palavras me faltam, esboça sempre num sorriso a metáfora mais bonita de todas.

## Referências bibliográficas

1. Shen L, Liu F, Grossetta Nardini H, Del Priore L V. Natural History of Geographic Atrophy in Untreated Eyes with Nonexudative Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmol Retin.* 2018;2(9):914-921. doi:10.1016/j.oret.2018.01.019
2. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, et al. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology.* 2020;127(5):616-636. doi:10.1016/j.ophtha.2019.11.004
3. Gemenetzi M, Lotery AJ, Patel PJ. Risk of geographic atrophy in age-related macular degeneration patients treated with intravitreal anti-VEGF agents. *Eye.* 2017;31(1):1-9. doi:10.1038/eye.2016.208
4. Bhisitkul RB, Mendes TS, Rofagha S, et al. Macular atrophy progression and 7-year vision outcomes in subjects from the ANCHOR, MARINA, and HORIZON studies: The SEVEN-UP study. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(5):915-924.e2. doi:10.1016/j.ajo.2015.01.032
5. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: Two-year results. *Ophthalmology.* 2012;119(7):1388-1398. doi:10.1016/j.ophtha.2012.03.053
6. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;382(9900):1258-1267. doi:10.1016/S0140-6736(13)61501-9
7. Sadda SVR, Guymer R, Monés JM, Tufail A, Jaffe GJ. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Use and Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Systematic Literature Review and Expert Opinion. *Ophthalmology.* 2020;127(5):648-659. doi:10.1016/j.ophtha.2019.11.010
8. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 1995;39(5):367-374. doi:10.1016/S0039-6257(05)80092-X
9. Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2013;120(4):844-851. doi:10.1016/j.ophtha.2012.10.036

10. Klein R, Davis MD, Magli YL, Segal P, Klein BEK, Hubbard L. The Wisconsin Age-related Maculopathy Grading System. *Ophthalmology*. 1991;98(7):1128-1134. doi:10.1016/S0161-6420(91)32186-9
11. Davis MD, Gangnon RE, Lee LY, et al. The age-related eye disease study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS report no. 17. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(11):1484-1498. doi:10.1001/archopht.123.11.1484
12. Fleckenstein M, Mitchell P, Freund KB, et al. The Progression of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2018;125(3):369-390. doi:10.1016/j.ophtha.2017.08.038
13. Holz FG, Sadda SVR, Staurengi G, et al. Imaging Protocols in Clinical Studies in Advanced Age-Related Macular Degeneration: Recommendations from Classification of Atrophy Consensus Meetings. *Ophthalmology*. 2017;124(4):464-478. doi:10.1016/j.ophtha.2016.12.002
14. Schmitz-Valckenberg S, Sadda S, Staurengi G, Chew EY, Fleckenstein M, Holz FG. Geographic atrophy: Semantic considerations and literature review. *Retina*. 2016;36(12):2250-2264. doi:10.1097/IAE.0000000000001258
15. Sadda SR, Guymer R, Holz FG, et al. Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3. *Ophthalmology*. 2018;125(4):537-548. doi:10.1016/j.ophtha.2017.09.028
16. Boyer DS, Schmidt-Erfurth U, Van Lookeren Campagne M, Henry EC, Brittain C. The pathophysiology of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration and the complement pathway as a therapeutic target. *Retina*. 2017;37(5):819-835. doi:10.1097/IAE.0000000000001392
17. Schmitz-Valckenberg S. The Journey of “geographic Atrophy” through Past, Present, and Future. *Ophthalmologica*. 2017;237(1):11-20. doi:10.1159/000455074
18. Spaide RF. Outer retinal atrophy after regression of subretinal drusenoid deposits as a newly recognized form of late age-related macular degeneration. *Retina*. 2013;33(9):1800-1808. doi:10.1097/IAE.0b013e31829c3765
19. Rozing MP, Durhuus JA, Krogh Nielsen M, et al. Age-related macular degeneration: A two-level model hypothesis. *Prog Retin Eye Res*. 2020;76(December 2019):100825. doi:10.1016/j.preteyeres.2019.100825
20. Wang H, Elizabeth Hartnett M. Regulation of signaling events involved in the pathophysiology of neovascular AMD. *Mol Vis*. 2016;22:189-202. Accessed October 23,

2020. <http://www.molvis.org/molvis/v22/189>

21. Whitmore SS, Sohn EH, Chirco KR, et al. Complement activation and choriocapillaris loss in early AMD: Implications for pathophysiology and therapy. *Prog Retin Eye Res.* 2015;45:1-29. doi:10.1016/j.preteyeres.2014.11.005
22. Datta S, Cano M, Ebrahimi K, Wang L, Handa JT. The impact of oxidative stress and inflammation on RPE degeneration in non-neovascular AMD. *Prog Retin Eye Res.* 2017;60:201-218. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.03.002
23. Arunkumar R, Calvo CM, Conrady CD, Bernstein PS. What do we know about the macular pigment in AMD: The past, the present, and the future. *Eye.* 2018;32(5):992-1004. doi:10.1038/s41433-018-0044-0
24. Kumar-Singh R. The role of complement membrane attack complex in dry and wet AMD - From hypothesis to clinical trials. *Exp Eye Res.* 2019;184:266-277. doi:10.1016/j.exer.2019.05.006
25. Kassoff A, Kassoff J, Buehler J, et al. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(10):1417-1436. doi:10.1001/archopht.119.10.1417
26. Chew EY, Clemons TE, SanGiovanni JP, et al. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2013;309(19):2005-2015. doi:10.1001/jama.2013.4997
27. Holz FG, Sadda SR, Busbee B, et al. Efficacy and safety of lampalizumab for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: Chroma and spectri phase 3 randomized clinical trials. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(6):666-677. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.1544
28. Nebbioso M, Lambiase A, Cerini A, Limoli PG, La Cava M, Greco A. Therapeutic approaches with intravitreal injections in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: Current drugs and potential molecules. *Int J Mol Sci.* 2019;20(7). doi:10.3390/ijms20071693
29. Kuppermann BD, Patel SS, Boyer DS, et al. Phase 2 Study of the Safety and Efficacy of Brimonidine Drug Delivery System (Brimo Dds) Generation 1 in Patients With Geographic Atrophy Secondary To Age-Related Macular Degeneration. *Retina.* 2020;Publish Ah:144-155. doi:10.1097/iae.0000000000002789

30. Miller JW. VEGF: From discovery to therapy: The champalimaud award lecture. *Transl Vis Sci Technol.* 2016;5(2). doi:10.1167/tvst.5.2.9
31. Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: Results of retreatments in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(9):1177-1187. doi:10.1001/archopht.117.9.1177
32. Eng VA, Rayess N, Nguyen H V., Leng T. Complete RPE and outer retinal atrophy in patients receiving anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration. *PLoS One.* 2020;15(5). doi:10.1371/journal.pone.0232353
33. Bakri SJ, Thorne JE, Ho AC, et al. Safety and Efficacy of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapies for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2019;126(1):55-63. doi:10.1016/j.ophtha.2018.07.028
34. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2020;127(1):72-84. doi:10.1016/j.ophtha.2019.04.017
35. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: A multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology.* 2013;120(11):2292-2299. doi:10.1016/j.ophtha.2013.03.046
36. Tanaka E, Chaikitmongkol V, Bressler SB, Bressler NM. Vision-threatening lesions developing with longer-term follow-up after treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2015;122(1):153-161. doi:10.1016/j.ophtha.2014.07.046
37. 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;94(8):e757-e764. doi:10.1111/aos.13157
38. Grunwald JE, Daniel E, Huang J, et al. Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology.* 2014;121(1):150-161. doi:10.1016/j.ophtha.2013.08.015
39. Grunwald JE, Pistilli M, Ying GS, Maguire MG, Daniel E, Martin DF. Growth of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments

- trials. *Ophthalmology*. 2015;122(4):809-816. doi:10.1016/j.ophtha.2014.11.007
40. Grunwald JE, Pistilli M, Daniel E, et al. Incidence and Growth of Geographic Atrophy during 5 Years of Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2017;124(1):97-104. doi:10.1016/j.ophtha.2016.09.012
  41. Sadda SVR, Tuomi LL, Ding B, Fung AE, Hopkins JJ. Macular Atrophy in the HARBOR Study for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2018;125(6):878-886. doi:10.1016/j.ophtha.2017.12.026
  42. Abdelfattah NS, Al-Sheikh M, Pitetta S, et al. Macular Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration with Monthly versus Treat-and-Extend Ranibizumab: Findings from the TREX-AMD Trial. *Ophthalmology*. 2017;124(2):215-223. doi:10.1016/j.ophtha.2016.10.002
  43. Abdelfattah NS, Hariri AH, Al-Sheikh M, et al. Topographic Correspondence of Macular Atrophy With Choroidal Neovascularization in Ranibizumab-treated Eyes of the TREX-AMD Trial. *Am J Ophthalmol*. 2018;192:84-90. doi:10.1016/j.ajo.2018.05.008
  44. Sitniska V, Altay L, Enders P, Hermann M, Muether PS, Fauser S. Onset of Retinal Pigment Epithelium Atrophy Subsequent to Anti-VEGF Therapy in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica*. 2019;241(3):154-160. doi:10.1159/000492924
  45. Bailey C, Scott LJ, Rogers CA, et al. Intralesional Macular Atrophy in Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Age-Related Macular Degeneration in the IVAN Trial. *Ophthalmology*. 2019;126(1):75-86. doi:10.1016/j.ophtha.2018.07.013
  46. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, et al. Macular Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial Comparing Ranibizumab and Aflibercept (RIVAL Study). *Ophthalmology*. 2020;127(2):198-210. doi:10.1016/j.ophtha.2019.08.023
  47. Channa R, Sophie R, Bagheri S, et al. Regression of choroidal neovascularization results in macular atrophy in anti-vascular endothelial growth factor-treated eyes. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(1):9-19.e2. doi:10.1016/j.ajo.2014.09.012