



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Faculdade de Ciências
Departamento de Física

Faculdade de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Médicas

**EFICIÊNCIA DE RANIBIZUMAB
EM PACIENTES COM
DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA COM A IDADE
NEOVASCULAR**

Dissertação elaborada com vista à obtenção do
GRAU DE MESTRE EM OPTOMETRIA EM CIÊNCIAS DA VISÃO

Orientador: **Mestre Rafael Pérez Cambrodí**

Co-Orientadores: **Professor Doutor Paulo Torrão Fiadeiro**

Doutora M^a José Gamborino Jordá

MARIA JOÃO AZEVEDO LOURENÇO

COVILHÃ

2009



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Faculdade de Ciências
Departamento de Física

Faculdade de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Médicas

MARIA JOÃO AZEVEDO LOURENÇO

**EFICIÊNCIA DE RANIBIZUMAB
EM PACIENTES COM
DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA COM A IDADE
NEOVASCULAR**

Tese de Mestrado em “Optometria em Ciências da Visão”

Dissertação realizada sob orientação de
Mestre Rafael Pérez Cambrodí

Professor Associado do Departamento de Física da Universidade de Valência
Departamento de Oftalmologia do Hospital Internacional Medimar

Professor Doutor Paulo Torrão Fiadeiro

Professor Associado do Departamento de Física da Universidade da Beira Interior

Doutora M^a José Gamborino Jordá

Departamento de Oftalmologia do Hospital Internacional Medimar

COVILHÃ

2009

Aos que desde o início me apoiaram e acreditaram nos meus sonhos, meus pais e irmã.

AGRADECIMENTOS

Ao orientador Professor Doutor Paulo Torrão Fiadeiro, pelo apoio e disponibilidade em orientar este trabalho.

Ao co-orientador Dr. Rafael Pérez Cambrodí, por toda a ajuda, interesse e dedicação com que acompanhou esta dissertação.

À co-orientadora Dra. M^a José Gamborino Jordá, pela colaboração.

Ao Dr. Alejandro Cerviño e ao Dr. Santiago Escandón, por intercederem e facilitarem esta experiência.

À totalidade da equipa da Clínica Oftalmológica do Hospital Medimar, por toda a cooperação e apoio durante o estágio. Um especial agradecimento à Dra. Alexandra Díaz.

À amiga Mar por todo o suporte emocional.

À amiga de sempre Ana, por todo o companheirismo.

A todos os que directa ou indirectamente contribuíram para a realização deste trabalho.

"(...) se antes de cada acto nosso nos puséssemos a prever todas as conseqüências dele, a pensar nelas a sério, primeiro as imediatas, depois as prováveis, depois as possíveis, depois as imagináveis, não chegaríamos sequer a mover-nos de onde o primeiro pensamento nos tivesse feito parar."

José Saramago *in* "Ensaio sobre a Cegueira"

RESUMO

A degeneração macular relacionada com a idade é uma patologia do pólo posterior circunscrita à mácula, que afecta pessoas com mais de 50 anos. Os dados epidemiológicos referem que é a principal causa de cegueira nos países industrializados, prevendo-se que devido ao rápido envelhecimento da população, no ano 2020 o seu número haverá duplicado. A forma neovascular por ser a responsável pelo menos por 75% dos casos de cegueira, é a que suscita mais investigações. Diferentes estratégias terapêuticas estão actualmente disponíveis, com os anti-angiogénicos a liderarem as escolhas dos clínicos.

Este estudo teve como objectivos demonstrar a estabilização ou o melhoramento da acuidade visual após tratamento com ranibizumab (anti-angiogénico), num regime dose-variável, e avaliar o grau de satisfação com este tratamento dos pacientes com degeneração macular relacionada com a idade neovascular (DMRI_n). Tratou-se de um estudo quasi-experimental, com um grupo pré/pós-teste e uma amostra de conveniência de seis pessoas.

Após selecção, procedeu-se a um exame clínico completo da função visual dos pacientes (história médica e ocular, acuidade visual logMAR à distância e ao perto com cartões de leitura Bailey-Lovie, OCT e uma angiografia fluorescénica) e, no final, administrou-se o primeiro tratamento, com uma injeção intravítrea de Ranibizumab (0.5mg). Foram efectuados exames de seguimento mensais e os pacientes foram novamente tratados se necessário.

Para perceber os efeitos morfológicos do tratamento, analisou-se os valores de espessura retiniana do OCT inicial, que foram comparados com os resultados no fim do tratamento. A acuidade visual também foi comparada antes e depois do tratamento com Ranibizumab.

Para perceber a satisfação do paciente, aplicou-se o questionário MacTSQ por telefone, pouco depois do final do tratamento.

Foi verificado um incremento médio de quatro letras na acuidade visual, resultante do tratamento. Um total de 83% evitou perdas superiores a 15 letras. Verificou-se uma diminuição média da espessura da retina central de 155 µm.

O ranibizumab é eficaz na melhoria da acuidade visual e redução da espessura retiniana, tendo sido verificada uma relação tratamento-satisfação do paciente positiva.

Palavras-chave: Degeneração Macular Relacionada Com a Idade Neovascular, Ranibizumab, Satisfação com o Tratamento.

ABSTRACT

Age-related macular degeneration is a disease of the posterior pole, limited to the macula which affects people over the age of 50 years. Epidemiological data indicate that it is the most common cause of visual impairment in industrialized nations, and it is expected that due to the rapid aging of the population, in the year 2020 this number will be doubled. Because the neovascular form is responsible for at least 75% of the cases of blindness, is the one that raises further investigation. Different therapeutic strategies are currently available, with the anti-angiogenic leading the choices of clinicians.

The aim of this study was to demonstrate the stabilization or improvement of visual acuity after treatment with ranibizumab (anti-angiogenic), on a variable-dose regimen, and to assess the satisfaction of patients with Neovascular Age-related Macular Degeneration (nAMD) with this treatment. It was a quasi-experimental study, with one group pre/post-test design and a convenience trial of six persons.

After selection, a full clinical assessment of the visual function of the patients (medical and ocular history, distance and near logMAR visual acuity with Bailey-Lovie reading cards, refraction and intraocular pressure check, binocular ophthalmoscopy, fundus photography, OCT and a fluorescein angiography) was taken and, at the end of it, the first treatment was administered, with one intravitreal injection of Ranibizumab (0.5mg). After this, monthly follow-up examinations were taken, and patients were re-treated if necessary.

To be aware of the morphologic effects of the treatment, the scan OCT at baseline was analysed and compared with the results at the end of the treatment. Also, the visual acuity was compared before and after the treatment with Ranibizumab.

To understand patient satisfaction, the MacTSQ questionnaire was administered by phone, shortly after the final treatment.

It was found an average increase of four letters in visual acuity, resulting from treatment. A total of 83% avoided losses of more than 15 letters. There was an average decrease of central retinal thickness of 155 μm .

The ranibizumab is effective in improving visual acuity and in the reduction of retinal thickness, and it was found a positive relation-treatment satisfaction of patients.

Key Words: Neovascular Age-Related Macular Degeneration, Ranibizumab, Satisfaction with Treatment.

ÍNDICE

Lista de Tabelas	VIII
Lista de Figuras	IX
Lista de Abreviaturas	XI
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Anatomia	3
1.2 Degeneração Macular Relacionada com a Idade	5
1.3 Classificação	11
1.4 Epidemiologia	15
1.5 Factores de Risco.....	16
1.6 Diagnóstico.....	30
1.7 Degeneração Macular Relacionada com a Idade Neovascular	37
1.8 Tratamentos	44
1.9 Satisfação com Tratamento	71
2. MÉTODO	73
2.1 Delineamento do Estudo	73
2.2 Participantes.....	73
2.3 Material e Instrumento	74
2.4 Procedimentos.....	79
2.5 Análise dos Dados.....	80
3. RESULTADOS.....	81
3.1 Caracterização da Amostra por Sexo, Idade e Olho Estudado	81
3.2 Características do Tratamento, Duração e Número de Tratamentos.....	82
3.3 Acuidade Visual	83
3.4 Espessura da Retina Central.....	86
3.5 Satisfação com Tratamento.....	89
4. DISCUSSÃO e CONCLUSÕES	95
5. REFERÊNCIAS	99
ANEXO A.....	I
ANEXO B.....	II

Lista de Tabelas

Tabela 1 Efeitos do tratamento com ranibizumab, ensaios clínicos controlados e com distribuição aleatória.....	56
Tabela 2 Características dos participantes no estudo.....	73
Tabela 3 Material utilizado.....	74
Tabela 4. Instrumento utilizado.....	75
Tabela 5. Questionário MacTSQ, itens e respostas.....	78
Tabela 6. Descrição da alteração da AV, com o tratamento.....	85
Tabela 7. Evolução da AV Média e da Mediana.....	85
Tabela 8. Descrição da alteração da AV, com o tratamento.....	87
Tabela 9. OCT Média e Mediana Antes e Após o Tratamento.....	87
Tabela 10. Relação AV, Tratamentos e Idade.....	88

Lista de Figuras

Figura 1. Esquema de fóvea normal..	3
Figura 2. Grelha e círculos standards para classificação de DMRI e graduação de alterações no fundo ocular.....	12
Figura 3. Círculos standards para graduação de alterações no fundo ocular devidas a DMRI.	12
Figura 4. Pontuação dos factores de risco..	14
Figura 5. DMRI precoce.....	31
Figura 6. DMRI forma atrófica.	31
Figura 7. DMRI forma neovascular..	32
Figura 8. Angiografia fluoresceínica de DMRI, com neovascularização coróideia.....	34
Figura 9. Angiografia com verde indocianina de DMRI, com neovascularização coróideia.	35
Figura 10. Scan A de tomografia coerência óptica, normal e patológico.	36
Figura 11. DMRI atrófica.....	37
Figura 12. Esquema de localização de membrana neovascular extrafoveal e justafoveal.	38
Figura 13. Angiogénese.....	40
Figura 14. VEGF ligado a Pegaptanib.....	49
Figura 15. Estrutura de anticorpo.....	51
Figura 16. Mecanismo de acção do ranibizumab.	54
Figura 17. Design ensaio clínico MARINA.	57
Figura 18. Design ensaio clínico ANCHOR.....	59
Figura 19. Escala de AV Bailey-Lovie.	75
Figura 20. VISUCAM Lite®	76
Figura 21. 3D OCT®	76
Figura 22. Procedimento Clínico Injecção de Ranibizumab..	77
Figura 23. Distribuição dos pacientes por género	81
Figura 24. Distribuição dos pacientes por idade.....	81
Figura 25. Distribuição dos pacientes por olho tratado.....	82
Figura 26. Distribuição dos pacientes por número de tratamentos efectuados	82
Figura 27. Distribuição dos pacientes por duração do tratamento.....	83

Figura 28. Distribuição dos pacientes pela acuidade visual prévia (logMAR).....	83
Figura 29. Distribuição dos pacientes pela acuidade visual final.....	84
Figura 30. Evolução da AV média logMAR e da mediana.....	86
Figura 31. OCT Média e Mediana antes e após o tratamento.....	87
Figura 32. Relação entre a satisfação e o aumento da acuidade visual.....	89
Figura 33. Relação entre o desconforto sentido com os efeitos secundários e o número de tratamentos efectuados.....	90
Figura 34. Relação entre o grau de dor e o número de tratamentos.....	90
Figura 35. Relação entre a melhoria da acuidade visual e a satisfação com a informação recebida.....	90
Figura 36. Relação entre a satisfação com o custo do tratamento e a melhoria da acuidade visual.....	91
Figura 37. Relação entre a qualidade do tratamento e a melhoria da acuidade visual.....	91
Figura 38. Relação entre a idade dos pacientes e a dificuldade em chegar à clínica.....	92
Figura 39. Relação entre a melhoria da acuidade visual e o tempo gasto no Hospital.....	92
Figura 40. Relação entre o desconforto dos efeitos secundários e a disposição para repetir o tratamento.....	93
Figura 41. Relação entre a disponibilidade para incentivar outras pessoas a realizar o tratamento e a melhoria da acuidade visual.....	93
Figura 42. Relação entre a melhoria da acuidade visual e a média dos exames.....	94

Lista de Abreviaturas

- ADN – Ácido Desoxirribonucleico
Anti-VEGF – Anti-Vascular Endothelial Growth Factor
ApoE – Apolipoproteína E
AREDS – Age-Related Eye Disease Study
AV – Acuidade Visual
BF – Complement Factor B
BlamD – Depósito Laminar Basal
BlinD – Depósito Linear Basal
CFH – Complement Factor H
C2 – Complement component 2
C3 – Complement component 3
cit. – Citado
conf. - Conferir
DMRI – Degeneração Macular Relacionada com a Idade
DP – Desvio Padrão
EPR – Epitélio Pigmentar Retiniano
ed – Edição
Eds. – Editores
EMA – European Medicines Agency
ex. – Exemplo
F – Feminino
FDA – Food and Drug Administration
HDL – High Density Lipoproteins
HTRA1 – High Temperature Requirement A-1
IMC – Índice de Massa Corporal
LDL – Low Density Lipoproteins
LOC387715 – Age-Related Maculopathy Susceptibility 2
M - Masculino
MMP – Metaloproteinases de Matriz
OCT – Tomografia de Coerência Óptica
PEDF – Factor Derivado do Epitélio Pigmentar
PLEKHA1 – Pleckstrin Homology Domain, Containing Family A, Member 1
pp. – Páginas
RNAm – Ácido Ribonucleico Mensageiro

S.I. – Sem Local

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

TAP – Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group

UV – Ultravioleta

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor

VEGFR – Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

vs - Versus

Y402H – Substituição de tirosina por histidina, no aminoácido 402

1. INTRODUÇÃO

A Degeneração Macular Relacionada com a Idade (DMRI) foi referida pela primeira vez na literatura médica, no ano de 1875, como uma “doença corioretiniana central e simétrica, que ocorre em pessoas idosas” (Hudtchison and Tray, 1875 cit. por Ding et al., 2009). A esta definição acresce-se o facto de ser uma doença degenerativa e progressiva que, inicialmente, ocorre numa forma “seca” e que, posteriormente, pode evoluir para uma atrofia geográfica ou para uma neovascularização coróideia, a forma mais agressiva mas também a menos frequente (Novack, 2008).

Actualmente, é considerada pela Organização Mundial de Saúde (Resnikoff et al., 2004) uma das principais causas de cegueira irreversível, sendo que, nos países desenvolvidos, é mesmo considerada a principal causa de cegueira em indivíduos com mais de 50 anos (Kanski, 2007). De acordo com as últimas estimativas, esta situação continuará a agravar-se, associada a um aumento da população mundial e a um incremento da proporção de pessoas com mais de 65 anos, tornando a DMRI um problema de saúde pública (West & Sommer, 2001).

Considerando os custos pessoais, sociais e económicos que a DMRI acarreta, a pressão para encontrar novos tratamentos e meios preventivos é fortíssima (Ding, Patel & Chan, 2009).

Como não existe uma cura para a DMRI, a profilaxia constitui a primeira abordagem, controlando factores de risco como o tabaco, a hipertensão, o índice de massa corporal e fazendo uso de suplementos nutricionais de multivitaminas antioxidantes e zinco em pacientes com os primeiros sinais da doença (Coleman, Chan, Ferris & Chew, 2008).

A principal linha de investigação de tratamentos para esta doença diz respeito à forma mais agressiva, a DMRI neovascular. Foi neste sector que se deram os maiores avanços. As terapias de fotocoagulação, foram substituídas pela verteporfina intravenosa e depois por fármacos anti-angiogénicos, como o pegaptanib intravítreo, que actualmente está a ser substituída pelo ranibizumab intravítreo e pelo bevacizumab (sem aprovação para uso oftalmológico) (Novack, 2008).

Até muito recentemente os tratamentos disponíveis permitiam apenas o atraso do ritmo de evolução da patologia, contudo a utilização de inibidores do factor de

crescimento vascular endotelial, como o ranibizumab, possibilitou, pela primeira vez, melhoras na visão dos pacientes (Coleman et al., 2008).

Este estudo teve como objectivos: (1) Demonstrar a estabilização ou melhoria da acuidade visual após o tratamento, dose variável com Ranibizumab, (2) Demonstrar a diminuição da espessura da retina central após o tratamento, dose variável com Ranibizumab, e (3) Averiguar a satisfação com este tratamento em pacientes com Degeneração Macular Relacionada com a Idade, na sua forma neovascular.

Foram avaliadas a espessura retiniana central e a acuidade visual, tentando replicar na prática clínica os resultados de Rothenbuehler et al. (2009) e Fung et al. (2007), num regime de tratamento dose variável com ranibizumab. Após o final do tratamento, foi realizado um questionário (MacTSQ), para averiguar a satisfação com este tratamento.

1.1 Anatomia

No centro da retina, a mácula não ocupa mais que 2-3% de toda a superfície, mas é responsável pela transmissão de cerca de 90% da informação visual. Está localizada sobre o eixo óptico do olho e é sobre ela que se forma a imagem dos objectos observados (Parier & Soubrone, 2008). Compõe-se por células fotorreceptoras (cones), responsáveis pela visão das cores e do pormenor. É uma estrutura bastante diferenciada das restantes, quer pela elevada densidade de elementos neuronais, quer pelo restrito aporte sanguíneo (Snodderly, 1995, Provis et al., 2005 cit. por Neelam et al., 2009). Uma lesão que envolva esta zona, acarretará elevadas consequências visuais, como se verifica nos casos de degeneração macular relacionada com a idade.

Para melhor explicar as alterações funcionais e morfológicas do processo de envelhecimento normal e patológico, é fundamental apresentar as bases anatómicas da mácula e estruturas anexas.

A **mácula** é uma zona central, na porção posterior da retina, com um diâmetro aproximado de 5.5 mm, deslocada com relação ao disco óptico 4mm temporal e 0.8mm inferiormente (Hogan et al., 1971 cit. por Hendrickson, 2005). A nível histológico, contém várias camadas de células ganglionares e pigmento xantófilo na camada plexiforme externa (Kanski, 2007).

A **fóvea** (Figura 1), localizada no centro da mácula, apresenta-se como uma depressão na superfície retiniana interna, com um diâmetro de 1,5mm (Kanski, 2007).

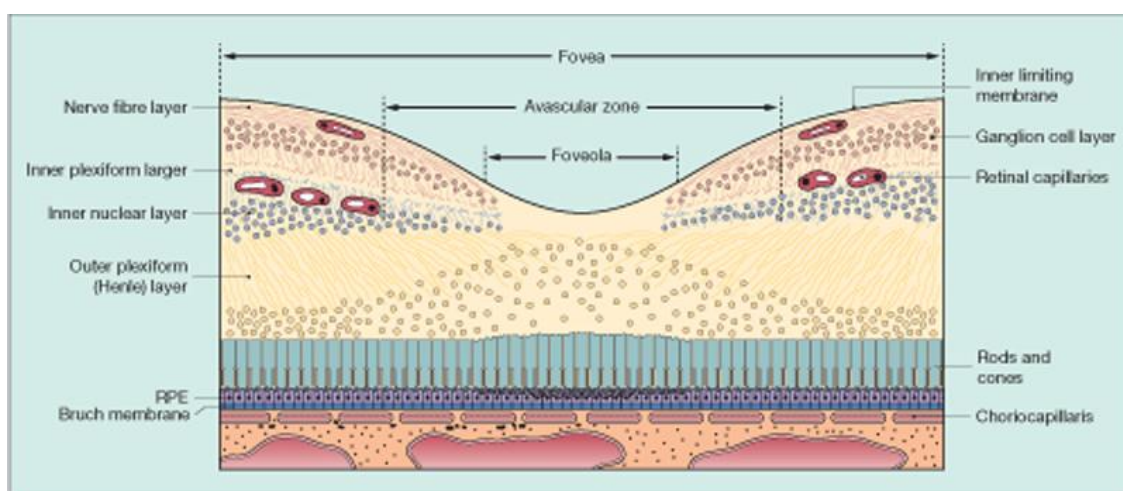


Figura 1. Esquema de fóvea normal. Fonte: Kanski, Clinical Ophthalmology – A Systematic Approach (6ª Ed), Butterworth Heinemann Elsevier, 2007.

A **foveola**, é a zona mais fina de toda a retina, constituída apenas pelos cones e seus núcleos, com ausência total de células ganglionares, perfazendo um diâmetro de 0.35mm (Kanski, 2007).

A **zona foveal avascular** apresenta um diâmetro variável, bem determinado apenas com o auxílio da angiografia fluoresceínica e localiza-se no interior da fóvea, prolongando-se para além da foveola (Kanski, 2007).

A retina pode ser dividida na neuro-retina e no epitélio pigmentar retiniano. A **neuro-retina** é formada pela membrana limitante interna, a camada de fibras nervosas, as células ganglionares, a camada plexiforme interna, a camada nuclear interna, a camada plexiforme externa, a camada nuclear externa e a camada de fotorreceptores (Kliffen et al., 1997). O **epitélio pigmentar retiniano (EPR)**, é composto por uma única camada de células hexagonais, que estão unidas ao segmento externo dos fotorreceptores pelo ápice, e que formam uma união mais fraca do que a união entre o EPR e a membrana de Bruch. O espaço virtual entre o EPR e a retina neurosensorial toma o nome de espaço subretiniano (Kanski, 2007). Ao EPR cabem funções metabólicas e de suporte, vitais para os fotorreceptores, para a manutenção da barreira hemato-retiniana e para o ciclo visual dependente de vitamina A (Grisanti & Tatar, 2008). Uma das suas funções cruciais é a actividade de fagocitose e degradação diária de até 10% do segmento externo dos fotorreceptores (Lotery & Trump, 2007).

A **membrana de Bruch** é a estrutura elástica que separa a coriocapilar do EPR (Krstić, 1991), e que regula as trocas de nutrientes e outras moléculas entre estas duas estruturas (Kaarniranta, Salminen, Eskelinen & Kopitz, 2009). É constituída por cinco elementos: lâmina basal do epitélio pigmentar retiniano, camada interna de colagénio, espessa banda de fibras elásticas, camada externa de colagénio e lâmina basal da camada interna da coriocapilar. Alterações a este nível estão muitas vezes relacionados com importantes doenças maculares (Kanski, 2007).

A **coriocapilar** é a estrutura responsável pelo aporte nutricional do EPR e dos fotorreceptores. É formada por uma rede densa de capilares coróideus fenestrados, e está separada do EPR pela membrana de Bruch (Krstić, 1991).

1.2 Degeneração Macular Relacionada com a Idade

A designação de degeneração macular relacionada com a idade (DMRI) é aplicada a alterações degenerativas que ocorrem ao nível da mácula, em pessoas com mais de 50 anos e que conduz a uma diminuição da visão central (Novack, 2008).

Trata-se de uma doença multifactorial, que afecta primeiramente os fotorreceptores, o EPR, a membrana de Bruch e a coriocapilar (Ding et al., 2009). A DMRI envolve alterações decorrentes do processo natural de envelhecimento, somadas a alterações patológicas (Zarbin, 2004). Entre os diferentes factores que conduzem a esta patologia podem incluir-se:

(1) *Genética*. Muitas evidências apontam para uma forte componente familiar no desenvolvimento desta patologia, com dados a sugerir que 23% dos casos de DMRI em fase avançada poderiam ser devidos ao envolvimento de diferentes genes, preferencialmente genes associados ao sistema de complemento “em cascata” e ao cromossoma 10q (conf. secção factores de risco).

(2) *Stress Oxidativo*. O stress oxidativo refere-se às lesões provocadas por intermediários reactivos ao oxigénio, existindo um consenso geral quanto à acumulação destas lesões no processo de envelhecimento e na patogénese da DMRI (Beatty et al., 2000). Os intermediários reactivos ao oxigénio, como o peróxido de hidrogénio (H_2O_2), o oxigénio singlete (1O_2), o anião superperóxido (O_2^-) e o radical hidroxilo (OH^\cdot), têm origem em subprodutos do metabolismo celular ou em reacções fotoquímicas (Ambati et al., 2003). Sabe-se que os carboidratos, as membranas lipídicas e os ácidos nucleicos são especialmente vulneráveis a lesões causadas por estas espécies e que a lesão contínua destes componentes celulares contribui para a patogénese de muitas doenças (Davis, 1991, Halliwell, 1991, cit. por Beatty et al., 2000). A nível ocular e por diferentes motivos, a retina é um tecido particularmente sensível a lesões provocadas por estas espécies reactivas ao oxigénio, nomeadamente devido: (a) Ao elevado consumo de oxigénio, que é maior do que em qualquer outro tecido. (b) À elevada proporção de ácidos gordos poli-insaturados, presentes na membrana do segmento externo dos fotorreceptores, que são facilmente oxidados. (c) À elevada exposição à luz visível a que a retina é sujeita ao longo da vida. (d) À abundância de cromóforos na retina neurosensorial e no EPR (como a rodopsina, melanina, lipofuscina), que absorvem a luz para produzir uma reacção química. (e) Ao próprio processo fagocitário do EPR, que parece aumentar em nove

vezes a produção de peróxido de hidrogénio extracelular (Ambati et al., 2003; Beatty et al., 2000).

A existência deste stress oxidativo a nível ocular ao longo da vida, acarreta um dano progressivo, consequência da presença de espécies reactivas ao oxigénio, que colaboram na má formação proteica e que conduzem a anomalias funcionais durante o processo de envelhecimento do EPR, podendo ser co-responsáveis pelo desenvolvimento da DMRI (Boulton et al., 1993, Beatty et al., 2000, Kaarniranta et al., 2005, Ryhänen et al., 2008 cit. por Kaarniranta et al., 2009).

(3) *Alterações Hidrodinâmicas*. A posição estratégica da membrana de Bruch, entre a fonte de nutrientes coriocapilar e o metabolicamente activo EPR, constitui um apoio à homeostase dos fotorreceptores, sendo que uma lesão a este nível compromete a função retiniana, ao interromper este trânsito de nutrientes e produtos celulares decompostos (Ambati et al., 2003). Com o envelhecimento, a membrana de Bruch aumenta linearmente a sua espessura, passando de cerca de 2 μm à nascença para, aproximadamente, 4 a 6 μm na décima década de vida (Zarbin, 2004). Está também associado um aumento da acumulação de lípidos e uma diminuição da sua elasticidade (Crisanti & Tatar, 2008). A acumulação de substâncias insolúveis, tanto nesta membrana, como no espaço sub-EPR, actuam como uma barreira à difusão eficiente de oxigénio e nutrientes aos fotorreceptores, induzindo stress oxidativo e fomentando processos degenerativos e o desenvolvimento de DMRI (Neelam et al., 2009).

(4) *Envelhecimento do EPR*. A palavra envelhecimento faz referência à perda de potencial de crescimento celular, encontrada numa grande variedade de tipos de células humanas e, supostamente, envolvida no desenvolvimento de DMRI (Ambati et al., 2003). Ao que parece, com o envelhecimento as células do EPR foveal, perdem a sua morfologia hexagonal, diminuindo também a sua densidade (Dorey et al., 1989 cit. por Grisanti & Tatar, 2008) e o número de melanossomas (Feeney-Burns et al., 1984 cit. por Grisanti & Tatar, 2008). Ocorre também uma progressiva acumulação de lipofuscina, material de armazenamento dos lisossomas, o que parece significar também uma diminuição da actividade destes com o aumento da idade (Ambati et al., 2003), tendo sido sugerido que esta auto-intoxicação com lipofuscina, acrescida da acumulação de espécies reactivas ao oxigénio pode causar apoptose e consequente perda de EPR (Sundelin et al., 1998, Shamsi & Boulton, 2001, Sutter et al., 2000, Finnemann et al., 2002 cit. por Grisanti & Tatar, 2008).

(5) *Alterações Hemodinâmicas.* A mácula está dependente da coriocalilar para o fornecimento de oxigénio, sendo que o fluxo sanguíneo da coriocalilar é independente da maior ou menor actividade metabólica retiniana. Com o processo de envelhecimento, o volume e a densidade da coriocalilar diminuem, sendo que a sua espessura passa de 200 µm ao nascer, para 80 µm aos 90 anos (Zarbin, 2004), o que, em consequência, faz diminuir o seu fluxo sanguíneo, deixando a mácula mais vulnerável a processos degenerativos (Neelam et al., 2009). Com esta diminuição do fluxo sanguíneo da coróide, presente também na DMRI, especulou-se que as alterações na coriocalilar poderiam levar a uma diminuição na difusão de resíduos derivados do EPR para o espaço intravascular, com uma acumulação de resíduos na parte exterior da membrana de Bruch (Ambati et al., 2003).

(6) *Angiogénese.* O desenvolvimento de novos vasos a partir da rede vascular pré-existente toma o nome de angiogénese (Gerber et al., 1995, cit. por Liggett & Lavaque, 2007). Estudos sugerem que este processo, quando patológico, é desencadeado por episódios de hipóxia (entre outros), que originam uma série de respostas como a secreção de factores pró-angiogénicos, numa tentativa clara de solucionar o problema inicial, mas que apenas conduzem a um agravamento da situação (conf. secção degeneração macular relacionada com a idade neovascular).

(7) *Inflamação Subclínica.* Apesar da inflamação ocular não ser clinicamente evidente na DMRI, estudos histopatológicos identificaram células inflamatórias em olhos com DMRI autopsiados, suportando a hipótese de um papel inflamatório nesta patologia (Ambati et al., 2003). Foi sugerido que a acumulação de fosfolípidos e outros materiais ao nível da membrana de Bruch poderiam produzir um potente estímulo quimiotáctico para os leucócitos, possivelmente com activação da via do “complemento de cascata” (Anderson et al., 2002, Hageman et al., 1999, Johnson et al., 2000, Mullins et al., 2000, cit. por Ambati et al., 2003).

Antes de poder ser identificada clinicamente, a primeira manifestação da DMRI é o desenvolvimento de depósitos basais, externos ao EPR (Green, 1999), sendo a sua identificação apenas possível com recurso à anatomia patológica (Coleman et al., 2008). Green & Enger (cit. por Green, 1999) propuseram dois termos para distinguir dois tipos de depósitos basais com características morfológicas e posição em relação à membrana basal do EPR distintos: (1) *Depósito laminar basal* (BlamD), constituído principalmente por material granular com colagénio de longo espaçamento, localizado entre a membrana basal do EPR e a sua membrana de plasma (2) *Depósito linear*

basal (BlinD), camada composta essencialmente por material membranoso, vesículas revestidas e não revestidas, situado externamente à membrana basal do EPR, ou seja, na zona de colagénio interno da membrana de Bruch.

A origem destes depósitos parece ser o produto de dois mecanismos distintos de sobrevivência do EPR em stress (Sarks et al., 2007). Por um lado, a formação inicial de BlinD, pode ser encarada como uma excessiva produção de membrana basal produzida pelo EPR, numa estratégia frequente de células que tentam recuperar de lesões (Sarks et al., 2007). Por outro lado, a produção de material membranoso parece ser proveniente do extravasamento sanguíneo, a um nível ultra-estrutural, na superfície baso-lateral do EPR, o que permite a expulsão de constituintes celulares lesionados, por uma resposta celular não específica do EPR sujeito a isquémia ou lesão oxidativa; pode também ser a consequência de um tráfego lipídico desregulado, que libertara partículas lipídicas sólidas (Sarks et al., 2007).

Sarks et al. (2007) concluíram que a existência em simultâneo destes dois tipos de depósitos representa o começo da fase precoce da DMRI, mesmo na presença de fundos oculares normais e de boa acuidade visual. Em termos de evolução da patologia, a presença de BlinD parece inerte, o que poderá influenciar a gravidade da patologia é a acumulação de material membranoso (Sarks et al., 2007). Ainda no mesmo estudo, os dados corroboram o conceito de duas vias conducentes a uma progressão na DMRI: (1) a acumulação de grandes quantidades de material membranoso, na forma de drusens, leva a um risco maior de desenvolvimento de DMRI tardia, particularmente sob a forma de neovascularização coróideia, num período de cinco a dez anos; (2) a existência apenas de alterações pigmentárias, constitui um menor risco de progressão da patologia, possivelmente conduzindo a uma forma atrófica, para o mesmo período de tempo.

A manifestação clínica mais precoce da DMRI é o aparecimento de drusens (Gass, 1973 cit. por Grisanti & Tatar, 2008). Os drusens são depósitos amorfos, que se depositam entre o EPR e a membrana de Bruch (Bressler et al., 1994 cit. por Grisanti & Tatar, 2008). Na sua composição podem encontrar-se complexos de proteínas, lípidos e glicoproteínas, se bem que a sua origem continue por comprovar, presumivelmente derivam de desprendimentos dos segmentos externos dos fotorreceptores após a fagocitose (Grisanti & Tatar, 2008). A sua presença é considerada natural e associada à idade, se forem pouco numerosos e localizados na retina periférica. Um aumento na região macular, do número e tamanho destes

drusens, indica a presença de DMRI inicial (Ding et al., 2009). Os drusens classificam-se, de acordo com o seu tamanho, em pequenos (diâmetro menor que 63 μm), médios (63 a 124 μm) ou grandes (maiores que 124 μm). Estes últimos, surgem em oftalmoscopia com um tamanho equivalente ao calibre das veias retinianas, que se dirigem ao nervo óptico (Bird et al. 1995). Outra terminologia clínica para os distintos drusens toma como base a aparência das suas margens (Kliffen et al., 1997; Rudolf et al., 2008): (1) *Drusens duros*, que apresentam margens discretas e são constituídos por material hialino, podendo também conter múltiplas calcificações globulares, lípidos e mucopolissacarídeos (Farkas et al., 1971, Ulshafer et al., 1990, cit. por Kliffen et al., 1997). Este tipo de drusens são considerados os mais abundantes ao longo da retina (Rudolf et al., 2008), apresentam um baixo risco para o desenvolvimento de DMRI (Coffey & Browstein, 1986, Green & Key, 1977, Green et al., 1985, Sarks, 1976, cit. por Kliffen et al., 1997) e para a diminuição da acuidade visual (Hewitt et al., 1989, Leibowitz et al., 1980, cit. por Kliffen et al., 1997). (2) *Drusens mistos* são, geralmente, maiores do que os drusens duros e são compostos por uma parte de material hialino e por outra de material granular grosseiro, podendo também apresentar grânulos de fosfato de cálcio (Green et al, 1985, cit. por Kliffen et al., 1997). Sharks et al. (cit. por Kliffen et al., 1997), referiu que este tipo de drusens são drusens “duros”, repletos de resíduos membranosos, provenientes do EPR em degeneração, que conseguiram ultrapassar a membrana basal do EPR. (3) *Drusens moles*, são universalmente considerados como a lesão mais fidedigna da presença DMRI no fundo ocular (Rudolf et al., 2008) e usualmente assemelham-se a manchas amarelo-esbranquiçadas, de bordos indistintos ou “moles” (Kliffen et al., 1997). Estão localizados, preferencialmente, dentro da fóvea (Sarks et al, 1988, cit. por Kliffen et al., 1997) e são compostos por duplas membranas enroladas (material membranoso), com calcificações e algum material amorfo (Killingsworth et al., 1990 cit. por Kliffen et al., 1997). Tendem a evoluir com maior rapidez que os drusens duros e a tornar-se confluentes, separando a membrana basal do EPR da membrana de Bruch (Green et al., 1985, cit. por Kliffen et al., 1997). Clinicamente, a presença deste tipo de drusens confluentes é considerado um factor de alto risco para o agravamento da patologia, nomeadamente pelo desenvolvimento de neovascularização subretiniana e pela atrofia geográfica (Coleman et al., 2008; Bressler et al., 1989, Green et al., 1985, Sarks, 1980, 1982, cit. por Kliffen et al., 1997).

A atrofia geográfica caracteriza-se por áreas confluentes de células mortas do EPR (com um diâmetro mínimo de 175 μm), acompanhadas por atrofia dos fotorreceptores

e camada coriocalilar adjacentes (Green & Key, 1977, cit. por Ambati et al., 2003). Pode desenvolver-se devido ao desaparecimento de drusens numa área de atenuação do EPR, ao adelgaçamento do EPR descolado ou ao envolvimento da neovascularização coróideia (Ambati et al., 2003). Estudos sugerem que a acumulação de lipofuscina ao nível do EPR e de outros produtos tóxicos provenientes de processos metabólicos reforçam a morte celular no EPR e o desenvolvimento de atrofia (Grisanti & Tatar, 2008). A atrofia geográfica tende a desenvolver-se perto da fóvea, com preservação foveolar até aos estádios mais avançados da doença, o que pode dever-se ao pigmento macular, à elevada densidade de cones na foveola ou a outros factores (Zarbin, 2004). Quando se manifesta uma diminuição da acuidade visual, esta tende a ser progressiva (Ambati et al., 2003).

A neovascularização coróideia indica um processo aberrante de angiogénese coróideia, em que novos vasos crescem a partir de vasos sanguíneos coróideus pré-existentes (Das & McGuire, 2003) e que piora bastante o prognóstico visual (Grisanti & Tatar, 2008). Na DMRI, estes vasos podem permanecer sob o EPR, ou romper o EPR e entrar no espaço subretiniano (Ambati et al., 2003). Os novos vasos tendem a exsudar fluído seroso, proteínas, lípidos ou sangue sob o EPR, conduzindo ao seu descolamento ou ultrapassando a monocamada do EPR, induzindo um descolamento da retina neurosensorial (Kliffen et al., 1997). Ainda não está claro qual é o verdadeiro estímulo à neovascularização, mas factores como os que ocorrem ao nível da membrana de Bruch, com o aumento de espessura associado à presença de depósitos, drusens duros e moles, favorecem o aparecimento de rupturas nesta membrana, por onde os novos vasos provenientes da coróide podem passar (Kuulkarni & Kuppermann, 2005). O facto de existir atrofia coriocalilar na vizinhança das zonas de crescimento neovascular sugere que a degeneração vascular e a isquémia na coróide podem ser, igualmente, factores importantes a considerar (Gass, 1997, cit. por Feigl, 2009). Existem também evidências da intervenção de factores inflamatórios, particularmente macrófagos (Sarks et al., 1980, Penfold et al., 1985, 1987, cit. por Feigl, 2009), que podem secretar citocinas e quimiocinas, causando ainda mais lesões celulares, degradação da membrana de Bruch e angiogénese (Chen et al., 2007, cit. por Coleman et al., 2008). Sabe-se ainda que a existência de rupturas na membrana de Bruch e a secreção local de factores angiogénicos, em particular o factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF), foram considerados relevantes na patogénese da neovascularização coróideia (Yi et al., 1997, Pierce et al., 1995, cit. por Grisanti & Tatar, 2008), dado que influenciam as células endoteliais a

estimular o crescimento de precursores para a neovascularização (Killingsworth, 1995, cit. por Feigl, 2009). Kulkarni & Kuppermann (2005), numa revisão de literatura confirmaram que a patogénese da neovascularização coróideia ainda não está claramente compreendida e sugeriram a seguinte sequência natural para a formação dos neovasos: (1) degeneração senil do EPR, (2) formação de drusens, (3) ruptura da membrana de Bruch, (4) formação de neovasos coróideus, (5) cicatrização dos neovasos.

É característico o desenvolvimento de uma cicatriz fibrovascular ou disciforme na fase final da patologia, frequentemente vascularizada pela circulação coróideia e algumas vezes com contribuição retiniana, podendo apresentar componentes subretinianos e sub-EPR (Green, 1999, Green & Enger, 1993, cit. por Ambati et al., 2003). A cicatriz disciforme separa as células do EPR e os fotorreceptores do seu suporte de nutrientes, a coriocapilar (Kliffen et al., 1997), o que conduz a uma diminuição de visão permanente (Grisanti & Tatar, 2008), proporcional ao seu diâmetro e espessura (Ambati et al., 2003).

1.3 Classificação

Existem múltiplos sistemas de classificação e graduação da DMRI, mas os principais estão fortemente baseados no “Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading Scheme”, que utiliza a presença de drusens, irregularidades pigmentarias, atrofia geográfica e neovascularização, para classificar a doença (Royal College of Ophthalmologists, 2009). Na prática, é utilizada uma grelha (constituída por três círculos com os seguintes raios: 500, 1500 e 3000 μm e quatro linhas radiais, concêntricas com o centro da mácula), que é colocada sobre as fotografias do fundo ocular e que pretende definir nove áreas diferentes da mácula. Para estimar o tamanho dos drusens, a área que abrangem e as áreas de pigmentação, são utilizados três conjuntos de círculos impressos em plástico transparente (Figura 2) (Bartlett & Eperjesi, 2007).

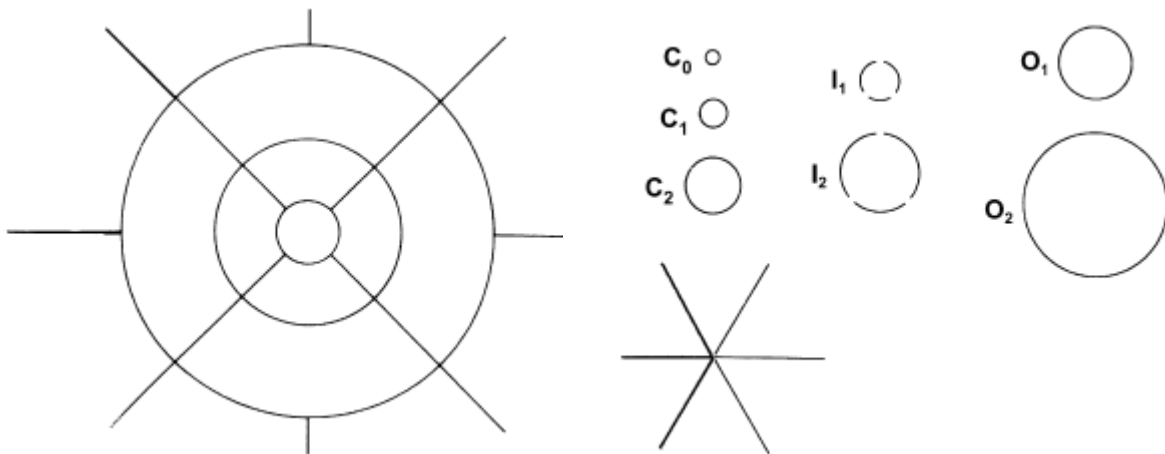


Figura 2. Grelha e círculos standards para classificação de DMRI e graduação de alterações no fundo ocular. Fonte: Survey of Ophthalmology 52, 655-671, 2007.

Devido à sua elevada complexidade, foram desenvolvidos esforços para simplificar esta classificação e torná-la aplicável à realidade clínica e, em meados da década de noventa, surgiu a “International Classification and Grading System for Age-related Maculopathy and Age-related Macular Degeneration”, proposta por Bird et al. (1995). Na prática, usa também uma grelha de três círculos com quatro linhas radiais, centrados na foveola, mas apenas cinco círculos impressos em plástico, para estimar o tamanho e a área afectada pelos drusens e as áreas com aumento ou diminuição de pigmentação – Figura 3 (Bird, 1995; Bartlett & Eperkesi, 2007).

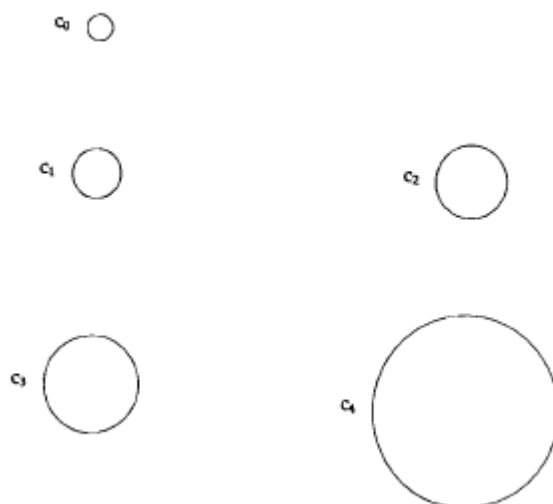


Figura 3. Círculos standards para graduação de alterações no fundo ocular devidas a DMRI. Fonte: Survey of Ophthalmology 39, 367-374, 1995.

Esta classificação pretendia distinguir as manifestações iniciais do envelhecimento macular como os drusens e as irregularidades pigmentárias, das manifestações avançadas, como a atrofia geográfica e a neovascularização, designando a primeira fase por *Maculopatia Relacionada com a Idade* e a segunda por *Degeneração Macular Relacionada com a Idade, em fase avançada* (Bird, 1995; Bartlett & Eperkesi, 2007; Royal College of Ophthalmologists, 2009). Na literatura mais recente, este continua a ser um dos sistemas mais utilizados, contudo a terminologia da fase inicial por vezes não é utilizada, sendo referida como degeneração macular relacionada com a idade (DMRI) precoce, para diferenciar da fase mais tardia (Feigl, 2009). As características diferenciadoras das duas fases são as seguintes:

DMRI Precoce. Nesta fase, as alterações patológicas incluem a presença de drusens moles, com diâmetro maior que 63 μm , áreas de hiperpigmentação associadas a drusens e localizadas ao nível da retina externa ou da coróide e áreas de hipopigmentação do epitélio pigmentar retiniano (Bird et al., 1995; Royal College of Ophthalmologists, 2009);

DMRI Tardia ou Avançada. Este termo é utilizado para definir as fases finais da doença. Pode ocorrer na forma de atrofia geográfica, em que existe uma área bastante demarcada de despigmentação (completa ou parcial), que evidencia a atrofia ou ausência do epitélio pigmentar retiniano, subentendendo um diâmetro mínimo de 175 μm (equivalente ao círculo C2 da figura 3). Os bordos desta lesão são habitualmente recortados e, pela área, de despigmentação é possível observar os vasos coróideus (Bird et al., 1995).

Pode também ocorrer sob a forma neovascular ou exsudativa, que se caracteriza por descolamentos do EPR, associados ou não a descolamentos da retina neurosensorial, membrana neovascular subretiniana ou sub-EPR, hemorragias subretinianas, tecido cicatricial epiretiniano, intraretiniano, subretiniano ou sub-EPR e exsudados duros (lipídicos) na área macular (Bird et al., 1995).

Sistemas como os anteriores, para classificação da DMRI, são de difícil aplicação na prática clínica, pelo que a utilização da classificação proposta pelo grupo “Age-Related Eye Disease Study” (AREDS), está em ampla expansão. Esta escala para a DMRI, foi dividida em quatro categorias (Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2001a; Royal College of Ophthalmologists, 2009):

Categoria 1 (Sem DMRI). Poucos ou nenhuns drusens pequenos (diâmetro menor que 63 µm);

Categoria 2 (DMRI Inicial). Presença de, pelo menos, uma das seguintes características: drusens pequenos múltiplos, alguns drusens intermédios (diâmetro entre 63 e 124 µm) ou anomalias no EPR;

Categoria 3 (DMRI Intermédia). Presença de, pelo menos, uma das seguintes características: drusens intermédios extensos e, pelo menos, um drusen grande (diâmetro maior que 124 µm) ou atrofia geográfica sem envolvimento do centro da fóvea;

Categoria 4 (DMRI Avançada). Presença de atrofia geográfica com envolvimento da fóvea e/ou evidências de DMRI neovascular.

O mesmo grupo de trabalho apresentou posteriormente um algoritmo de cálculo fácil, para a previsão do risco de progressão da patologia para uma forma avançada, em cinco anos (Figura 4). Este esquema tem em consideração a presença de, pelo menos, um drusen grande e de qualquer alteração de pigmentação, em ambos os olhos, calculando o risco para cada um dos passos de 0 a 4, de 0.4%, 3.1%, 11.8%, 25.9% e 47.3%, respectivamente. Se o paciente já apresenta DMRI avançada num dos olhos, a estimativa do risco para cinco anos é feita partindo de uma pontuação de 2, para contabilizar a existência de alterações significativas no primeiro olho e adicionando a este valor as alterações encontradas no segundo olho.

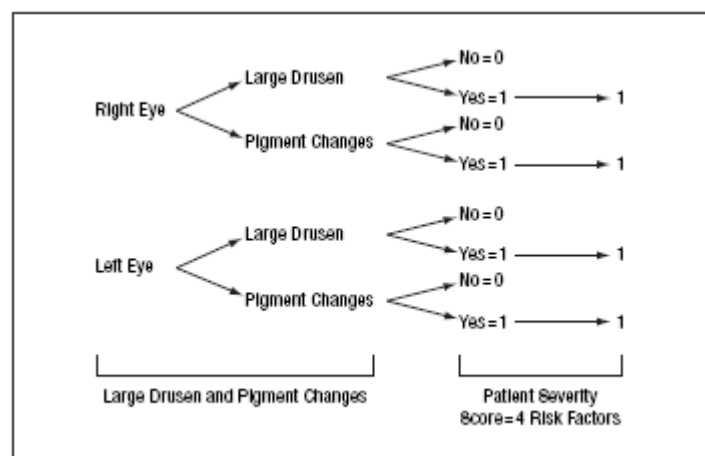


Figura 4. Pontuação dos factores de risco. Fonte: Archives of Ophthalmology, 123, 1570-1574, 2005.

1.4 Epidemiologia

A DMRI é a terceira causa mais importante de cegueira irreversível no mundo (Resnikoff et al., 2004), sendo que, nos países desenvolvidos, é mesmo considerada a principal causa de cegueira em indivíduos com mais de 50 anos (Kanski, 2007).

A prevalência de DMRI tem sido alvo de numerosos estudos populacionais, principalmente em países desenvolvidos (Klein et al., 1999). Uma meta-análise conduzida pelo “Eye Disease Prevalence Research Group” (Friedman et al., 2004) juntou dados de diferentes estudos populacionais dos Estados Unidos, Europa e Austrália (Baltimore Eye Survey, Beaver Dam Eye Study, Salisbury Eye Evolution Project, Barbados Eye Study, Blue Mountains Eye Study, Melbourne Vision Impairment Project e Rotterdam Study) e concluiu que a prevalência de DMRI nos Estados Unidos é de 1.47%, existindo cerca de 1.75 milhões de indivíduos com esta patologia. Este grupo, dado o rápido envelhecimento da população, estimou que, no ano 2020, a DMRI apresentará um aumento de 50%, passando para 2.95 milhões o número de pessoas atingidas. Desta análise resultaram também dados sobre a prevalência de DMRI na Europa Ocidental, onde existem cerca de 3.35 milhões de indivíduos com esta patologia, e na Austrália, onde o número de casos alcança os 130 mil. Todos os dados recolhidos revelaram um aumento drástico da prevalência de DMRI (combinação da forma atrófica e neovascular) com o aumento da idade, passando de uma prevalência de 0.34% em pacientes entre os 50 e 54 anos, a 0.39% entre os 55 e 59 anos, a 0.56% entre os 60 e 64 anos, a 0.91% entre os 65 e 69 anos, a 1.66% entre os 70 e 74 anos, a 3.24% entre os 75 e 79 anos, para cerca de 11.77% aos 80 anos ou mais, na população dos Estados Unidos. Os dados não revelaram diferenças de prevalência entre os géneros feminino e masculino, com excepção apenas para a faixa etária a partir dos 80 anos, em que a proporção de mulheres afectadas é maior (16.39% nas mulheres, comparado com 11.90% nos homens).

Um outro grupo de trabalho, “The European Eye Study” (Augood et al., 2006), também recolheu e analisou dados sobre a prevalência de DMRI, em sete países europeus (Noruega, Estónia, Reino Unido, França, Itália, Grécia e Espanha). Chegou à conclusão que na população europeia, com 65 ou mais anos, a prevalência de DMRI é de 3.3%. Aplicando estes dados à população da União Europeia, a partir dos 65 anos, concluiu que um total de 2.5 milhões de pessoas apresenta esta patologia.

Alguns estudos, como “The National Health and Nutrition Examination Survey III”, “Colorado-Wisconsin Study”, e “The Salisbury Eye Evaluation Project”, têm revelado

diferenças étnicas na prevalência de DMRI (Wang et al., 2007; Bressler et al., 2008). Dos resultados obtidos surgem evidências de que a prevalência desta patologia é menor em indivíduos negros que em brancos. Foi avançada como eventual justificação, a presença de uma maior pigmentação e alterações genéticas, que protegem a população negra (Wang et al., 2007).

Portugal carece de dados concretos sobre a prevalência e incidência da DMRI, pelo que o grupo de trabalho sobre o Programa Nacional de Saúde da Visão (Dinis et al., 2004), tomando como referência o estudo de Roterdão, o estudo de “Wisconsin – Beaver Dam” e os dados do Instituto Nacional de Estatística inferiu que, para Portugal, a previsão no que respeita à DMRI neovascular, entre os 65 e 74 anos, para um total de 919 862 indivíduos nesta faixa etária, estaria entre 3 680 a 6 440 doentes; a partir dos 75 anos, para um total de 688 493 indivíduos, haveria entre 23 410 a 32 360 doentes.

1.5 Factores de Risco

Muitos estudos epidemiológicos têm sido desenvolvidos com o objectivo de identificar possíveis factores de risco na DMRI. Foram-lhe associados factores como a idade, oculares, sistémicos, genéticos, demográficos, ambientais e de estilos de vida (Evans, 2001; Wang e al., 2007; Royal College of Ophthalmologists, 2009; Ding et al., 2009).

1.5.1 Idade.

Em diferentes estudos epidemiológicos, a idade foi considerada como o factor de risco mais importante na DMRI (Snow & Seddon, 1999; Evans, 2001; Kanski, 2007; Coleman et al., 2008). Este aumento do risco com a idade foi explicado por distintos mecanismos, como a hipótese de associação a um aumento dos danos retinianos, causados pelo gradual e cumulativo stress oxidativo diário; outra hipótese sugere perda das funções fisiológicas normais das células do epitélio pigmentar retiniano (EPR), contribuindo para a formação de drusens; foi ainda avançada a hipótese de lesão ao nível do ADN mitocondrial (Ding et al., 2009).

1.5.2 Factores oculares.

A hipermetropia foi considerada como um factor de risco para o desenvolvimento de DMRI (The Eye Disease Case-Control Study Group, 1992; Wang et al., 1998; AREDS, 2000; Ikram et al., 2003). Esta associação com a DMRI numa fase inicial levou alguns autores (Ikram et al., 2003) a sugerir um redobrar da atenção em pacientes com mais de 70 anos, que apresentassem uma hipermetropia maior que 3.00 dioptrias. Contudo,

a razão desta relação ainda não está clara (AREDS, 2000) e também surgiram dados na literatura que afirmam o contrário, pelo que alguns autores consideram que a sua inclusão como factores de risco, pode dever-se a um viés na selecção das amostras ou a acontecimentos ocasionais que influenciaram os resultados dos estudos (Ulvik et al., 2005; Wang et al., 2007).

A cor da íris e a sua possível ligação com um aumento do risco de DMRI, também foi alvo de estudos, mas os resultados foram algo inconsistentes (Wang et al. 2007). Klein et al. (1998), no estudo de Beaver Dam, sobre a associação de distintos factores oculares com a DMRI, não obtiveram qualquer relação com a maior ou menor pigmentação da íris. Por outro lado, Nicolas et al. (2003), estabeleceram uma associação com olhos claros, com pouca pigmentação, contudo, sem significância estatística, por se tratar de uma amostra pequena, recomendaram novos estudos. Resultados como estes foram replicados por diversas vezes, pelo que a resposta sobre a implicação da íris ainda não está esclarecida (Royal College of Ophthalmologists, 2009).

A relação entre a cirurgia da catarata e o desenvolvimento de DMRI é, igualmente, uma questão em discussão (Wang et al., 2007; Royal College of Ophthalmologists, 2009). Armbrecht et al. (2003), num estudo prospectivo, encontraram um claro benefício, em termos de qualidade de vida e função visual, para os pacientes que realizaram cirurgia de cataratas e apresentavam DMRI numa fase inicial ou intermédia. Neste estudo, nenhum dos participantes operado evoluiu, após a cirurgia, para a forma neovascular da doença. Por outro lado, Wang et al. (2003), juntando dados de dois grandes estudos (Beaver Dam e Blue Mountains), encontraram um risco para o desenvolvimento de DMRI avançada duas a cinco vezes mais elevado nos pacientes que realizaram cirurgia de cataratas. Estes dados sugerem que o acto cirúrgico em si (por alterações inflamatórias após o trauma) ou a alteração das condições oculares após a cirurgia (por um aumento de exposição à luz, indutora de lesão fototóxica) poderiam favorecer o desenvolvimento de DMRI. Mais recentemente, Klein et al. (2008), num estudo com a população de Beaver Dam, voltaram a encontrar uma forte associação entre a extracção do cristalino e o desenvolvimento de DMRI. Neste estudo em concreto, foi encontrada uma frequência de DMRI 60% mais elevada no grupo que realizou a cirurgia, em comparação com o grupo de controlo que não a havia realizado. São necessários mais estudos populacionais, sobre esta associação, uma vez que ainda não há uma resposta definitiva (Wang et al., 2007; Royal College of Ophthalmologists, 2009).

1.5.3 Factores sistémicos.

Foram estudadas hipóteses sobre o envolvimento de factores sistémicos como a doença cardiovascular, a hipertensão, o colesterol ou a diabetes, na etiologia da DMRI (Snow & Seddon, 1999; Evans, 2001; Coleman et al., 2008; Royal College of Ophthalmologists, 2009).

Alguns estudos apresentaram resultados favoráveis a uma ligação entre a história de doença cardiovascular e o desenvolvimento de DMRI (Snow & Seddon, 1999; Evans, 2001; Hogg et al., 2008), todavia outros não encontraram qualquer relação (Klein et al., 2003b; Tomany et al., 2004b), sendo uma hipótese que necessita mais estudos.

O papel da hipertensão na etiologia da DMRI continua por confirmar (Snow & Seddon, 1999). A hipertensão é uma condição com potencial isquémico e revelou associação positiva com a DMRI, em diversos estudos (Snow & Seddon, 1999; Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2000; Hyman et al., 2000; Klein et al., 2003b; van Leeuwen et al., 2003; Hogg et al., 2008; Virgerling, 1995, cit. por Feigl, 2009). Muitos outros estudos, por outro lado, não encontraram qualquer ligação (Klein et al., 2003a; Vinding, 1992, Hirvela, 1996, Smith, 1999, cit. por van Leeuwen, 2003).

A relação entre o colesterol e a DMRI, também foi alvo de investigação. Foi detectada, em alguns estudos, uma relação inversa entre os níveis de lípidos e a DMRI, em que pessoas com níveis de colesterol LDL (lipoproteínas de baixa densidade) elevados ou valores serológicos de colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidade) baixos apresentavam menor risco de desenvolver DMRI (Klein et al., 2003b, 2004). Hyman et al. (2008) encontraram relação entre os níveis de colesterol ingeridos e a DMRI neovascular. Há evidências desta ligação, contudo ainda são necessários mais estudos (Snow & Seddon, 1999).

Supondo a existência destas associações, tanto de hipertensão como de colesterol, com a DMRI, foram efectuados estudos sobre o efeito protector de medicação anti-hipertensiva e da medicação para baixar o nível de colesterol no processo de desenvolvimento da DMRI, sendo que os resultados não revelaram qualquer tipo de influência protectora (Klein et al., 2004; van Leeuwen, 2004; Wang et al., 2007; Royal College of Ophthalmologists, 2009).

Outros estudos sobre factores sistémicos debruçaram-se sobre a diabetes, uma vez que esta patologia afecta a circulação coróideia, a membrana de Bruch e o epitélio

pigmentar retiniano, o que poderia pressupor um aumento do risco de DMRI (Klein et al., 2004). Contudo, poucos estudos confirmaram esta relação, a grande maioria dos dados epidemiológicos recolhidos não detectou esta associação entre a diabetes e o desenvolvimento de DMRI (Klein et al., 2004; Wang et al. 2007; Royal College of Ophthalmologists, 2009), o que leva a supor que se existe provavelmente é fraca (Vingerling, 1995, cit. por Snow & Seddon, 1999). Snow & Seddon (1999) apresentaram dois aspectos para justificar esta falta de dados conclusivos: (1) a DMRI é de difícil diagnóstico na presença de retinopatia diabética, (2) a exclusão dos diabéticos dos estudos para a DMRI, o que conduz a uma atenuação da eventual relação nos estudos publicados.

1.5.4 Factores genéticos.

A existência de história familiar de DMRI constitui um forte factor de risco, que chega a ser três vezes mais elevado do que nos indivíduos sem estes antecedentes (Wang et al., 2007). Estudos efectuados por Klaver et al. (1998b) chegaram à conclusão que cerca de 23% dos casos de DMRI em fase avançada poderiam ser atribuídos a factores genéticos. Contudo, no que concerne à pesquisa dos determinantes genéticos responsáveis por este aumento do risco, os progressos têm sido lentos. As pesquisas sugerem a presença de múltiplos genes responsáveis pela maior susceptibilidade dos indivíduos afectados, porém, evidências de distintos estudos populacionais apontam preferencialmente para genes associados ao sistema de cascata do complemento (“complement cascade”) e um locus do cromossoma 10q (Wang et al., 2007; Lotery & Trump, 2007; Coleman et al., 2008; Ding et al., 2009; Royal College of Ophthalmologists, 2009):

1.5.4.1 Sistema de cascata do Complemento

O sistema complemento é um componente importante do sistema imunitário inato, que inclui mais de 30 proteínas e protege o corpo de infecções, ao mesmo tempo que permite o reconhecimento e facilita a eliminação de elementos patogénicos ou materiais não desejados (Klein, 2005; Ding et al., 2009). O inadequado funcionamento deste sistema de cascata pode resultar em lesões no tecido adjacente normal. O facto de numerosos estudos revelarem a presença de componentes deste sistema em drusens e no EPR de pacientes com DMRI, levantou a hipótese do envolvimento deste sistema na etiologia da doença (Ding et al., 2009). Actualmente, estão reconhecidos genes distintos que codificam proteínas envolvidas no sistema de cascata do

complemento e que aumentam ou diminuem o risco de desenvolver DMRI (Royal College of Ophthalmologists, 2009).

As primeiras evidências datam de 2005, quando quatro grupos de trabalho (Edwards et al. 2005; Hageman et al., 2005; Haines et al., 2005; Klein et al., 2005) apresentaram resultados conclusivos sobre o envolvimento do alelo Y402H (substituição de tirosina por histidina no aminoácido 402) do factor de complemento H (CFH), no cromossoma 1q31, no desenvolvimento de DMRI. O CFH é uma glicoproteína sanguínea, reguladora negativa do sistema de complemento alternativo, predominantemente produzida no fígado. Foi sugerido que este polimorfismo do alelo Y402H no CFH interfere com as suas funções reguladoras, conduzindo a uma activação descontrolada do sistema de complemento (Lotey & Trump, 2007), levando a um excesso de inflamação e lesão tecidual (Johnson et al., 2006, cit. por Ding, 2009), contribuindo assim para o desenvolvimento de DMRI. Edwards et al. (2005) concluíram que este polimorfismo poderia justificar 50% dos casos de DMRI.

Após comprovação científica do papel importante que o sistema de complemento tem nesta patologia, mais investigações revelaram o envolvimento dos factores de complemento B (BF), componente 2 (C2) e componente 3 (C3) (Lotey & Trump, 2007; Coleman et al., 2008; Ding et al., 2009).

O factor de complemento C3, elemento central do sistema de cascata do complemento, passou a plausível candidato na etiologia da DMRI, desde que o produto da sua clivagem, C3a, foi encontrado em drusens (Hageman et al., 2001, Johnson et al., 2001, cit. por Despriet, 2009). Yates et al. (2007) confirmaram que um polimorfismo no gene C3 do cromossoma 19p13, está fortemente associado com o desenvolvimento de DMRI. Neste estudo na população inglesa e escocesa, ficou demonstrado que o haplótipo C3F, de migração rápida na electroforese, tem um papel importante nesta patologia, com um aumento do risco em 2.6 vezes. Mais recentemente, o estudo efectuado por Despriet et al. (2009) voltou a implicar a existência de polimorfismos no gene de C3, tanto na fase inicial como na fase avançada da DMRI. O mesmo grupo, para tentar perceber a magnitude das implicações da associação entre C3 e a DMRI, procedeu a uma meta-análise dos estudos efectuados até ao momento. Concluíram que a contribuição total do componente C3 é menor do que a de outros polimorfismos estudados, com uma estimativa de 25.4% em comparação com os 55.6% do CFH Y402H.

O estudo desenvolvido por Gold et al. (citado por School, 2007) apresentou outros dois genes, o factor de complemento B e C2, separados por 500 pares de bases no cromossoma 6p, na zona de maior histocompatibilidade. Foram identificados um haplótipo comum, associado a um aumento do risco de DMRI, e dois haplótipos protectores (odds ratio = 0.45 e 0.36, respectivamente). Estes achados podem indicar alterações na actividade enzimática do BF, que por sua vez podem fazer diminuir a actividade do complemento, conduzindo a um menor risco de formação de drusens; a associação com C2 pode ser o reflexo da grande proximidade com BF (Lotery & Trump, 2007).

1.5.4.2 Locus do Cromossoma 10q

Evidências do envolvimento do cromossoma 10q26 com a DMRI datam de 2003, quando um estudo de Majewski et al. (cit. por Ding, 2009) a mais de 70 famílias sugeriu a presença de um gene que aumenta o risco de DMRI. Posteriormente, uma meta-análise de estudos genéticos para a DMRI (Fisher et al., 2005) voltou a obter fortes evidências do envolvimento do cromossoma 10q26, considerando mesmo que seria a zona encontrada no estudo com resultados mais significantes. A região do cromossoma 10q26, onde os polimorfismos ocorrem, tem estado envolta em controvérsia (Haines et al., 2007; Royal College of Ophthalmologists, 2009).

Jakobsdottir et al. (2005) analisaram dados sobre o cromossoma 10q26, na tentativa de encontrar genes relacionadas com a DMRI e identificaram três genes, PLEKHA1 (Pleckstrin Homology Domain, Containing Family A, Member 1), LOC387715 (Age-Related Maculopathy Susceptibility 2) e HTRA1 (High Temperature Requirement A-1), directamente implicados. Os polimorfismos nos locus PLEKHA1/LOC387715 foram considerados os que mais contribuíram para aumentar a susceptibilidade à DMRI, com um risco populacional atribuível de 57%. Estudos adicionais desenvolvidos por Riviera et al. (2005) encontraram uma associação desta patologia com dois genes, o PLEKHA1 e o LOC387715. A associação mais forte foi encontrada com o gene LOC387715, sugerindo que seria o segundo gene mais susceptível para a DMRI, conferindo um aumento do risco de 7.6 vezes.

Outros dois grupos de trabalho (DeWan et al., 2006; Yang et al., 2006) apresentaram um polimorfismo na região HTRA1, no cromossoma 10q26, como a maior factor de risco genético para o desenvolvimento de DMRI. DeWang et al. (2006) referiram um risco dez vezes mais elevado de desenvolver DMRI neovascular, numa população

chinesa com este polimorfismo. Yang et al. (2006) estimaram, para uma população caucasiana, um risco de DMRI de 49.3%, atribuível à presença de alterações no gene HTRA1 que, como consequência, poderiam induzir alterações na membrana de Bruch e favorecera sua invasão por vasos coróideus, como ocorre na forma neovascular da DMRI.

Actualmente, ainda não existe consenso, pelo que mais estudos são necessários para confirmar qual ou quais são verdadeiramente variantes genéticas (Royal College of Ophthalmologists, 2009).

1.5.4.3 Outros

Nos últimos anos, o envolvimento de genes implicados no metabolismo lipídico, como a Apolipoproteína E (ApoE), tem sido associado com a DMRI (Kaur et al., 2008). O gene da ApoE está localizado no cromossoma 19q13.2, tendo sido localizadas três isoformas, definidas por alteração da posição de aminoácidos, nas posições 112 e 158: E2, E3 e E4 (Thakkestian et al., 2006); o seu papel fisiológico principal, como proteína transportadora de lípidos, é facilitar a ligação de LDL aos receptores de LDL nas membranas celulares, regulando assim a entrada do colesterol requerido pelas células. (Ding et al., 2009).

Dados sobre o estudo de Roterdão registaram um factor protector, que diminuía o risco de desenvolve DMRI, no polimorfismo da isoforma ApoE4 e um factor que aumentava ligeiramente o risco, no polimorfismo da isoforma ApoE2 (Klaver et al., 1998a). Uma meta-análise mais recente, confirmou estes dados e sugeriu um risco de 20% associado ao polimorfismo em ApoE2 e um efeito protector de 40% em ApoE4, no desenvolvimento de DMRI (Thakkestian et al., 2006).

Por outro lado, existem estudos que não conseguiram provar esta associação da DMRI e os polimorfismos em ApoE (Kaur et al., 2006, Schmidt et al., 2005, Schultz et al., 2003, Wong et al., 2006, cit. por Ding, 2009).

Em relação à implicação de outros genes, a meta-análise de estudos genéticos para a DMRI (Fisher et al., 2005) apresentou dados sobre o envolvimento dos cromossomas 2p, 3p e 16, onde as variantes genéticas estão ainda por estudar.

1.5.5 Factores demográficos.

Foi estudada a relação entre a DMRI e distintos factores demográficos, como o género e hormonas, a raça e os factores socio-económicos. Para a maioria destes factores a resposta sobre a sua possível influência na DMRI ainda é incerta.

1.5.5.1 Género e Hormonas Sexuais

Alguns estudos apontam para diferenças na prevalência de DMRI de acordo com o género, estando o sexo feminino sujeito a um risco mais elevado (Klein, 1992, Mitchell, 1995, & Virgerlin, 1995, cit. por Defay, 2004). Evans (2001) atribuiu esta diferença ao facto das mulheres apresentarem uma maior esperança de vida que os homens.

Investigadores do grupo “The Eye Disease Case-Control Study Group” (1992), sugeriram uma associação protectora entre a exposição a estrogénios externos e a DMRI neovascular, em mulheres após a menopausa. Snow et al. (2002), também confirmaram esta associação e acrescentaram dados sobre a idade mais avançada da menarca e um maior risco de DMRI, provavelmente relacionado com a menor exposição a estrogénios. Freeman et al. (2005), estudando também esta temática, apenas encontraram relação clara entre a terapia de substituição hormonal e a diminuição do risco de desenvolvimento de drusens grandes (preditivos de DMRI avançada). Não tendo sido demonstrada nenhuma associação estatisticamente significativa entre a terapia de substituição hormonal e a DMRI, inicial ou avançada, mesmo assim sustentam que os estrogénios podem desempenhar um papel importante na função retiniana. O modo como os estrogénios protegem a retina contra a formação de drusens grandes ainda é desconhecido, contudo um hipotético mecanismo sugere que os estrogénios conferem protecção contra a lesão oxidativa, responsável pelo processo de envelhecimento da retina, dado que já foi provado que se trata de um antioxidante, por inibir a peroxidação lipídica (Evans, 1998, cit. por Freeman, 2005). Mais recentemente, dados provenientes do “Women’s Health Initiative Study” ao longo de cinco anos, concluíram que mulheres após a menopausa que efectuavam terapia de substituição com estrogénios equinos, combinados com progestina, apresentavam uma prevalência reduzida de drusens moles e DMRI neovascular (Haan et al., 2006). Outros estudos não encontraram evidências desta relação entre exposição hormonal e DMRI (Klein et al., 2000; Defay et al., 2004; Nirmalan et al., 2004), pelo que estão recomendados mais estudos para clarificar esta associação.

1.5.5.2 Raça

O estudo da DMRI em diferentes raças é um assunto controverso. Na planificação das investigações, por vezes, os factores de risco em estudo não estão devidamente clarificados, faltando determinar se estão em estudo diferenças genéticas ou de estilos de vida – por exemplo, quando agrupam como “negros” todas as pessoas de África, estão acumulando pessoas com as mais diversas origens genéticas e culturais (Evans, 2001). Registado este facto, referente ao modo como são efectuados os estudos, de um modo geral a prevalência de DMRI apresenta diferenças nos diversos grupos étnicos, em distintas partes do mundo (Klein, et al., 2004). Dados obtidos em diferentes estudos, sugerem que a gravidade da DMRI na população negra pode ser menor que na população branca (Friedman et al., 1999; Klein et al., 2003a; Schachat et al., 1995). Jampol & Tielsch (cit. por Klein et al., 2003a) levantaram a hipótese de que para esta maior prevalência de DMRI avançada na raça branca, estava implicado o aumento de melanina coróideia na raça negra, que apresentaria um efeito protector para o EPR, os fotorreceptores e a membrana de Bruch, por mecanismos de efeitos antioxidantes ou por maior habilidade para absorver raios luminosos capazes de lesionar as camadas posteriores da retina. Outros estudos que se debruçaram sobre a DMRI entre hispânicos, também identificaram uma menor prevalência das fases avançadas desta doença nesta população, com prevalência de fases iniciais idênticas (Cruickshanks et al., 1997; Muñoz et al, 2005; Varma et al., 2004). Muñoz et al. (2005), formularam diferentes hipóteses justificativas, como o facto de apresentarem menor esperança de vida ou por apresentarem diferenças genéticas ou de pigmentação do EPR e coróide, a patologia não evoluiria para a fase mais avançada, contudo as verdadeiras razões para este facto são ainda desconhecidas.

1.5.5.3 Factores Socio-económicos

Não existem mecanismos biológicos que suportem uma associação causal entre a DMRI e factores socio-económicos (Wang et al., 2007). Porém, a verdade é que em alguns estudos os factores socio-económicos foram implicados na distribuição da DMRI na população (The Eye Disease Case-Control Study Group, 1992; Klein et al., 2001). Foi encontrada uma relação entre o maior risco de DMRI inicial e os baixos níveis de educação (Klein et al., 2001). Ao que parece, estão associadas maiores percentagens de fumadores e menor consumo de suplementos vitamínicos a um menor nível de educação, factores estes que já foram associados à DMRI (Klein et al. 1998, cit. por Klein et al., 2001). Por outro lado, estudos como o de Beaver Dam,

Framingham Eye Study e Health Nutrition Examination Survey III não foram capazes de provar esta associação (Klein et al., 2001), pelo que é improvável que exista uma relação entre a DMRI e os factores socio-económicos, seja um dos factores determinantes a ter em consideração (Royal College of Ophthalmologists, 2009).

1.5.6 Factores ambientais e de estilos de vida.

A DMRI foi associada, em distintos estudos, com factores ambientais e de estilos de vida, como o tabaco, o álcool, a exposição solar, a dieta e a nutrição.

1.5.6.1 Tabaco

O tabaco apresenta elementos altamente tóxicos entre os seus constituintes, como a nicotina, o monóxido de carbono e o cianido de hidrogénio. A nicotina, um alcalóide proveniente da planta do tabaco, além de tóxico, é um potente vasoconstritor, estando também implicado na diminuição dos níveis de antioxidantes serológicos (Evans, 2001). As evidências provenientes de diferentes estudos epidemiológicos apontam para uma forte associação positiva entre o tabaco e a DMRI (Chakravarthy et al., 2007; Feigl, 2009; Khan et al. 2006; Klein et al., 2004, 2008; Mitchell et al., 2002; Smith et al., 2001; Snow & Seddon, 1999; Solberg et al., 1998; Tan et al., 2007; Tomany et al., 2004b). Mitchell et al. (2002) concluíram que depois da idade e dos factores genéticos, o tabaco seria o factor mais importante para o desenvolvimento de DMRI.

Thornton et al. (cit. por Chakravarthy et al., 2007), numa revisão a 13 estudos epidemiológicos sobre a relação entre a DMRI e o tabaco, concluíram que existe um risco duas a três vezes superior no caso de fumadores, em comparação com não fumadores. Noutro estudo, foi também estabelecida uma associação positiva entre a quantidade de maços de cigarros vs. anos (*pack-years* é um modo de quantificar o que uma pessoa fumou ao longo de um grande período de tempo; é calculado multiplicando o número de maços de cigarros fumados por dia pelo número de anos que uma pessoa fumou) e a DMRI, tanto na forma atrófica, como na neovascular, sendo esta relação mais forte do que a associação com o número de anos de fumador (Khan et al., 2006). Mais recentemente, Klein et al. (2008) voltaram a obter dados que reforçam esta associação e, ao analisarem os resultados do seguimento de 15 anos do estudo de Beaver Dam, encontraram um aumento do risco de incidência e progressão da DMRI, em 45% no caso dos fumadores.

O mecanismo de acção ainda não está claro, o tabaco poderia afectar a retina, o EPR ou a coróide. Uma hipótese proposta seria a de que a DMRI, resultaria da acumulação de insultos oxidativos na retina externa, uma vez que o tabaco é conhecido por diminuir os níveis de antioxidantes em circulação, diminuindo assim também as defesas contra a lesão oxidativa (AREDS, 2000). Outra hipótese especulada (Vingerling et al., 1995, cit. por AREDS, 2000), seria a de que a DMRI teria uma base vascular e o tabaco agiria, lesionando os vasos coróideus ou o fluxo sanguíneo coróideo, promovendo aterosclerose, causando vasoconstrição ou lesões hipóxicas nos vasos coróideus. Em 2008, Klein et al. mencionaram outras hipóteses, como uma possível activação imune, a potencial actividade angiogénica da nicotina e menores quantidades de pigmento luteína na retina. Contudo, mais estudos são necessários para entender o mecanismo de acção do tabaco na DMRI.

O grupo de trabalho “EUREYE Study” estimou que um em cada quatro casos de DMRI neovascular e um terço dos casos de atrofia geográfica poderiam ser evitados sem o tabaco (Chakravarthy et al., 2007), pelo que diferentes autores mencionam o papel de relevo dos profissionais de saúde, no aconselhamento dos seus utentes, para diminuir a influência deste risco modificável (Khan et al., 2006; Wang et al., 2007).

1.5.6.2 Álcool

O álcool está reconhecido como uma neurotoxina, que pode induzir lesões oxidativas no cérebro (Agar, 2003, Cederbaum, 1989, cit. por Chong et al., 2008a). Foi sugerido que o seu uso abusivo poderia apresentar efeitos adversos na retina (Chong et al., 2008a), por aumento do stress oxidativo ou afectando os mecanismos que protegem do stress oxidativo (Rikans, 1990, Roseblum, 1989, cit. por Klein et al., 2002). Diferentes estudos analisaram esta provável relação entre álcool e a DMRI e encontraram resultados mistos (Ajani et al., 1999; Cho et al., 2000; Knudtson et al., 2007; Snow & Seddon, 1999). Uma meta-análise recente (Chong et al., 2008a) reuniu dados de diferentes estudos, e concluiu que o consumo diário de mais de três bebidas alcoólicas está associado a um aumento do risco de desenvolver DMRI, entre 47 a 67%. Neste mesmo estudo, avaliaram também a relação entre o consumo moderado de álcool e a DMRI, sugerido anteriormente como factor protector, mas os dados desta meta-análise foram considerados insuficientes para retirar conclusões. As evidências encontradas sobre a associação álcool e DMRI são pertinentes, mas serão necessários mais estudos para certificar estes dados (Chong et al., 2008a).

1.5.6.3 Exposição Solar

A associação entre a DMRI e a exposição solar tem sido difícil de demonstrar (Wang et al., 2007). As investigações deparam-se com dificuldades como a falta de meios precisos para quantificar a exposição solar ao longo da vida ou a adição de factores de confusão, como comportamentos para evitar o sol das pessoas com peles mais sensíveis e susceptíveis a mais lesões (Darzins, 1997, cit. por Wang et al., 2007).

West et al., em 1989, estudaram a hipótese de que a radiação ultravioleta poderia estar na origem da DMRI, porque uma vez que os meios oculares deixam chegar até à retina alguma desta radiação, uma exposição a longo prazo poderia trazer consequências, contudo não encontraram associação entre a exposição cumulativa, quer de UV-A quer de UV-B, com a DMRI. Posteriormente, The Eye Disease Case-Control Study Group (1992) voltaram a não encontrar uma relação entre estes dois factores. Ainda nesse mesmo ano, estudos realizados por Taylor et al. (1992) encontraram fortes evidências que corroboram uma hipótese de ligação entre a exposição solar e a DMRI, com um odds ratio de 1.36 para a elevada exposição a luz azul e luz visível. No estudo de Beaver Dam dados iniciais confirmaram a hipótese de que a exposição solar desempenha um papel na DMRI (odds ratio de 2.19) (Cruickshanks et al., 1993). Passados 10 anos (Tomany et al., 2004a) voltou a ser encontrada uma relação significativa entre a exposição solar no pico do Verão e a incidência de DMRI inicial e o aumento de pigmentação retiniana. Neste mesmo estudo foi também provado o efeito protector dos óculos de sol (em faixas etárias até ao final dos trinta), nas pessoas que mais se expõem ao sol de Verão.

Os resultados inconsistentes são, provavelmente, resultado das dificuldades de medição, contudo face aos dados apresentados não é possível descartar uma eventual influência da exposição solar, mesmo que moderada (Wang et al., 2007).

1.5.6.4 Dieta e Nutrição

Dentro deste subgrupo de factores ambientais e de estilos de vida que constituem um risco para a DMRI, podem encontrar-se factores como os nutrientes antioxidantes, os ácidos gordos ou a obesidade.

Nutrientes Antioxidantes – A retina contém numerosos antioxidantes incluindo vitamina C (ascorbato), vitamina E (α -tocoferol) e carotenóides, como a luteína e a zeaxantina (Christen et al., 1999). Com base em evidências de que a retina é altamente susceptível ao stress oxidativo, provocado por ambientes com elevadas concentrações

de oxigénio e luz, e pela própria composição da retina, rica em ácidos poli-insaturados, foi levantada a hipótese de que uma dieta rica em antioxidantes protegeria da DMRI (VandenLangenberg et al., 1998), dado que aumentariam as reservas de nutrientes antioxidantes na retina, contribuindo assim para uma diminuição das lesões teciduais mediadas por oxigénio (Christen et al., 1999).

Diversos estudos se têm debruçado sobre esta temática e encontraram algumas relações. Foi demonstrado que olhos saudáveis apresentam os níveis de carotenóides 50% mais elevados do que os olhos com DMRI (Landrum, 1997, cit. por Flood et al., 2002). Simonelli et al. (2002), num estudo numa população italiana, chegaram à conclusão de que um défice de antioxidantes (carotenóides, vitamina C e E) está associado com a DMRI, particularmente as formas avançadas. Nesse mesmo ano, o grupo de pesquisa AREDS chegou à conclusão que a utilização de suplementos nutricionais de antioxidantes e zinco, em não fumadores que apresentassem a nível fundoscópico alguma das seguintes alterações: (1) pelo menos um drusen grande, (2) atrofia geográfica não central ou (3) DMRI avançada num olho, constituiria um factor protector contra a doença, tendo as pessoas que tomaram antioxidantes associado com zinco obtido uma redução do risco de 25% (AREDS, 2001b).

Muitos outros estudos contudo, não encontraram o pressuposto efeito protector (Cho et al., 2001; Flood et al., 2002; Kuzniarz et al., 2002; Mares Perlman et al., 1996; Moeller et al., 2006; Smith et al., 1999; VandenLangenberg et al., 1998). Numa meta-análise recente (Chong et al. 2007) foi avaliado o consumo de distintos antioxidantes e concluiu-se que as evidências actuais são ainda insuficientes para suportar o papel do consumo de antioxidantes, mesmo o uso de suplementos nutricionais, na prevenção primária da DMRI inicial.

Alguns autores detectaram uma possível ligação inversa em fumadores, entre o uso de suplementos de antioxidantes, como o beta-caroteno (Beta Carotene Cancer Prevention Study Group The Alpha-Tocopherol, 1994) e o beta-caroteno associado com vitamina A (Omenn et al., 1996), e o aumento do risco de cancro do pulmão, pelo que o uso destes suplementos em fumadores está desaconselhado.

Ácidos Gordos Poli-insaturados – Este tipo de ácidos gordos é classificado de acordo com a sua estrutura química em dois grupos, ómega-3 e ómega-6. Dado a elevada presença e a importância funcional do ácido gordo ómega-3 na retina, uma possível associação com a DMRI foi questionada na literatura (Hodge et al., 2006).

O ómega-3 é um ácido gordo essencial, que o homem não consegue sintetizar e, como tal, é na dieta que se encontra a sua única fonte. Este ácido inclui o ácido docosa-hexaenóico (DHA), o ácido eicosapentaenóico (EPA), ambos de cadeia longa, e o ácido linoléico, de cadeia curta e precursor de DHA e EPA (Nettleton, 1991, SanGiovanni & Chew, 2005, cit. por Chong et al., 2008b). O DHA está presente na retina em elevadas concentrações, primordialmente no segmento externo dos fotorreceptores (Bazan, 1989, cit. por Chong et al., 2008b). Diferentes estudos têm demonstrado que estes ácidos gordos de cadeia longa ómega-3 protegem de lesões oxidativas, inflamatórias e relacionadas com a idade, que são considerados factores patogénicos na base da DMRI (Despriet, 2006, Donoso, 2006, Kirschfeld, 1982, SanGiovanni & Chew, 2005, cit. por Chong et al., 2008b). É possível que, por condições extrínsecas (dieta) ou por condições intrínsecas (metabólicas), possa ocorrer uma redução de HDA ao nível da membrana celular do segmento externo dos fotorreceptores, o que eventualmente conduziria a uma alteração das suas propriedades físicas e funcionais, podendo conduzir à DMRI (Hodge et al., 2006).

Numa meta-análise recente, Chong et al. (2008b) avaliaram a relação entre o ácido gordo ómega-3, o consumo de peixe e a DMRI. Dos nove estudos em análise, os resultados sugerem que o consumo de peixe e de ácidos gordos ómega-3 constituem um factor protector em relação à DMRI. O consumo de peixe, pelo menos duas vezes por semana, em comparação com o consumo de peixe menos de uma vez por mês, foi associado a uma diminuição do risco de DMRI inicial de 37%. Por outro lado, o consumo de ómega-3 foi associado com uma diminuição de 38% no risco de desenvolver DMRI avançada. Estes dados são coincidentes com dados de estudos anteriores (Cho et al., 2001; Chua et al., 2006; Hodge et al., 2006; Smith et al., 2000), porém são ainda necessários mais estudos para apresentar conclusões definitivas.

Obesidade – A obesidade foi associada pela primeira vez com a DMRI em 1996, num estudo de Hirvelä et al. (cit. por Cheung & Wong, 2007); depois disso muitos outros estudos chegaram aos mesmos resultados (Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2000, 2005; Delcourt et al., 2001; Klein et al., 2001; Schaumberg et al., 2001; Seddon et al., 2003; Smith et al., 1998). Os mecanismos envolvidos na relação entre a obesidade e a DMRI ainda não estão claros (Cheung & Wong, 2007). Alguns autores propuseram que a obesidade poderá aumentar o stress oxidativo sistémico, secundário à hiperleptinemia (Bouloumie, 1999, Considine, 1996, Garofalo & Surmacz, 2006, Hassink, 1996, Haynes, 2005, Keaney, 2003, Narin, 2005, & Yamagishi, 2003, cit. por Cheung & Wong, 2007), por outro lado são cada vez mais frequentes as

evidências de que o stress oxidativo desempenha um papel importante no mecanismo da DMRI (Kopitz, 2004, Roth, 2004, Spaide, 2003, Zarbin, 2004, cit. por Cheung & Wong, 2007), pelo que foi proposta uma relação entre a obesidade e a DMRI.

Foram utilizadas medidas de obesidade, como o índice de massa corporal [IMC = peso (kg) / altura² (metros)] e adiposidade abdominal, como a circunferência da cintura e relação cintura/quadril apontando os resultados para um aumento do risco de progressão da DMRI em sujeitos obesos. Delcourt et al. (2001) registaram, em indivíduos obesos (com IMC maior que 30 kg/m²), um aumento do risco de progressão para DMRI avançada de 2.29 vezes e de 1.54 para aumento do risco de anomalias pigmentarias. Seddon et al., em 2003, apresentaram um risco relativo de progressão da DMRI de 2.35 para IMC de pelo menos 30 kg/m², e de 2.32 para IMC entre 25 e 29 kg/m². Ainda neste estudo, valores de circunferência da cintura e da relação cintura/quadril elevados, foram associados a um aumento de 2 e 1.84 vezes, respectivamente, do risco de progressão da DMRI. No mesmo estudo, uma maior actividade física (pelo menos três vezes por semana) foi encontrada como factor protector na progressão da DMRI, reduzindo em 25% a progressão da DMRI. Em 1998, Smith et al. e, posteriormente, Schaumberg et al. (2001), apresentaram resultados indicativos de que o IMC fora dos valores normais estaria relacionado com a DMRI, referindo uma forma J, em que os indivíduos que apresentam IMC menor que 20 também estariam em risco. Esta associação necessita mais estudos, porque até os mecanismos justificativos parecem ser diferentes.

1.6 Diagnóstico

1.6.1 Sinais e Sintomas Clínicos.

Nos estados iniciais da DMRI, os sintomas visuais costumam ser imperceptíveis (de Jong, 2006), mesmo em situações de DMRI precoce bilateral, a acuidade visual pode apresentar-se dentro dos valores normais, sendo a maioria dos pacientes assintomáticos (Hogg & Chakravarthy, 2006). Nestas situações, o diagnóstico é efectuado apenas com recurso a um exame fundoscópico (Parier & Soubrane, 2008), onde são característicos a presença de drusens (visíveis sempre que atingem um diâmetro superior a 25 µm), hiperpigmentações ou pequenas hipopigmentações do EPR, sem vasos coróideus visíveis (de Jong, 2006) – Figura 5. Um pequeno número de pacientes poderá manifestar sintomas, como dificuldades na leitura em condições

de fraca luminosidade, metamorfopsias e problemas na adaptação ao escuro após exposição à luz solar, indicando com isto défices funcionais a nível retiniano, que não são ainda detectados nas tradicionais medidas da acuidade visual (Hogg & Chakravarthy, 2006).

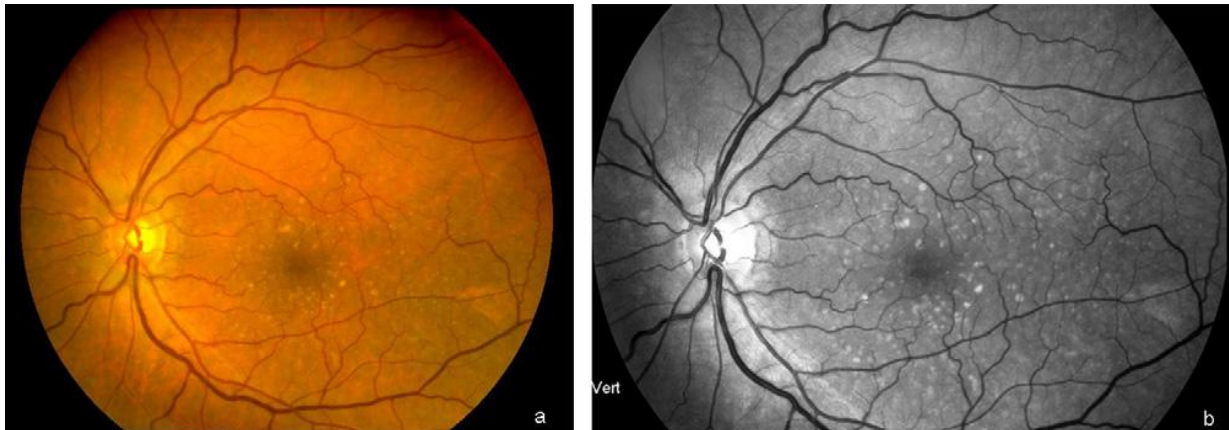


Figura 5. DMRI precoce. **a:** Retinografia, drusens surgem de cor amarelada, **b:** Aneritra, em que drusens surgem de cor branca. Fonte: La Revue de Médecine Interne, 29, 215-223, 2008.

Nos casos de DMRI avançada na forma atrófica, com a progressão da patologia os pacientes inicialmente referem que a imagem apresenta lacunas, traduzidas na leitura por letras que desaparecem da linha de texto (de Jong, 2006), o que indica a presença de um escotoma central, que provoca grandes dificuldades de leitura (Parier & Soubrane, 2008). No exame ao fundo ocular a atrofia geográfica apresenta-se com uma mancha hipopigmentada redonda ou oval, frequentemente justafoveal e que permite a visualização dos grandes vasos coróideus (de Jong, 2006) – Figura 6.



Figura 6. DMRI forma atrófica. **a:** Retinografia, **b:** Aneritra, com vasos coróideus bastante visíveis através da placa atrófica de retina neurosensorial e EPR. Fonte: La Revue de Médecine Interne, 29, 215-223, 2008.

O primeiro sinal do estabelecimento da forma neovascular da patologia é o

aparecimento de fluido hemorrágico ou seroso, que provoca o descolamento da membrana de Bruch, do EPR ou da retina neurosensorial. Este descolamento altera a organização normal dos fotorreceptores, causando distorção das imagens ou metamorfopsias, que podem ser o primeiro sintoma de neovascularização coróideia (de Jong, 2006) – Figura 7. Habitualmente, o estabelecimento da forma neovascular da patologia é também acompanhado de uma drástica redução da função visual central, com queixas de incapacidade para distinguir detalhes finos e esbatimento central (Hogg & Chakravarthy, 2006).

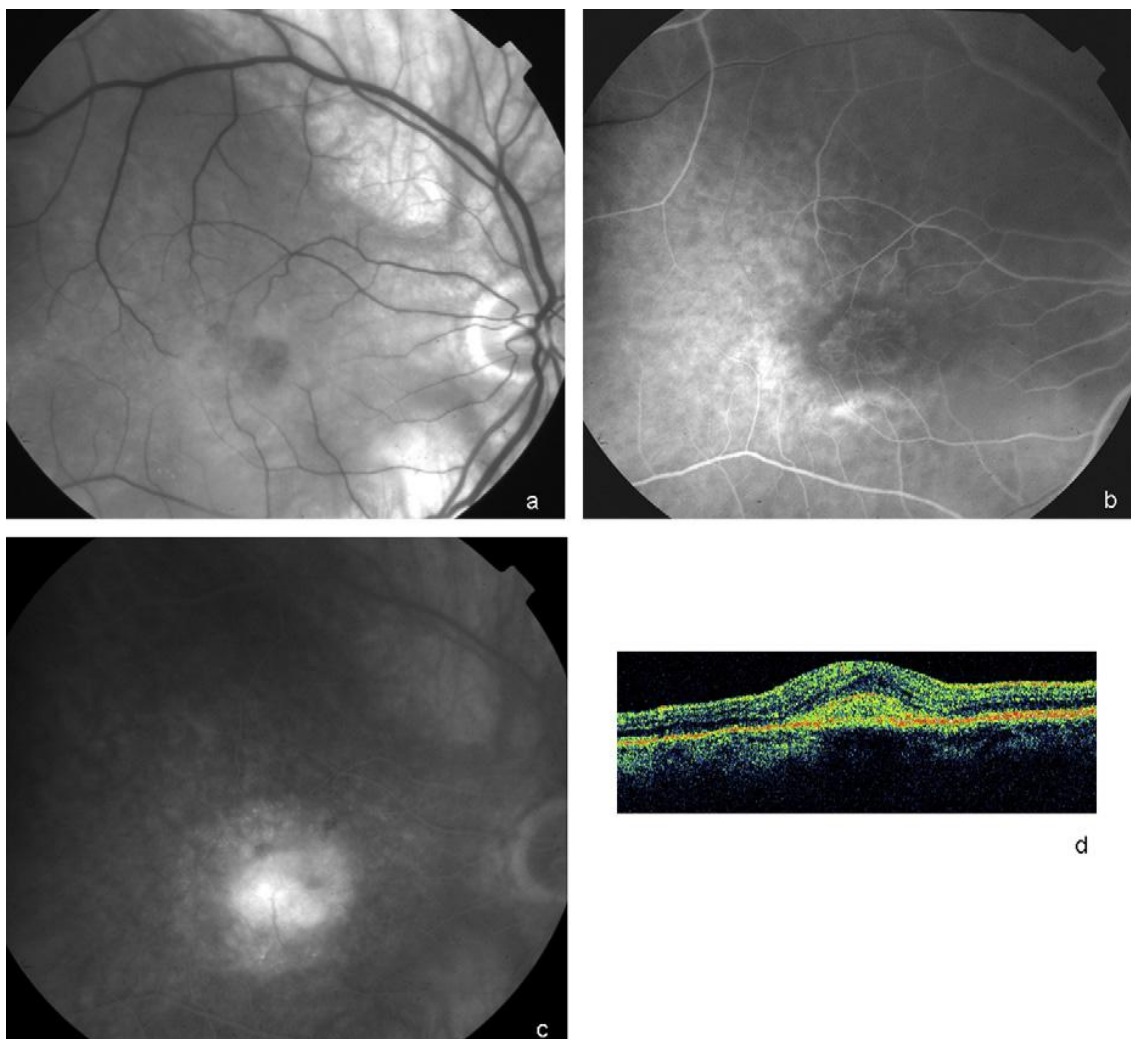


Figura 7. DMRI forma neovascular. **a:** Aneritra, hemorragia macular, **b e c:** Sequência de angiografia fluoresceínica, com neovasos visíveis desde primeiros tempos de angiografia e difusão de corante nos tempos finais, **d:** Corte de OCT por zona de neovasos, que aparecem como lesão hiper-reflectora à frente do plano do EPR e da coriocapilar, eliminando a depressão foveal. Fonte: La Revue de Médecine Interne, 29, 215-223, 2008.

Pessoas com DMRI avançada em ambos os olhos podem desenvolver alucinações visuais, que surgem muitas vezes como uma experiência confusa e assustadora para

quem as experencia e que, por medo do rótulo de “doente mental”, nem a referem ao seu profissional de saúde (Fernandez et al., 1997, cit. por Kester, 2009). Estas alucinações visuais tomam o nome de Síndrome de Charles Bonnet, quando são seguidas a uma marcada perda de acuidade visual e na ausência de problema cognitivo (Abbott et al., 2007). As alucinações visuais podem ser descritas como uma experiência sensorial, que aparenta ser uma percepção real, mas sem qualquer estímulo externo de um órgão sensorial (American Psychiatric Association, 1994, Borruat, 1999, Johnson et al., 1994, cit. por Menon et al., 2003). O conteúdo destas alucinações pode variar entre luzes brilhantes com ou sem cores, na forma de flashes, pontos ou estrelas (alucinações elementares) e imagens formadas de objectos ou pessoas, algumas vezes relacionados com experiências passadas (alucinações complexas) (Menon et al., 2003). É importante descartar outras possíveis etiologias, como causas neurológicas, psiquiátricas, tóxicas ou metabólicas, antes de chegar ao diagnóstico de Síndrome de Charles Bunnet, contudo após o diagnóstico muitos pacientes apenas necessitam que lhes assegurem da natureza benigna e da frequência deste tipo de alucinações em pessoas que apresentam grande diminuição de visão (Kester, 2009).

1.6.2 Exames Clínicos.

A Associação Americana de Optometria (2004, 2006) apresenta algumas recomendações para a avaliação de pacientes com suspeita de DMRI e possíveis problemas de baixa visão, devendo a avaliação incluir distintas áreas, como: (1) Anamnese, em que a informação obtida deve englobar a natureza e duração do problema actual, as dificuldades visuais e a queixa principal. Deve tentar perceber-se quais os antecedentes visuais e oculares do paciente e familiares mais próximos, quais os antecedentes sistémicos pessoais e familiares, os medicamentos utilizados, a história social, vocacional e educacional e as necessidades específicas do paciente. (2) Exame ocular, que no paciente suspeito ou com DMRI pode incluir numerosos procedimentos, desde a acuidade visual com melhor correcção para longe e perto, teste com grelha de Amsler, avaliação sensório-motora, refração, biomicroscopia, tonometria e avaliação estereoscópica do fundo ocular (com dilatação pupilar). (3) Testes suplementares, podem incluir provas de função macular (como testes de sensibilidade ao contraste, teste de foto-stress), visão cromática, retinografia do fundo ocular (incluindo uso de filtro red-free), perimetria computadorizada dos 10º centrais, entre outros.

Neste tipo de patologia com afectação do pólo posterior, a exploração com recurso a

técnicas de imagem retiniana toma especial relevo para confirmação do diagnóstico e monitorização dos eventuais tratamentos. Entre as técnicas mais comumente utilizadas encontram-se a: (1) *Retinografia*, que proporciona um registo da aparência macular para diagnóstico e monitorização da patologia; a realização de pares de imagens centrados na mácula está recomendada para possibilitar a avaliação estereoscópica do fundo ocular (Royal College of Ophthalmologists, 2009). (2) *Angiografia com fluoresceína*, através de injeção intravenosa de fluoresceína sódica, o corante é transportado no sangue em forma livre ou unido à albumina, até chegar ao olho passados 15 a 20 segundos; por esta altura, e com a utilização dos filtros correctos, começam a registar-se imagens fundoscópicas dos tempos iniciais, depois dos intermédios e tardios de passagem do corante pelo olho (Fernández-Blanco, 2002). Na interpretação destas imagens são pontos de especial interesse zonas hipofluorescentes, indicadores da presença de hemorragias, pigmento ou exsudados e zonas hiperfluorescentes, reveladoras do derrame de corante pelos drusens, de “efeito janela” do EPR, ou de cicatrizes inactivas – Figura 8 (Royal College of Ophthalmologists, 2009).

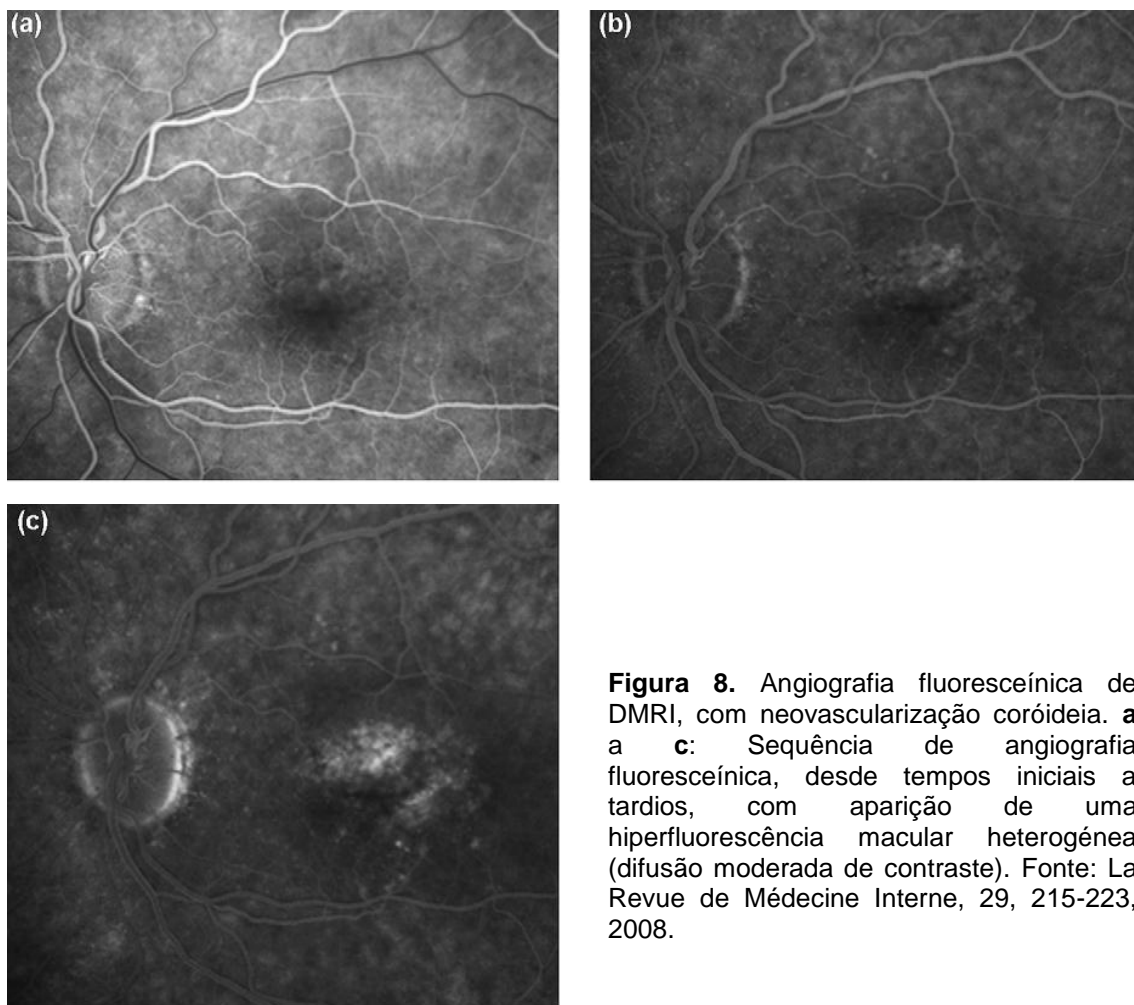


Figura 8. Angiografia fluoresceínica de DMRI, com neovascularização coróideia. **a a c:** Sequência de angiografia fluoresceínica, desde tempos iniciais a tardios, com aparição de uma hiperfluorescência macular heterogénea (difusão moderada de contraste). Fonte: La Revue de Médecine Interne, 29, 215-223, 2008.

(3) *Angiografia com verde de indocianina*, uma técnica de diagnóstico que permite o estudo da circulação coróideia (especialmente relevante na DMRI com forma exsudativa), por dois mecanismos, a união da indocianina às proteínas plasmáticas, torna a sua saída dos vasos coróideus fenestrados bastante difícil, permitindo assim uma melhor delimitação dos vasos e, porque a indocianina absorve e emite fluorescência num comprimento de onda próximo ao infravermelho, permite uma melhor penetração através do EPR, sangue e meios opacos e facilita uma melhor visualização da patologia que bloqueia esta transmissão normal – Figura 9 (Fernández-Blanco, 2002).

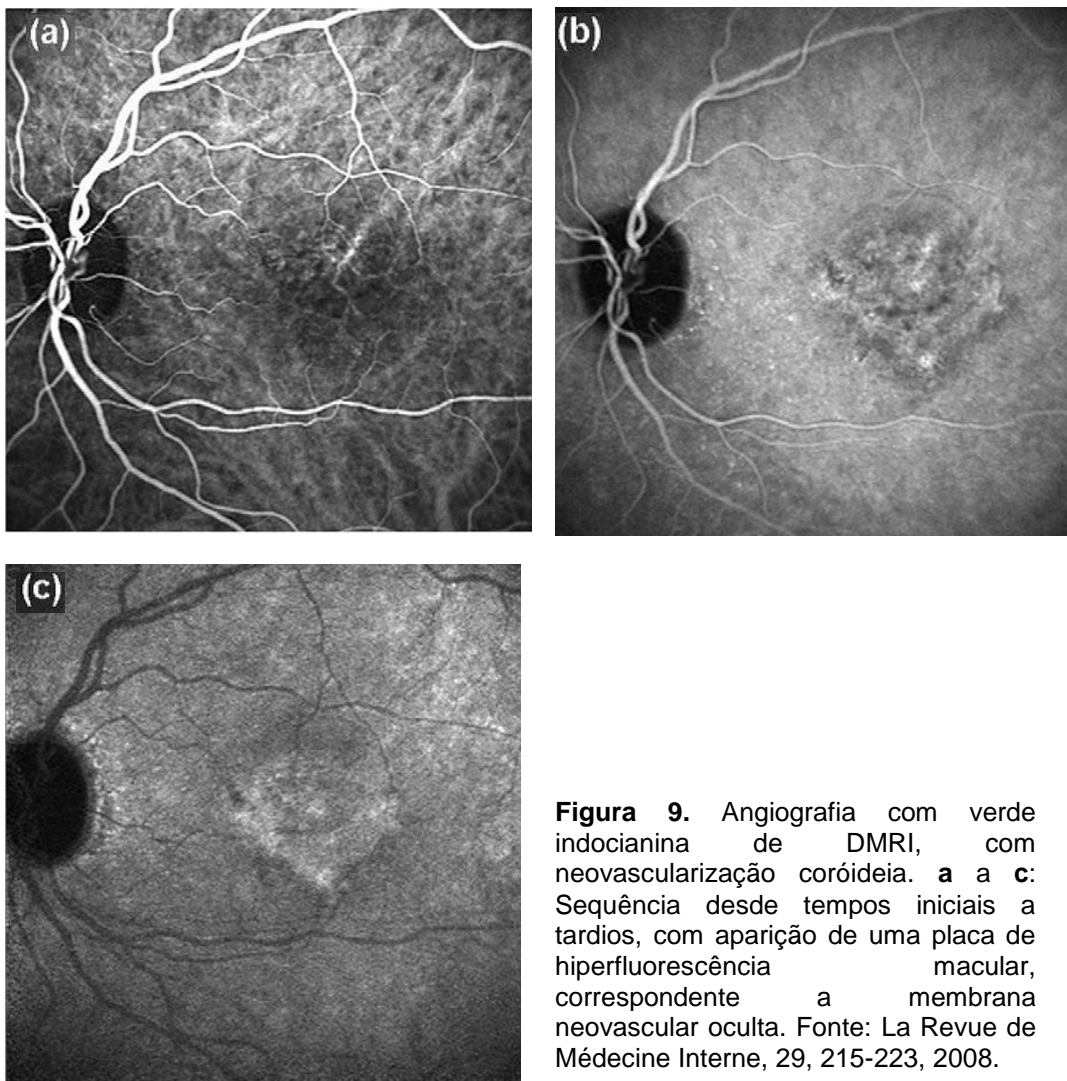


Figura 9. Angiografia com verde indocianina de DMRI, com neovascularização coróideia. **a a c:** Sequência desde tempos iniciais a tardios, com aparição de uma placa de hiperfluorescência macular, correspondente a membrana neovascular oculta. Fonte: La Revue de Médecine Interne, 29, 215-223, 2008.

(4) *Tomografia de coerência óptica*

(OCT), permite estudar qualitativamente e quantitativamente as multicamadas da retina de um modo não invasivo, pela análise dos padrões de ondas da luz laser reflectida, para gerar um perfil reflectivo, designado Scan A. Os OCT de nova geração

são capazes de capturar cerca de 400 scans A por minuto, com uma resolução entre 10 e 15 μm , permitindo a visualização das diferentes estruturas da retina e delineando parcialmente a membrana de Bruch e o EPR. É uma técnica ideal para detectar um vasto leque de lesões encontradas na DMRI – Figura 10 (Thomas & Duguid, 2004): (1) Os drusens moles aparecem como elevações do EPR, altamente reflectivo, mas sem mascarar a coróide mais profunda, como acontece com as hiperpigmentações do EPR. (2) Nas situações de atrofia do EPR, existe como que um “efeito janela” que permite maior penetração do sinal e, conseqüentemente, maior visibilidade da coróide. (3) Nos descolamentos do EPR, o levantamento é evidente, ocorrendo o “efeito de máscara” da coróide subjacente, nos descolamentos hemorrágicos e fibrovasculares, mas não nos serosos. (4) Edemas intraretinianos surgem como espaços quísticos, podendo associar-se a descolamento neurosensorial. (5) A neovascularização coróideia surge como um espessamento da camada do EPR, sendo que as membranas clássicas aparentam um engrossamento fusiforme e as ocultas são mais irregulares, com aparência transversal.

A utilização desta técnica é muito vantajosa, a sua realização é rápida, indolor e reprodutível, permitindo delinear bastantes lesões na DMRI, ajudando também na monitorização das alterações retinianas após os tratamentos (Kulkarni & Kuppermann, 2005).

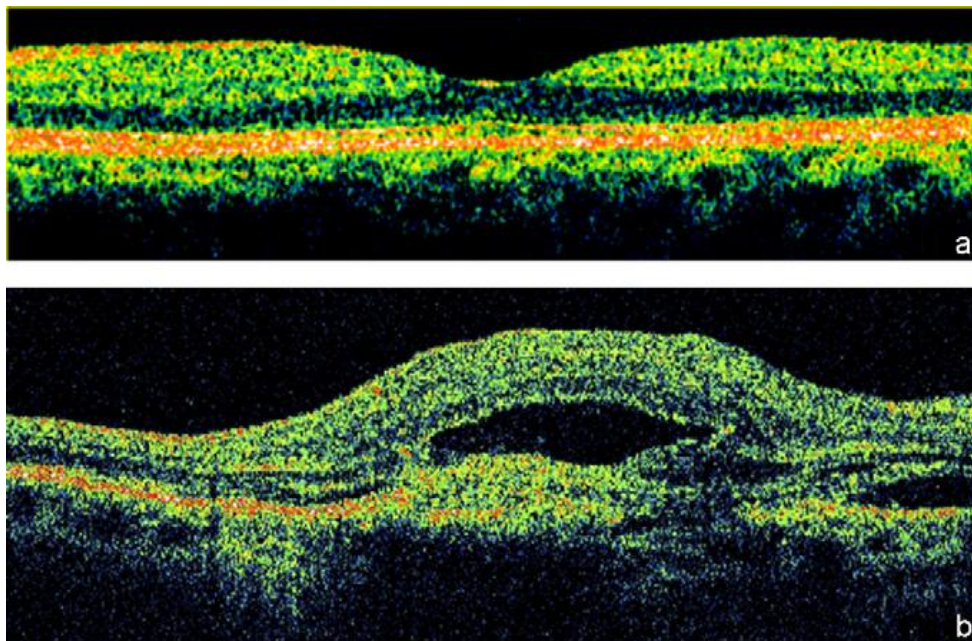


Figura 10. Scan A de tomografia coerência óptica, normal e patológico. **a:** OCT normal, com depressão foveal marcada, arquitetura retiniana respeitada, com ausência de infiltração de líquidos sub ou intraretinianos **b:** OCT patológico, com infiltração de líquido intra e subretiniano, com ausência de depressão foveal e presença de lesões hiperreflectivas em frente ao plano do EPR, correspondente a uma membrana neovascular. Fonte: La Revue de Médecine Interne, 29, 215-223, 2008.

(5) *Autofluorescência do fundo ocular*, é um método não invasivo que proporciona informação adicional às técnicas de imagem convencionais, permitindo obter um mapa topográfico da distribuição de lipofuscina na monocamada de células do EPR (Schmitz-Valckenberg et al., 2009). Uma acumulação excessiva de grânulos de lipofuscina no compartimento lisossomal das células do EPR traduz-se num aumento da autofluorescência do fundo ocular e caracteriza a presença de uma alteração patológica no EPR. Em oposição, a ausência de autofluorescência verifica-se quando ocorre uma perda de células do EPR, que deixaram de conter a lipofuscina responsável pela fluorescência – Figura 11 (Royal College of Ophthalmologists, 2009). Nos pacientes com DMRI, em que estão presentes alterações ao nível do EPR, foram encontradas variações no padrão de autofluorescência normal, que estudos demonstraram estarem correlacionadas com a função visual destes pacientes (Schmitz-Valckenberg et al., 2009).

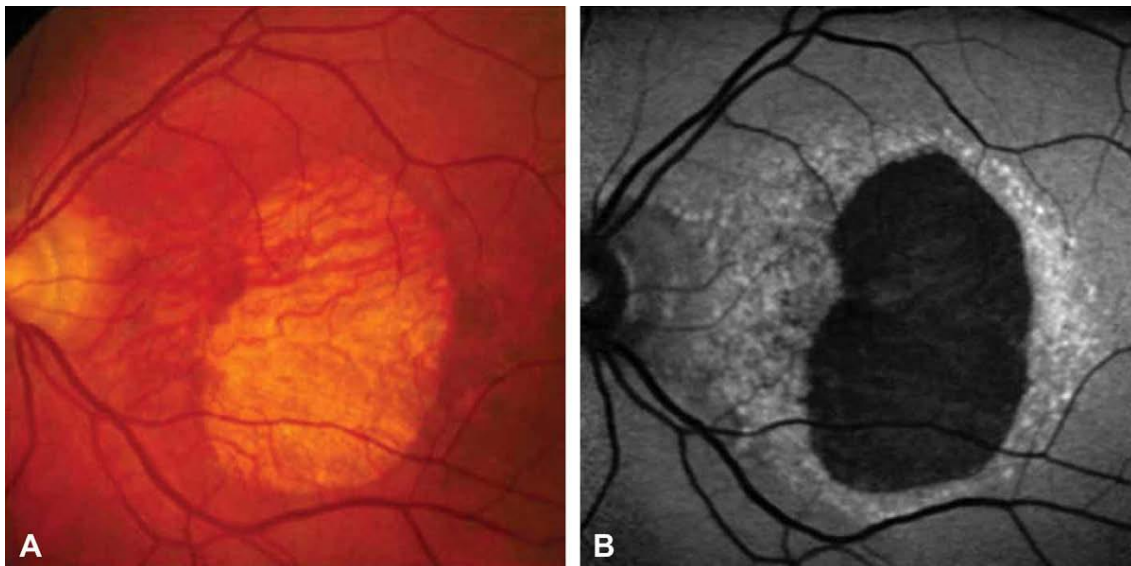


Figura 11. DMRI atrófica. **a:** Retinografia **b:** Imagem de autofluorescência do fundo ocular, com zona de atrofia central bem demarcada, dada à não acumulação de lipofuscina. A área envolvente (aparentemente normal na retinografia) apresenta hiperfluorescência anormal, característica de EPR lesionado. Fonte: Survey of Ophthalmology, 54, 96-117, 2009.

1.7 Degeneração Macular Relacionada com a Idade Neovascular

A forma neovascular da DMRI, apesar da baixa prevalência [apenas um quarto dos pacientes desenvolve esta complicação ao longo do tempo (Leibowitz et al., 1980, Klein et al., 1992, cit. por Liggett & Lavaque, 2007)], conta com aproximadamente 75% dos casos de perda de visão central severa (Klein et al., 1997, cit. por Zarbin, 2004), pelo que não é de estranhar que seja a forma de DMRI que mais investigação suscita, tanto no plano diagnóstico como no terapêutico (Parier & Soubrane, 2008).

A **classificação** para a neovascularização coróideia actualmente em utilização foi desenvolvida pelo “Macular Photocoagulation Study Group” (cit. por Wachtlin, 2006), podendo basear-se na sua localização (classificação topográfica) ou no seu aspecto angiográfico (classificação morfológica). De acordo com a localização da neovascularização, esta pode ser: (1) *Extrafoveal*, em que a parte mais central da neovascularização está pelo menos a 200 μm do centro avascular da fóvea. (2) *Justafoveal*, significa que a neovascularização se encontra entre 199 μm e 1 μm centrais, com o centro preservado (Figura 12). (3) *Subfoveal*, em que parte da neovascularização chega ao centro geométrico da fóvea avascular.

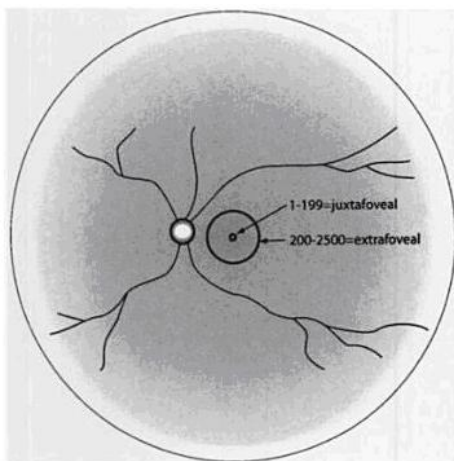


Figura 12. Esquema de localização de membrana neovascular extrafoveal e justafoveal. Fonte: Steidl & Hartnett, *Clinical Pathways in Vitreoretinal Disease*, Thieme, 2003.

Este mesmo grupo apresentou outra classificação com base no aspecto da angiografia fluoresceínica, denominando as membranas neovasculares coróideias de *clássicas*, quando é possível observar desde uma fase inicial da angiografia uma área bem demarcada de hiperfluorescência, com os bordos da lesão bem definidos e *ocultas*, quando o complexo neovascular não pode ser determinado, não podendo ser identificados nem a morfologia, nem os bordos da lesão (Macular Photocoagulation Study Group, 1991b). Posteriormente, a esta classificação foram acrescentados dois subgrupos, as *membranas neovasculares predominantemente clássicas*, em que é possível determinar mais de 50% da membrana e *membranas neovasculares minimamente clássicas*, em que o total de membrana determinado pela angiografia fluoresceínica é menor que 50%, mas maior que 0%. (Treatment of age-related macular degeneration with Photodynamic Therapy Study, 1999, 2001).

O processo de formação de novos vasos a partir dos pré-existentes toma o nome de **angiogénese** e embora esteja envolvido em algumas patologias, como é o caso da DMRI neovascular, é um processo fisiológico fundamental ao processo normal de

cicatrização, reprodução e desenvolvimento embrionário (Gerber et al., 1995, cit. por Liggett & LAVAQUE, 2007).

Em condições normais, as células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos são resistentes aos estímulos neovasculares, sendo desprezável a proliferação de células endoteliais que ocorre nos vasos retinianos (células “silenciosas”), devido ao balanço equilibrado entre factores pró-angiogénicos (por ex. factor de crescimento vascular endotelial – VEGF) e factores anti-angiogénicos (por ex. factor derivado do epitélio pigmentar – PEDF) (Kanski, 2007; Nowak, 2006).

O processo de neovascularização coróideia ocorre devido a uma diminuição na produção de factores endógenos anti-angiogénicos e/ou a um aumento na produção de factores pró-angiogénicos (Ogata et al., 2002, cit. por Witmer et al., 2003). A lesão de tecidos por mecanismos de hipóxia, hipoglicémia, stress mecânico, libertação de proteínas inflamatórias e alterações genéticas, fomentam um desequilíbrio entre os factores que estimulam o crescimento vascular (ex. VEGF) e os factores que suprimem este crescimento (ex. PEDF), desencadeando assim o processo de angiogénese (Kanski, 2007; Liggett & LAVAQUE, 2007).

Existem três tipos básicos de crescimento de neovasos coróideus: sub-EPR (tipo 1), subretiniano (tipo 2) ou uma combinação de ambos (Gas, 1994, 1997, Grossniklaus & Gas, 1998, Lee et al., 1996, cit. por Grossniklaus & Green, 2004). O crescimento tipo 1, o mais comum na DMRI, ocorre no plano entre o EPR e a membrana de Bruch, quando grupos de neovasos coróideus, depois de romperem através da membrana de Bruch, se estendem lateralmente de modo horizontal, por baixo do EPR, aproveitando a clivagem natural que existe entre depósitos laminares basais e a membrana de Bruch, que apresenta acumulação lipídica (Grossniklaus & Green, 2004). O tipo 2 é menos comum na DMRI, e acontece como resultado de defeitos focais na membrana de Bruch, com posterior proliferação de novos vasos no espaço subretiniano (Grossniklaus & Green, 2004)

Para que surjam novos vasos num tecido é necessário que ocorram de um modo sequencial uma série de etapas – Figura 13 (Liggett & LAVAQUE, 2007): (1) As células danificadas libertam para os tecidos vizinhos factores de crescimento pró-angiogénicos (principalmente o factor de crescimento vascular endotelial - VEGF); (2) O VEGF libertado liga-se, por intermédio dos receptores VEGFR-1 e VEGFR-2, a células endoteliais saudáveis, localizadas nas paredes dos vasos sanguíneos

adjacentes; (3) São induzidas modificações genéticas nas células endoteliais, que resultam na produção de enzimas líticas, responsáveis pela ruptura das paredes dos vasos e da matriz extracelular; (4) Células endoteliais proliferativas migram até ao espaço extravascular, através das paredes permeáveis dos vasos sanguíneos; (5) As mesmas células diferenciam-se e organizam-se em tubos ocos, criando novas paredes dos vasos sanguíneos; (6) Os novos vasos formados anastomosam e formam novos laços vasculares funcionais, estruturalmente suportados por pericitos, que levam o sangue ao tecido inicialmente lesado, de modo a tentar reverter o processo.

Nos casos da DMRI na forma neovascular, os novos vasos formados são mais fracos, tortuosos e permitem que o seu conteúdo extravase (Campochiaro et al., 2004, Das & McGuire, 2003, Fine et al., 2000, cit. por Nowak, 2006), o que clinicamente se correlaciona com edema, exsudação e hemorragias, conduzindo a fibrose subretiniana e profunda diminuição da visão central (van Wijngaarden & Qureshi, 2008).

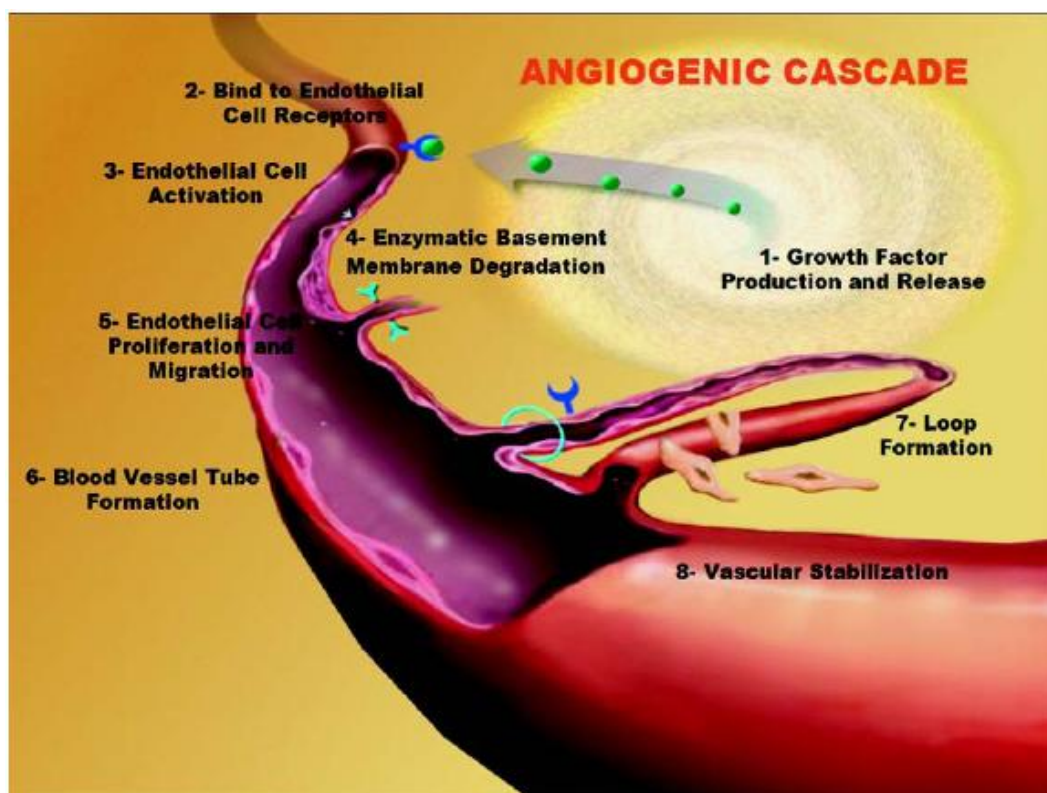


Figura 13. Angiogénese. Fonte: Ligget & Lavaque, Macular Degeneration – Aging Changes and Novel Therapies, Humana Press, 2007.

Como já foi referido, o processo de angiogénese resulta de um fino balanço entre factores de crescimento pró e anti-angiogénicos. Dos factores de crescimento identificados foram relacionados com a neovascularização coróideia, os seguintes:

1.7.1 Factor de Crescimento Vascular Endotelial (VEGF).

Com o aprofundar dos conhecimentos sobre esta complexa temática do desenvolvimento de novos vasos, foi isolada uma família de estimuladores angiogénicos conhecida colectivamente como VEGF, com elevada especificidade para o endotélio vascular e em que o mais importante mecanismo que parece regular a sua expressão é a hipóxia (Liggett & Lavaque, 2007). Desta família são conhecidos seis membros, VEGF-A, B, C, D, E e o factor de crescimento da placenta (Liggett & Lavaque, 2007). O primeiro a ser identificado, ainda na década de 80, e até hoje o mais estudado do grupo foi o VEGF-A (Grisanti & Tatar, 2008), que foi considerado um estimulador angiogénico fulcral, que se liga aos receptores VEGF, promovendo assim a migração das células endoteliais, a proliferação e o aumento da permeabilidade vascular (Liggett & Lavaque, 2007). No homem foram identificadas diversas isoformas do VEGF-A, com número variado de aminoácidos: VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉ e VEGF₂₀₆, que tem origem no “splicing” alternativo do RNAm (Plate & Warnke, 1997, Charnock-Jones et al., 1993, cit. por Witmer et al., 2003), sendo a isoforma predominante no olho a VEGF₁₆₅ (Klagsbrun & D'Amore, 1996, cit. por Rodrigues et al., 2006).

O VEGF é expresso naturalmente nos tecidos retinianos, com concentração especialmente elevada no EPR (Liggett & Lavaque, 2007). No olho saudável, a secreção de VEGF pelas células do EPR aparenta ser polarizada, com a secreção basal direccionada à coriocapilar a ser entre duas a sete vezes mais elevada do que a secreção apical, na direcção dos fotorreceptores (Blaauwgeers et al., 1999, cit. por Grisanti & Tatar, 2008). Os seus efeitos biológicos são mediados por dois receptores tirosina quinases, VEGFR-1 e VEGFR-2, com expressão restrita ao endotélio vascular (Kaplan et al., 1993, Weber et al., 1996, cit. por Liggett & Lavaque, 2007). Destes dois, existe consenso em afirmar que o receptor VEGFR-2 é o maior mediador dos efeitos mitógenos, angiogénicos e de reforço da permeabilidade do VEGF (Grisanti & Tatar, 2008). As elevadas concentrações de VEGF e de receptores VEGF encontradas nas membranas neovasculares, nos tecidos envolventes e nas células do EPR, implicam claramente este factor na formação das membranas neovasculares da DMRI (Zarbin, 2004).

1.7.2 Angiopietinas.

A família de moléculas angiopietinas é, em conjunto com o VEGF, a única com moléculas quase exclusivamente específicas para as células endoteliais (Ambati et al. 2003). A molécula angiopietina-1 induz as células endoteliais a recrutar células de

suporte periendothelias, resultando na formação de estruturas vasculares multicelulares a partir de tubos endoteliais simples, podendo dizer-se que promove a maturação e a estabilidade dos vasos (Zarbin, 2004). Ao contrário do que acontece com o VEGF que, quando super-expressado, conduz ao desenvolvimento de numerosos vasos que vazam o seu conteúdo, uma super-expressão de angiopoietina-1 aumenta a densidade e o calibre dos vasos não-vazantes (Suri et al., 1998, Thurston et al., 1999, cit. por Ambati et al., 2003). A angiopoietina-2 é o antagonista natural de angiopoietina-1, que se liga ao mesmo receptor das células endoteliais, Tie2, (Maisonpierre et al., 1997, cit. por Ambati et al., 2003) e que vai bloquear as suas funções, permitindo assim a remodelação vascular e deixando que as células endoteliais respondam a sinais angiogénicos (Zarbin, 2004).

1.7.3 Metaloproteinases da Matriz (MMP).

As metaloproteinases da matriz constituem uma família de enzimas dependentes do zinco, que são capazes de degradar os componentes da matriz extracelular e da membrana basal (Liggett & Lavaque, 2007). A invasão e a migração de células endoteliais através da matriz extracelular durante o processo de angiogénese são potencializadas pela secreção de enzimas proteolíticas MMP (Ambati et al., 2003). A família das MMP inclui quatro classes principais de moléculas: collagenases, gelatinases, stromelysins e MMP membrana-tipo (Ray & Stetler-Stevenson, 1994, cit. por Liggett & Lavaque, 2007). De entre as enzimas proteolíticas, as gelatinases (MMP-2 e MMP-9) apresentam um particular interesse dado que marcam especificamente o colagénio (Mignatti & Rifkin, 1996, cit. por Grisanti & Tatar, 2003), que é o constituinte maioritário das membranas basais dos vasos, da membrana de Bruch e da matriz extracelular na neovascularização coróideia (Das et al., 1992, cit. por Grisanti & Tatar, 2008). Estudos efectuados por Lambert et al. (cit. por Grisanti & Tatar, 2008) revelaram que ambas as enzimas proteolíticas se encontram reguladas positivamente nas fases iniciais da neovascularização coróideia e que estabelecem sinergia na indução da neovascularização. A MMP-2 foi localizada em áreas de nova proliferação vascular e a expressão de MMP-9 é maior nas margens das membranas neovasculares (Steen et al., 1998, cit. por Ambati et al., 2003).

1.7.4 Factor Derivado do Epitélio Pigmentar (PEDF).

O factor derivado do epitélio pigmentar, uma glicoproteína produzida abundantemente no EPR (Tombran-Tink et al., 1995, cit. por Ambati et al., 2003), foi considerado o mais potente factor endógeno de inibição da angiogénese presente no olho (Dawson et al., 1999, cit. por Bhutto et al., 2006). Estudos *in vitro* revelaram que as células

envelhecidas não expressam PEDF (Tombran-Tink et al., 1995, cit. por Grisanti & Tatar, 2008), pelo que quando foi estudado este factor em pacientes com DMRI, a sua expressão estava bastante reduzida nas células do EPR, na membrana de Bruch, coriocapilar e vítreo, levantando a hipótese do envolvimento deste factor na histopatologia da DMRI, como factor perturbador do equilíbrio e sendo assim permissivo à neovascularização coróideia (Bhutto et al., 2006).

1.7.5 Endostatina.

É um fragmento terminal-C do colagénio XVIII, foi identificado como um inibidor endógeno da angiogénese (O'Reilly et al., 1997, cit. por Grisanti & Tatar, 2008), que impossibilita a migração e a proliferação de células endoteliais (Liggett & Lavaque, 2007). Estudos revelaram que, em olhos com DMRI, os níveis de endostatina encontrados na membrana de Bruch, na membrana basal do EPR e na coriocapilar, estavam reduzidos, indicando provavelmente uma permissividade à neovascularização coróideia (Bhutto et al., 2004, cit. por Liggett & Lavaque, 2007).

Seja qual for o mecanismo subjacente ao desenvolvimento da neovascularização, estudos recentes confirmam o papel primordial do VEGF e do PEDF como reguladores no processo de neovascularização coróideia (Bhutto et al., 2006; Ohno-Matsui et al., 2001), facto que tem sido aproveitado no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas à DMRI neovascular, tentando evitar a formação de novos vasos sanguíneos indesejados (Nowak, 2006). Nos casos em que não é realizado qualquer tratamento, o curso da DMRI neovascular é implacável, com um prognóstico muito mau, devido às seguintes complicações (Kanski, 2007): (1) Descolamentos hemorrágicos do EPR, causados pela ruptura dos vasos recém formados da neovascularização coróideia. (2) Hemorragia do vítreo, pode acontecer em raras ocasiões, quando o sangue proveniente de um descolamento sensorial hemorrágico atinge a cavidade vítrea. (3) Cicatriz disciforme, é o que se segue após um episódio hemorrágico, em que ocorre uma organização gradual do sangue. (4) Exsudação massiva, pode surgir em olhos com cicatriz disciforme, como resultado de exsudação crónica pelos neovasos coróideus, podendo mesmo, em algumas situações mais graves, o fluido subretiniano espalhar-se para além da mácula e afectar a visão periférica.

1.8 Tratamentos

Os tratamentos para a DMRI estão limitados à forma menos frequente, mas também a mais agressiva da doença, a forma neovascular, sendo o principal propósito da intervenção terapêutica minimizar a perda visual, o dano físico e emocional, passando também por tentar otimizar a qualidade de vida relacionada com a visão (Hubschman et al., 2009).

Nos últimos anos, com o aprofundar de conhecimentos sobre a patogénese da DMRI, o tipo de tratamento disponível sofreu grandes avanços, deixando para trás a era da fotocoagulação a laser, para entrar na era dos tratamentos anti-angiogénicos, muito menos destrutivos e que atacam directamente os componentes da neovascularização coróideia e a sua cascata patológica de eventos (Schmidt-Erfurth & Prunte, 2007).

1.8.1 Fotocoagulação a Laser.

A fotocoagulação a laser surgiu, em meados dos anos 80, como a primeira opção de tratamento para a neovascularização coróideia, secundária à DMRI (Macular Photocoagulation Study Group, 1991a). Pelos ensaios clínicos efectuados posteriormente, ficou demonstrado que o tratamento com este tipo de laser era significativamente melhor na prevenção ou no atraso de perdas de acuidade visual severas, do que a não aplicação de tratamento (Macular Photocoagulation Study Group, 1991a). O tratamento poderia ser efectuado recorrendo ao laser árgon ou ao laser krypton (Kulkarni & Kuppermann, 2005), estando baseado no mecanismo de ablação térmica da membrana neovascular (Schmidt-Erfurth & Prunte, 2007), com o laser a desencadear uma proliferação do EPR, que envolve os neovasos coróideus, absorvendo o fluido sub-neurosensorial existente (Miller et al., 1986, cit. por Kulkarni & Kuppermann, 2005). Este tratamento foi introduzido numa tentativa de parar a progressão da DMRI neovascular (Hubschman et al., 2009), contudo apenas se aplicava a um número muito reduzido de pacientes com neovascularização coróideia (15-20%), por ser essencial uma boa identificação dos limites da lesão – membrana neovascular clássica (Coleman et al., 2008). Apresenta também o grande inconveniente de que os danos colaterais, na retina neurosensorial adjacente, resultam em escotomas absolutos e perda de visão central (Schmidt-Erfurth & Prunte, 2007). O mesmo grupo de trabalho (Macular Photocoagulation Study Group) estudou a eficiência deste tipo de tratamento, em diferentes tipos de lesões, de acordo com a localização da neovascularização coróideia – subfoveal, justafoveal e extrafoveal. Chegaram à conclusão, no caso das membranas extrafoveais, que apesar dos

resultados iniciais animadores dos pacientes tratados com laser, 46% ao final de cinco anos apresentavam grandes perdas de acuidade visual e 54% apresentaram recorrências da neovascularização coróideia (Macular Photocoagulation Study Group, 1991a). Posteriormente, os resultados apresentados para os tratamentos com laser em membranas justafoveais foram ainda mais desanimadores, com recorrências ao final de cinco anos, na ordem dos 78% (Macular Photocoagulation Study Group, 1994). Estas limitações estimularam a procura de tratamentos mais eficientes, seguros e abrangentes (Novack, 2008).

1.8.2 Terapia Fotodinâmica com Verteporfin (Visudyne[®]).

A terapia fotodinâmica foi o primeiro tratamento genuinamente farmacológico, a ser aprovado para a DMRI neovascular, que tentava evitar lesões teciduais não selectivas (Schmidt-Erfurth & Prunte, 2007). A sua aplicação envolve a injeção intravenosa de um medicamento fotossensibilizante ou activado pela luz (Novack, 2008). A dose de verteporfin é determinada pela área de superfície corporal ($6\text{mg}/\text{m}^2$) e é injectada durante um período de dez minutos (Coleman et al., 2008); após uma fase cumulativa de cinco minutos, o fármaco é activado durante 83 segundos por uma luz laser de baixa intensidade (diodo laser), num comprimento de onda correspondente ao pico de absorção do fármaco (689nm), produzindo um efeito fotoquímico (Kulkarni & Kuppermann, 2005).

Estudos indicam que a excitação do fármaco fotossensibilizante produz singletos de oxigénio e intermediários reactivos ao oxigénio, tóxicos para as células endoteliais dos vasos, induzindo trombose vascular, o que oclui selectivamente os canais neovasculares, sem lesão térmica nos tecidos, permitindo assim manter a integridade da retina e dos fotorreceptores, na maioria das vezes sem induzir escotoma (Schmidt-Erfurth & Prunte, 2007), ou perda imediata de visão como acontecia com o tratamento laser (Kulkarni & Kuppermann, 2005).

O grupo de estudo “Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy” (TAP), encontrou benefícios na realização de tratamento em todos os subgrupos em estudo, com perdas de acuidade visual inferiores a 15 letras em 61% dos pacientes tratados com verteporfin, em comparação com os 46% dos que receberam placebo. Os dados foram ainda mais significativos nos casos de membranas neovasculares subfoveais, predominantemente clássicas (67% vs 39%) (Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy Study Group, 1999). Ao final de dois anos de tratamentos, 53% dos pacientes tratados com

verteporfin, contra 38% dos placebos, perderam na acuidade visual menos de 15 letras, e na análise do subgrupo com membranas neovasculares subfoveais predominantemente clássicas, 59% perderam menos de 15 letras de acuidade visual, em comparação com o grupo placebo, com apenas 31% (Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy Study Group, 2001).

Outro grupo de estudo, VIP (Verteoporfin in Photodynamic Therapy Study Group), apresentou ao final de dois anos, conclusões semelhantes sobre a eficácia desta terapia, onde 54% dos pacientes tratados com verteporfin, comparados com 67% do grupo de placebo, perderam pelo menos 15 letras de acuidade visual (Verteoporfin in Photodynamic Therapy Study Group, 2001). Ainda neste estudo, após análise no subgrupo com membranas neovasculares ocultas, sem componente clássica, foi questionada a validade deste tratamento nas situações com lesões grandes e com boa acuidade visual inicialmente (maiores que quatro discos de área e acuidade visual de pelo menos 20/50, o equivalente 4/10), sendo recomendado para este tipo de tratamento, no caso de lesões ocultas, apenas quando se apresentam mais pequenas que quatro discos de área.

Efeitos adversos deste fármaco são raros, contudo aos indivíduos tratados é recomendado que evitem exposição directa à luz solar ou luzes intensas, por um período de cinco dias, para prevenir episódios de fototoxicidade. Foram referenciadas na literatura, perdas severas de acuidade visual, por vezes reversíveis, resultantes da administração normal de verteporfin, em 3-4% dos pacientes tratados (Verteoporfin Roundtable 2000 and 2001 Participants, 2002, cit. por Coleman et al., 2008)

Globalmente, os resultados dos diferentes estudos apontam benefícios na realização desta terapia, indicando uma diminuição de 50% no risco de perdas graves de visão, em comparação com o natural curso da patologia sem tratamento. Contudo, com este tratamento, melhorias na acuidade visual foram um evento bastante raro (Schmidt-Erfurth & Prunte, 2007).

1.8.3 Cirurgia.

Foram sugeridas diferentes abordagens cirúrgicas para os casos de DMRI neovascular, incluindo a remoção cirúrgica da neovascularização coróideia subfoveal e de hemorragia subretiniana, translocação macular e transplante do EPR (Schmidt-Erfurth & Prunte, 2007).

de Juan descreveu pela primeira vez em 1988 (cit. por Hubschman et al., 2009) a remoção cirúrgica dos neovasos coróideus e extensas hemorragias na DMRI. Entre 1997 e 2003, o grupo “The Submacular Surgery Trials Research Group” desenvolveu diversos ensaios clínicos para remoção cirúrgica de membranas neovasculares subfoveais com e sem hemorragias extensas, não tendo sido demonstrado nenhum benefício com estas cirurgias, uma vez que esta alternativa não aumentou as hipóteses de estabilização ou melhoria da acuidade visual, estando mesmo associada a um aumento do risco de descolamentos de retina regmatogénios (The Submacular Surgery Trials Research Group, 2004a,b). Uma meta-análise recentemente a partir da análise de 31 estudos, demonstrou que 28% dos pacientes submetidos a cirurgia para remoção da membrana subfoveal apresentaram melhorias, em oposição 25% apresentaram uma deterioração das suas funções visuais, com valores de recorrência dos neovasos na ordem dos 22% (Falkner et al., 2007).

Alguns estudos indicam que nos casos de hemorragia submacular, secundária a neovascularização coróideia na DMRI, a técnica do descolamento pneumático da hemorragia, pode ser aplicada com grandes melhorias de acuidade visual (Ron et al., 2007, cit. por Hubschman et al., 2009). Esta técnica envolve a injeção de um gás na cavidade vítrea, seguida de uma postura face para baixo, a fim de desviar o sangue da fóvea. Este processo pode ser combinado com a injeção de um agente fibrinolítico, designado activador do plaminogénio tecidual, para ajudar na deslocação do sangue (Kanski, 2007).

A técnica de translocação macular é usada para mover a retina sensorial de áreas onde o EPR está lesionado, para outras onde este último está intacto. Foi descrita pela primeira vez por Machemer, em 1993, como uma técnica que usa uma retinotomia de 360°, para descolar e rodar a retina, unindo-a depois à retina paracentralmente, afastada das zonas onde o EPR está lesionado (American Academy of Ophthalmology, 2000). Alguns estudos iniciais, com modificações à técnica inicial, relataram a elevada imprevisibilidade e o potencial de complicações decorrente da aplicação desta técnica (Lewis et al., 1999). Outras investigações, com maior número de casos, chegaram a resultados opostos e bastante favoráveis à sua aplicação (de Juan et al., 1998). Mruthyunjaya et al. (2004), um ano após aplicação da técnica, verificaram que 53% dos pacientes com DMRI neovascular bilateral registaram melhorias na acuidade visual para longe, em mais de uma linha, com 30% a melhorarem mais de três linhas de acuidade visual. Os resultados apresentados são algo controversos, e a aplicação desta técnica na prática clínica não é comum,

podendo ser apenas uma alternativa nos casos de neovascularização coróideia muito extensa, que não responde a outros tratamentos ou quando está associada com grandes hematomas (Hubschman et al., 2009).

Outra técnica aplicada em situações de neovascularização coróideia na DMRI é o transplante do EPR, que foi efectuado pela primeira vez por Peyman, em 1991, em dois casos terminais de DMRI (cit. por Binder et al., 2007). Para evitar episódios de rejeição do enxerto, foi proposto o auto-transplante de epitélio pigmentar da íris (Rezai, 1997, cit. por Binder et al., 2007), contudo foi declinado dada a incapacidade deste tecido de produzir enzimas essenciais ao ciclo visual do retinol (Cai et al., 2006, cit. por Hubschman et al., 2009). Actualmente, estão em estudo diferentes técnicas de transplante autólogo de EPR, contudo persistem ainda dificuldades quanto ao tamanho do enxerto e à qualidade da membrana de Bruch e do EPR a transplantar (Hubschman et al., 2009). Um estudo prospectivo, que utilizou a técnica de suspensão das células autólogas transplantadas após excisão de membrana, registaram aos 12 meses de observações uma melhoria na acuidade visual de duas ou mais linhas em 52.5% da amostra, 32.5% mantiveram os mesmos níveis de acuidade visual (mais ou menos uma linha) e apenas 15% apresentou diminuição de duas ou mais linhas (Binder, 2004, cit. por Binder et al., 2007). Outra das técnicas de transplante autólogo do EPR, envolve a utilização de um “flap” de toda a espessura do EPR e coróide adjacente, o que, pela primeira vez, permitiu uma sobrevivência a longo prazo das células transplantadas, apresentando contudo como desvantagens elevados níveis de descolamentos retinianos e de desenvolvimento de vítreo-retinopatia proliferática (31%), no pós-operatório (Joussen et al., 2006).

1.8.4 Terapia Anti-Angiogénica.

Os tratamentos referidos até ao momento são efectivos no tratamento pontual das lesões neovasculares, contudo não previnem a formação de novos vasos, nem restituem a visão perdida.

À luz do maior entendimento sobre a patogénese da DMRI neovascular, foram realizados numerosos ensaios clínicos, com o intuito de encontrar um tratamento para a DMRI neovascular eficaz e seguro, mas que simultaneamente, para além do tratamento momentâneo do problema, interrompesse também o percurso da angiogénese em diferentes momentos, com o objectivo de prolongar a sobrevivência do EPR e dos fotorreceptores, evitando o aparecimento de futuras lesões (Liggett & Lavaque, 2007). Foram desenvolvidos novos fármacos, dirigidos aos mecanismos

moleculares, responsáveis pela DMRI (Gragoudas et al., 2004).

Como foi referido anteriormente, o factor de crescimento vascular endotelial (VEGF) é um mediador central no processo de angiogénese coróideia, com relevância também na permeabilidade vascular, o que o torna um alvo atractivo quando se estudam novas abordagens terapêuticas à neovascularização coróideia (van Wijngaarden et al., 2005). Estas abordagens pretendem inibir a acção do VEGF, através da sua ligação com uma molécula que previne a interacção receptor 0-ligando (receptor 0-ligand interaction), incapacitando assim o efeito do VEGF sobre o ambiente local. Actualmente, as opções incluem:

1.8.4.1 Pegaptanib Sódio (Macugen[®]).

É um aptámero – do latim *aptus*, caber, do grego *meros*, parte ou região – de ácido ribonucleico, com 25 bases ligadas covalentemente a duas moléculas de polietileno glicosilado, de 20 kDa (Gragoudas et al., 2004), que se liga exclusivamente à isoforma 165 do VEGF (VEGF₁₆₅), neutralizando a sua actividade e inibindo a sua interacção com o receptor VEGF (van Wijngaarden & Qureshi, 2008). A nível ocular é injectado na cavidade vítrea cada seis semanas, dado tratar-se de uma molécula rapidamente degradável pelas nucleases intraoculares (Hubschman et al., 2009), com o objectivo de, ao ligar-se selectivamente ao VEGF₁₆₅, prevenir que o VEGF se ligue aos receptores das células endoteliais e evitar assim a formação de novos vasos e extravasamento dos novos vasos formados – Figura 14 (Liggett & Lavaque, 2007).

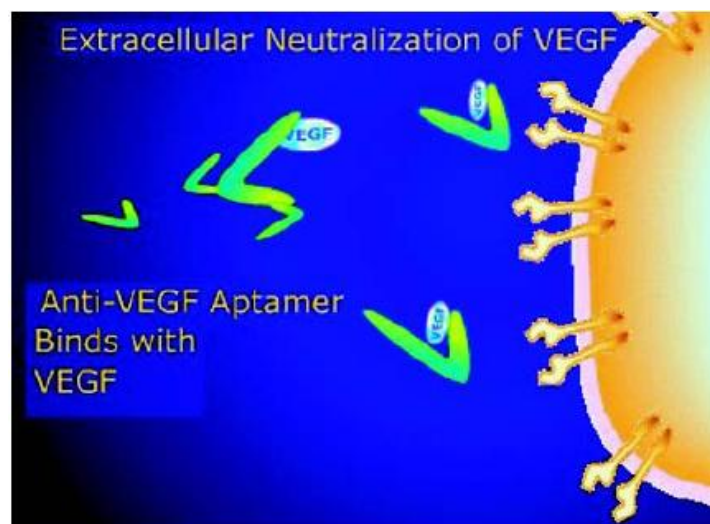


Figura 14. VEGF ligado a Pegaptanib. A existência desta ligação impede que VEGF se ligue com os seus receptores naturais. Fonte: Liggett & Lavaque, *Macular Degeneration – Aging Changes and Novel Therapies*, Humana Press, 2007.

O pegaptanib foi a primeira molécula biológica a contra-atacar selectivamente um dos maiores estímulos à neovascularização coróideia, preservando ao mesmo tempo todas as estruturas fisiológicas da mácula (Hubschman et al., 2009).

O grupo de trabalho “VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group”, desenvolveu um estudo para averiguar a eficácia deste tratamento. Tratou-se de um ensaio clínico multicêntrico, com um total de 1186 pacientes, tendo sido estudadas três doses distintas de pegaptanib (0.3mg, 1.0mg e 3.0mg), administradas a cada seis semanas, por um período de 46 semanas. Os resultados demonstraram a eficácia deste tratamento anti-angiogénico em todos os tipos de membranas, tendo sido encontrados no grupo com dose de 0.3mg, um total de 70% dos indivíduos a apresentarem perdas de acuidade visual inferiores a 15 letras, em comparação com 55% do grupo de controlo. Ainda no grupo com dose de 0.3mg, as perdas visuais graves (30 ou mais letras), ficaram-se pelos 10%. Um total de 33% manteve ou melhorou a acuidade visual inicial, comparativamente com os 23% do grupo placebo (Gragoudas et al., 2004). Passados dois anos, os valores de acuidade visual mantiveram-se, para os pacientes que prosseguiram o regime de tratamento (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group, 2006a).

Dados relativos à segurança farmacológica do pegaptanib, passados dois anos, apontaram para uma boa tolerância a todas as doses em estudo, com os eventos oculares adversos encontrados, a serem transitórios, de intensidade ligeira a moderada e atribuíveis à preparação da injeção e aos respectivos procedimentos (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group, 2006b).

Este fármaco, pegaptanib, foi aprovado em 2004 pela FDA nos EUA para uso em todos os tipos de lesões na DMRI neovascular, tendo-se seguido a sua aprovação na Europa (2006), como o primeiro tratamento intravítreo para a DMRI neovascular (Novack, 2008). Os benefícios terapêuticos da aplicação deste medicamento são comparáveis aos obtidos com a monoterapia fotodinâmica, com o inconveniente de requerer um regime contínuo de re-tratamentos, a cada seis semanas (Schmidt-Erfurth & Prunte, 2007). Também à semelhança da terapia fotodinâmica, permite uma estabilização da visão, mas incapaz de produzir melhorias na visão (Hubschman et al., 2009).

1.8.4.2 Bevacizumab (Avastin[®]).

É um anticorpo monoclonal recombinado humanizado, com peso molecular de 149 kDa, que se liga a todas as isoformas do VEGF (Schmidt-Erfurth & Prunte, 2007). Um anticorpo é uma proteína produzida pelo sistema imunitário, com especificidade para um determinado antígeno. O anticorpo em todo o seu conjunto é uma grande molécula com forma de Y, com dois braços (conhecidos como domínios Fab) com locais idênticos de ligação para antígeno nas suas extremidades e uma haste (designada como domínio Fc), que medeia as funções imunes efectoras, como a activação do complemento e a fagocitose. Os genes que codificam o bevacizumab foram recombinados com aqueles genes que codificam uma molécula de anticorpo humana (humanização) e expressos numa linha de células cultivadas de mamíferos (células dos ovários de hamster chinês), para produzir um anticorpo híbrido que se assemelha a um anticorpo humano, que se liga a todas as isoformas do VEGF – Figura 15c (Presta et al., 1997, Chen et al., 1999, Ferrara et al., 2004, cit. por van Wijngaarden & Qureshi, 2008).

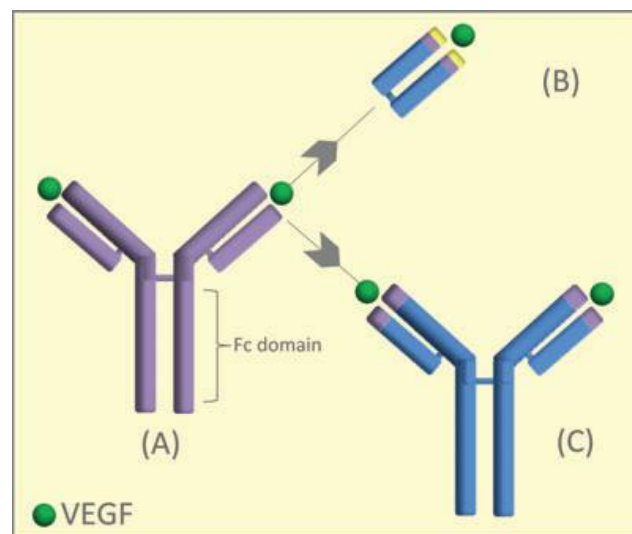


Figura 15. Estrutura de anticorpo. **a:** Anticorpo não monoclonal anti-VEGF de rato parental, **b:** Ranibizumab: fragmento Fab, fragmento humanizado (azul), local de ligação VEGF com elevada afinidade (amarelo). **c:** Bevacizumab: anticorpo monoclonal anti-VEGF humanizado. Fonte: Clinical and Experimental Optometry, 91, 427-437, 2008.

O bevacizumab foi originalmente desenvolvido, tendo como alvo a angiogénese patológica em tumores, tendo sido aprovado pela FDA para o tratamento do cancro colo-rectal metastásico (Michels et al., 2005). Devido ao seu padrão de ligação ao VEGF, muito similar ao do fármaco ranibizumab, foi sugerido que também apresentaria a mesma eficácia no tratamento da DMRI neovascular, permitindo reduzir a angiogénese e a permeabilidade vascular (Schmidt-Erfurth & Prunte, 2007).

Em 2005, Michels e colaboradores avaliaram, num pequeno estudo de nove pacientes, os efeitos da infusão inicial de bevacizumab (5 mg/kg) e de duas doses adicionais, (administradas em intervalos de duas semanas), em termos de segurança e alterações na acuidade visual e na neovascularização coróideia subfoveal. Às seis semanas, o único efeito adverso encontrado foi uma ligeira elevação da pressão sanguínea diastólica (12 mmHg), controlável com medicação anti-hipertensiva. Ao final de 12 semanas, foram registadas alterações na acuidade visual, com uma média de 16 letras de melhoria, no OCT, com uma diminuição média de espessura retiniana de 92 µm, e nos achados angiográficos, com ausência ou diminuição de extravasamento da neovascularização coróideia. Avery et al. (2006) publicaram um dos primeiros grandes estudos de séries, sobre o tratamento com bevacizumab intravítreo da neovascularização coróideia subfoveal na DMRI. Foram envolvidos 81 olhos, tratados com 1.25 mg (0.05ml) de bevacizumab intravítreo. Passada uma semana após o primeiro tratamento, 55% dos pacientes apresentavam já uma diminuição de 10% na espessura retiniana. Ao final de quatro semanas após a primeira injeção, 30 dos 81 olhos apresentavam resolução completa do edema retiniano, do fluido subretiniano e dos descolamentos do EPR. Aos dois meses, a acuidade visual média havia melhorado significativamente, dos 20/200 passou para 20/80, não tendo sido registados efeitos secundários sistémicos ou oculares significativos. Posteriormente, outros estudos semelhantes, de curto seguimento, corroboraram estes dados sobre a eficácia do bevacizumab intravítreo (Spaide et al., 2006, Williams et al., 2006, cit. por Schmidt-Erfurth & Prunte, 2007;). Todos estes resultados preliminares de diferentes estudos com bevacizumab são prometedores relativamente à sua aplicação ocular (Hubschman et al. 2009), contudo são evidências baseadas em estudos de séries de casos retrospectivos, não comparáveis, e em estudos de coorte ou de caso-controlo, mas que carecem de distribuição aleatória (Schmidt-Erfurth & Prunte, 2007).

Para que o seu uso ocular seja oficialmente aprovado, torna-se necessário efectuar ensaios clínicos aleatórios, multicêntricos, bem conduzidos e desenhados, de modo a provar a sua eficácia (van Wijngaarden & Qureshi, 2008). Actualmente, estão a decorrer dois destes estudos, um no Reino Unido (IVAN Study) e outro nos EUA (CATT Study), que vão comparar em termos de eficácia e segurança, este fármaco com o ranibizumab (Royal College of Ophthalmologists, 2009).

Por não haver ainda resultados deste tipo de estudos clínicos, continuam por ser resolvidas questões pertinentes como a dose recomendada, os intervalos e a durabilidade do tratamento, a segurança sistémica, mas o facto de apresentar um

baixo custo e estar facilmente acessível, tornam frequente o uso não-oficial do bevacizumab para o tratamento da DMRI neovascular (Schmidt-Erfurth & Prunte, 2007). Outro facto importante, a adicionar ao sucesso deste fármaco no meio clínico, é a relação molecular próxima que o bevacizumab partilha com o ranibizumab, entretanto aprovado para uso ocular em caso de neovascularização (van Wijngaarden & Qureshi, 2008). Este “parentesco” eventualmente acarreta conclusões equivocadas, porque embora ambos sejam terapias baseadas em anticorpos, os dois compostos diferem no tamanho e na estrutura, apresentando a molécula do bevacizumab, um tamanho três vezes maior que a molécula do ranibizumab. Por esta razão, o seu peso molecular é substancialmente mais elevado, acarretando um tempo de semi-vida ocular e sistémica do bevacizumab mais longo, podendo estar associado com uma maior toxicidade sistémica (Schmidt-Erfurth & Prunte, 2007). Outro factor, que diferencia os dois fármacos é o potencial imunológico da molécula de bevacizumab, devido à presença do domínio Fc, que facilita os processos imunológicos, como, por exemplo, a fagocitose (van Wijngaarden & Qureshi, 2008). Uma última diferença, comprovada cientificamente por Ferrara et al., em 2006 (cit. por van Wijngaarden & Qureshi, 2008), é a afinidade de ligação ao VEGF, que os dois fármacos apresentam, tendo sido estimado que o ranibizumab apresente cerca de 14 vezes mais afinidade para o VEGF, que o bevacizumab. A verdadeira implicação clínica destas diferenças está por provar e é por essa razão, que os futuros resultados, dos dois grandes ensaios clínicos a decorrer actualmente, são tão relevantes.

1.8.4.3 Ranibizumab (Lucentis[®]).

É um fragmento de anticorpo monoclonal recombinado humanizado, designado por fragmento Fab, compreendendo um único braço do anticorpo original e faltando-lhe também o domínio Fc – Figura 15b (van Wijngaarden & Qureshi, 2008). Esta molécula é produzida por técnicas de produção de anticorpos por recombinação (Rosenfeld et al., 2005). O anticorpo de onde o ranibizumab provém, foi obtido a partir de ratinhos imunizados contra a proteína VEGF humana. Os genes que codificam este anticorpo foram reorganizados com os que codificam os componentes estruturais do anticorpo humano (recombinação genética), passando depois por vários ciclos de optimização selectiva, de maneira a produzir uma proteína Fab humanizada, com alta afinidade para o VEGF humano (Presta et al., 1997, Chen et al., 1999, cit. por van Wijngaarden & Qureshi, 2008). Posteriormente, os genes que codificam o ranibizumab foram inseridos em bactérias (*Escherichia coli*), para produção de uma proteína activa. O ranibizumab liga-se a uma região conservada da proteína VEGF, tornando-se capaz

de neutralizar todas as isoformas do VEGF (van Wijngaarden & Qureshi, 2008). Os estudos indicam que o VEGF, ao ligar-se aos receptores endoteliais, contribui para a progressão da DMRI neovascular, mas com a intercepção do fármaco (ranibizumab), que se liga ao VEGF, é evitada a interação negativa deste com os receptores (VEGFR-1 e 2), localizados na superfície das células endoteliais, inibindo a proliferação de células e diminuído assim o extravasamento vascular e a angiogénese – Figura 16 (Bhisitkul, 2006, cit. por Hernandez-Pastor, 2008).

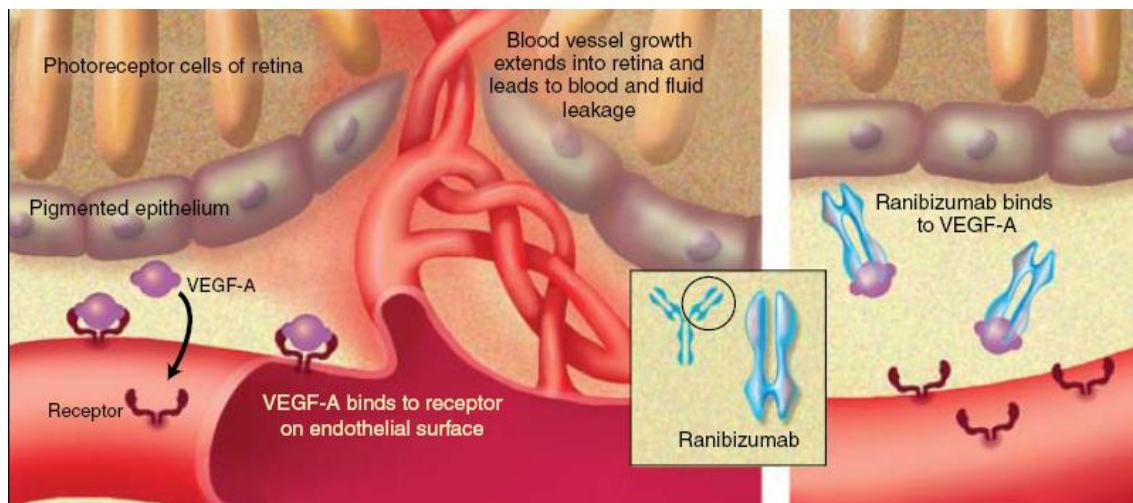


Figura 16. Mecanismo de acção do ranibizumab. VEGF-A liga-se a receptores na superfície endotelial, induzindo neovascularização. Ranibizumab liga-se ao VEGF-A, evitando que este se ligue aos receptores endoteliais, inibindo proliferação celular e diminuindo extravasamento. Fonte: American Journal of Health-System Pharmacy, 65, 1805-1814, 2008.

O ranibizumab apresenta um tamanho molecular bastante pequeno de 48 kDa, o que teoricamente se apresenta como uma vantagem, porque assim apresenta maior facilidade em penetrar na retina, chegar ao espaço sub-retiniano e inibir o VEGF (Ferrara et al., 2003, cit. por Hubschman, 2009). Estudos em animais, confirmam a penetração do fármaco, após administração intravítrea, em todas as camadas da retina e, subsequentemente, uma absorção lenta para a circulação sistémica (Hernandez-Pastor et al., 2008). Nas investigações sobre a farmacocinética do ranibizumab, concluíram que a sua concentração sorológica diminui em paralelo com a concentração no vítreo, sendo então, a sua absorção a partir do vítreo o processo que limita o tempo de semi-vida do ranibizumab serológico (Lucentis package insert, 2008, cit. por Hernandez-Pastor et al., 2008). Foi estimado que o tempo de semi-vida do ranibizumab se encontra entre os dois e os quatro dias, o que se traduz numa rápida eliminação sistémica e, portanto, num aumento da sua segurança (Ferrara et al., 2003, cit. por Hubschman, 2009; Schmidt-Erfurth & Prunte, 2007).

Antes de ser aplicado em humanos, o ranibizumab foi testado em animais. Num estudo em macacos com neovascularização coróideia induzida por laser, o ranibizumab intravítreo foi administrado cada duas semanas, tendo-se verificado nos animais susceptíveis uma prevenção na formação de neovasos coróideus e, nos que já apresentavam neovascularização, foi detectada uma redução da actividade dos neovasos, expressa por menor extravasamento a nível angiográfico. Ainda neste ensaio, todos os olhos em estudo desenvolveram inflamação ocular transitória no primeiro tratamento, resolvida ao final de uma semana e que se tornou menos pronunciada nos tratamentos subsequentes (Krzystolik et al., 2002, cit. por Eng & Kertes, 2006). Husain et al. (2005) estudaram também a eficácia e segurança do ranibizumab associado à terapia fotodinâmica com verteporfin, em macacos com neovascularização coróideia experimental, tendo chegado às mesmas conclusões que o estudo anterior. Foi verificada uma elevada eficácia na prevenção dos neovasos coróideus, bem como de extravasamento nos casos de neovascularização já estabelecida.

Em humanos, as primeiras experiências com uma única injeção intravítrea de ranibizumab, em 27 pacientes com DMRI neovascular, para avaliação da segurança, tolerabilidade e dose máxima tolerável, apresentaram resultados bastante favoráveis. Doses de 500 µg num volume de 50 µl, foram o máximo tolerável numa única dose, tendo a dose de 1000 µg sido identificada como a dose-limitante de toxicidade, caracterizando-se a sua administração por respostas de inflamação ocular, envolvendo tanto a câmara anterior como o vítreo (Rosenfeld et al., 2005).

No ano seguinte, Rosenfeld et al. (2006a) apresentaram resultados sobre a eficácia e a tolerabilidade da administração de múltiplas injeções intravítreas de ranibizumab, num pequeno grupo de 27 pacientes, em regime de doses múltiplas (0.3mg a 2.0mg), até às vinte semanas. Os resultados confirmaram os anteriores: este fármaco apresentou boa tolerabilidade em todos os regimes em estudo, com efeitos adversos leves e moderados a serem experimentados por todos os pacientes, sendo as iridociclites os efeitos secundários mais frequentes (83%), seguindo-se as reacções no local da injeção (72%). Foram também registadas elevações da pressão intraocular leves e transitórias, após a injeção de ranibizumab. Este regime de doses diferentes até os 2.0mg, pareceu resultar num aumento da acuidade visual em mais de 40% dos participantes, tendo sido registados apenas três casos em que a acuidade visual diminuiu significativamente durante o tratamento. Ainda nesse ano foram publicados resultados de um estudo multicêntrico, com maior número de participantes (64), que

avaliou novamente a segurança e as alterações produzidas na acuidade visual e na morfologia retiniana. Os efeitos secundários mais encontrados foram as inflamações reversíveis e pequenas hemorragias no local da injeção. Foi também registado um aumento de pressão intraocular transitório, após a injeção em 22.6% dos olhos tratados. No final da segunda parte do estudo, a acuidade visual havia melhorado mais de 15 letras (três linhas), em 45% dos pacientes, tendo adicionalmente sido registadas diminuição do extravasamento e do fluido sub-retiniano (Heier et al., 2006a).

Posteriormente a estes dados, já vários estudos foram publicados, com evidências clínicas bastante sólidas sobre os benefícios do fármaco ranibizumab, provenientes de ensaios clínicos bem concebidos e bem conduzidos (ensaios de fase III) – Tabela 1.

Tabela 1.

Efeitos do tratamento com ranibizumab, ensaios clínicos controlados e com distribuição aleatória. Fonte (adaptado de): Ophthalmology, 115, 1837-1846, 2008; Ophthalmology, 116, 57-65, 2009.

Estudo	Nº Pacientes	Olhos Tratados		Olhos Não Tratados		Duração (Anos)
		Perda AV ≥15 Letras	Ganho AV ≥15 Letras	Perda AV ≥15 Letras	Ganho AV ≥15 Letras	
ANCHOR	423	36% - TFD	6% - TFD	Todos Receberam Tratamento		2
		6% - 0.3mg	36% - 0.3mg			
MARINA	716	4% - 0.5mg	40% - 0.5mg	47%	4%	2
		8% - 0.3mg	26% - 0.3mg			
PIER	184	10% - 0.5mg	33% - 0.5mg	51%	10%	1
		17% - 0.3mg	12% - 0.3mg			
		10% - 0.5mg	13% - 0.5mg			

MARINA (The Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration). Este ensaio clínico, prospectivamente aleatório envolveu um total de 716 pacientes, com membranas neovasculares minimamente clássicas ou ocultas, que receberam mensalmente injeções de ranibizumab intravítreas, de 0.3mg (n=238) ou 0.5mg (n=240), ou injeções placebo (n=238), por um período de dois anos – Figura 17 (Rosenfeld et al., 2006b).

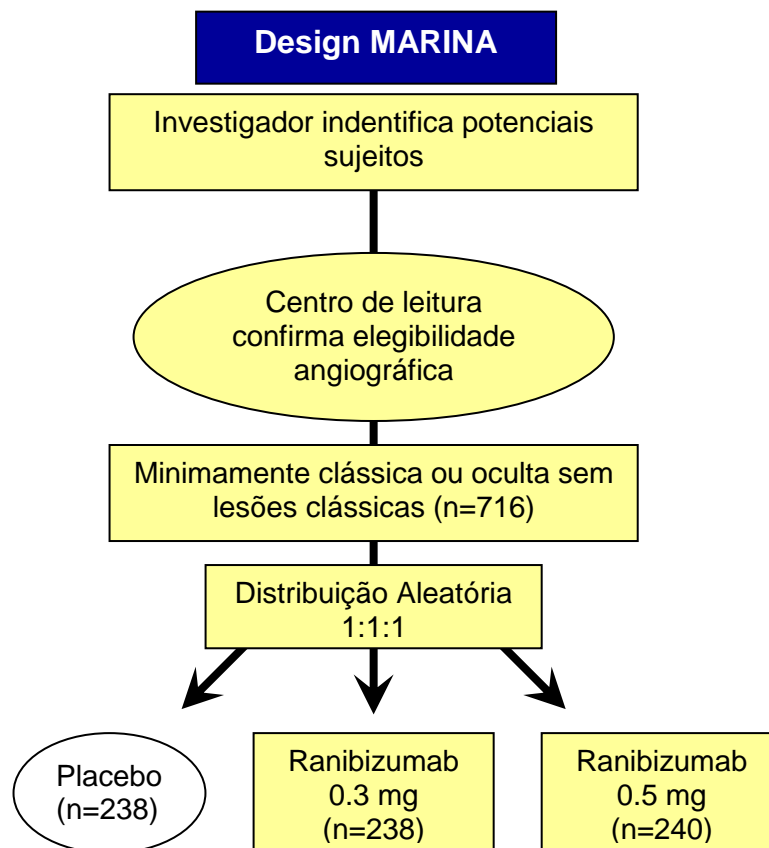


Figura 17. Design ensaio clínico MARINA. Fonte: Clinical Ophthalmology, 2, 1-14, 2008.

Para participarem no estudo, os pacientes tinham de ter mais de 50 anos, apresentar acuidade visual, com a melhor correcção entre 20/40 e 20/320, terem neovascularização coróideia, primária ou recorrente, associada com a DMRI e com envolvimento da fóvea, com membrana do tipo minimamente clássica ou oculta (sem nenhuma componente clássica), a lesão deveria ocupar menos de 12 discos-ópticos de área, com a neovascularização a constituir pelo menos 50% do tamanho total da lesão, e, finalmente, teriam de evidenciar progressão recente da patologia, com alterações como sangue, perda de visão recente ou um aumento recente do diâmetro da lesão, em pelo menos 10%. Não foram apresentados critérios de exclusão, relativos à pré-existência de condições cardíacas, cérebro-vasculares ou vasculares periféricas (Rosenfeld et al., 2006b).

Foi efectuada uma primeira análise da eficácia do fármaco, aos 12 meses, tendo sido avaliada a proporção de pacientes com perdas inferiores a 15 letras. Os resultados mostraram que o tratamento intravítreo com ranibizumab prevenia a perda de visão, dado que a meio do estudo, 94.5% dos pacientes tratados com 0.3mg de ranibizumab

e 94.6% dos tratados com 0.5mg apresentavam perdas de letras inferiores a 15 letras, em comparação com os 62.2% que receberam o placebo. No final dos 24 meses de estudo, esta relação manteve-se, com 92% dos pacientes que receberam 0.3mg e 90.0% dos tratados com 0.5mg de ranibizumab, em oposição aos 52.9% do grupo placebo, a perderem menos de 15 letras de acuidade visual (Rosenfeld et al., 2006b).

Paralelamente, foi detectada uma significativa melhoria na visão dos pacientes tratados com ranibizumab, com melhoras de 15 ou mais letras, em 24.8% do grupo tratado com 0.3mg e de 33.8% do grupo tratado com 0.5mg, comparativamente com os 5% do grupo placebo. Os valores médios de aumento de acuidade visual, aos 12 meses, para os 0.3 e os 0.5mg de fármaco, foram respectivamente 6.5 e 7.2 letras, em comparação com o grupo placebo, que apresentou uma descida de 10.4 letras na acuidade visual. O benefício médio associado à utilização de ranibizumab em relação ao placebo foi de cerca 17 letras em ambos os grupos, aos 12 meses e entre 20 e 21 letras aos 24 meses de estudo (Rosenfeld et al., 2006b).

No decurso dos 24 meses do estudo, foram registados alguns efeitos secundários sérios, atribuíveis ao fármaco ranibizumab ou à técnica de administração (injecção intravítrea). À técnica de administração, foram associados cinco casos de endoftalmites (1.0%) e ao ranibizumab, os seis casos de uveítes sérias (1.3%). Não foram detectados efeitos secundários a longo prazo, do ranibizumab na pressão intraocular, comprovado pela sua medição mensal, antes da administração do fármaco. Não foram registadas diferenças entre os três grupos, quanto às taxas de efeitos adversos (Rosenfeld et al., 2006b).

Posteriormente, Kaiser et al. (2007), para caracterizar melhor a resposta farmacológica ao tratamento com ranibizumab, descreveram os achados angiográficos (aos 24 meses) e no OCT (aos 12 meses), de um subgrupo destes pacientes. De um modo geral, as lesões neovasculares nos pacientes tratados com ranibizumab não regrediram, nem desapareceram, mas demonstraram menor exsudação e fibrose, avaliados pela diminuição na área de exsudação, área de fluido subretiniana e espessura central da retina, avaliada com o OCT. Adicionalmente, foi constatado que o fármaco ranibizumab estabilizava o tamanho da lesão, em comparação com o grupo placebo, onde a lesão continuou a crescer. A redução das áreas de exsudação dos neovasos coróideus (49% e 56%, para a dose de 0.3 e 0.5mg, comparado com os 22% registados no grupo placebo), ao nível da angiografia fluoresceínica após o tratamento com ranibizumab, foi acompanhada com evidências no OCT, da redução

da espessura central da retina (com uma média de 123 μm), no final dos 12 meses. Todos estes dados demonstraram claramente que os pacientes tratados com ranibizumab apresentam melhorias significativas, ao nível da acuidade visual, angiografia fluoresceínica e OCT, bastante superiores às encontradas no grupo placebo (Kaiser et al., 2007).

ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization Trial). Este estudo duplo-cego multicêntrico, comparou o tratamento com ranibizumab e com terapia fotodinâmica, durante dois anos, num total de 423 pacientes, que apresentavam neovascularização coróideia predominantemente clássica. Os participantes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos. Um grupo recebeu mensalmente uma injeção intravítrea de ranibizumab (0.3 ou 0.5mg) e um placebo de verteporfin (infusão salina), seguido de terapia fotodinâmica, e o outro grupo recebeu uma injeção intravítrea mensal de placebo, e uma injeção intravenosa de verteporfin seguida de terapia fotodinâmica – Figura 18 (Brown et al., 2006).

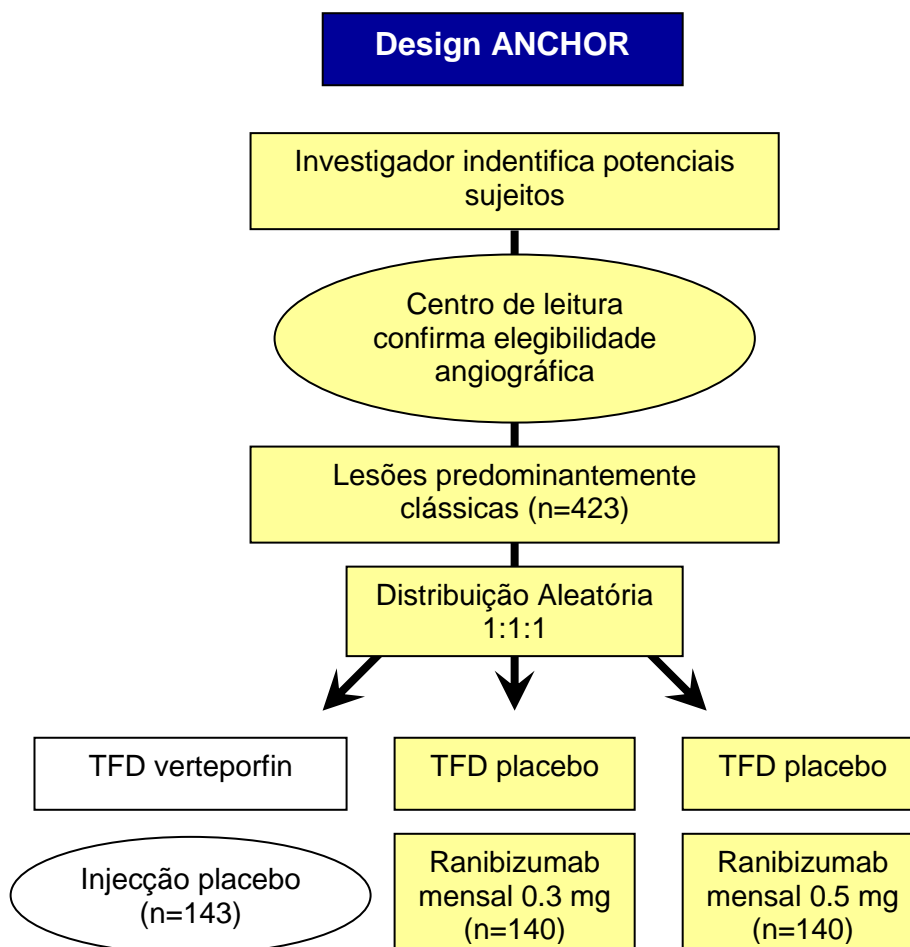


Figura 18. Design ensaio clínico ANCHOR. Fonte: Clinical Ophthalmology, 2, 1-14, 2008.

Os critérios de inclusão neste estudo eram muito semelhantes aos do estudo MARINA: idade mínima de 50 anos, lesão no olho em estudo menor que 5400 μ m de dimensão linear, acuidade visual após melhor correcção entre 20/40 e 20/320, inexistência de lesão estrutural permanente na fóvea central e ausência de tratamento prévios (inclusivamente terapia fotodinâmica). Também aqui não houve pacientes excluídos por problemas cardiovasculares, cérebro-vasculares e vasculares periféricos concomitantes (Brown et al., 2006).

Ao final de um ano, avaliou-se a proporção de pacientes que perderam menos de 15 letras de acuidade visual, desde o início do estudo. Dos pacientes envolvidos no estudo, 94.3% dos que foram tratados com 0.3mg de ranibizumab e 96.4% dos que receberam 0.5mg do fármaco, perderam menos de 15 letras, em oposição aos 64.3% de indivíduos do grupo do verteporfin. A proporção de pacientes com melhorias de acuidade visual, iguais ou superiores a 15 letras, foi significativamente maior nos pacientes tratados com ranibizumab (35.7% e 40.3%, nos grupos de 0.3 e 0.5mg), comparativamente com o grupo da terapia fotodinâmica com verteporfin (5.6%). Ao final dos 12 meses, os grupos tratados com ranibizumab 0.3 e 0.5mg, apresentaram um incremento médio de letras de 8.5 e 11.3, respectivamente, em contraste com o grupo tratado com verteporfin, que no mesmo período de tempo, perdeu em média 9.5 letras (Brown et al., 2006).

Relativamente às características morfológicas da lesão, aos 12 meses ocorreu uma diminuição média da área ocupada pela neovascularização coróideia clássica, de 0.51 e 0.67 discos-ópticos de área, para os tratamentos com 0.3 e 0.5mg de ranibizumab, e um aumento médio de 0.5 discos-ópticos de área, no caso dos indivíduos tratados com verteporfin. Em relação à área de extravasamento da neovascularização coróideia, no final desta primeira parte do estudo, havia diminuído com o fármaco ranibizumab, 0.3 e 0.5mg, 1.80 e 2.05 discos-ópticos de área, enquanto que no grupo tratado com verteporfin, aumentou 0.32 discos-ópticos de área (Brown et al., 2006).

Em relação à segurança do tratamento com ranibizumab, os efeitos secundários foram considerados bastante incomuns. No grupo tratado com 0.5mg de ranibizumab, foram registados dois casos de endoftalmite (1.4%) e uma uveíte grave (0.7%). Nos grupos tratados com 0.3mg de ranibizumab, foi registado um caso de descolamento da retina regmatogénio (0.7%) e uma hemorragia do vítreo (0.7%). Por último, no tratamento com verteporfin, apenas ficou registado um descolamento da retina regmatogénio

(0.7%). No que respeita a reações inflamatórias, foram mais elevadas nos grupos tratados com ranibizumab (10.2% para o grupo de 0.3mg e 15.0% para o grupo de 0.5mg), comparativamente com o grupo de verteporfin (2.8%). Os efeitos registados na pressão intraocular, após injeções intravítreas de ranibizumab, foram transitórios (Brown et al., 2006).

Todos estes valores ressaltam que, ao final de um ano, o tratamento com ranibizumab foi bastante superior à terapia fotodinâmica com verteporfin, prevenindo a perda de visão central e melhorando a acuidade visual média, acrescentando-se ainda o facto ter uma baixa taxa de efeitos secundários sérios (Brown et al., 2006).

Os resultados do segundo ano deste ensaio clínico foram publicados recentemente (Brown et al., 2009), e voltaram a proporcionar evidências dos maiores benefícios clínicos dos tratamentos com ranibizumab, em oposição ao verteporfin. Manteve-se a relação de benefício na acuidade visual (perdas inferiores a 15 letras), com as injeções de ranibizumab 0.3 e 0.5mg (89.9% a 90.0%), comparativamente ao verteporfin (65.7%). Em média, no tratamento com ranibizumab, foram ganhas entre 8.1 e 10.7 letras, e perdas em média 9.8 com o tratamento de verteporfin. No que concerne à segurança, do total dos dois grupos apenas foram registados três casos de endoftalmite (1.1%). Todos estes resultados são representativos dos grandes avanços que se registaram no tratamento das membranas neovasculares predominantemente clássicas, desde o ano 2000. Em conjunto, os resultados dos estudos ANCHOR e MARINA, levaram a FDA a aprovar a fármaco ranibizumab para o tratamento de todos os subtipos de membranas neovasculares, secundárias à DMRI, em Junho de 2006 (Brown et al., 2009).

Nos ensaios clínicos anteriores, MARINA e ANCHOR, a melhoria da acuidade visual atingiu um patamar após quatro meses de tratamentos, adicionados ao aumento do risco que acarretam as injeções intravítreas e o seu custo, levaram ao pressuposto da existência de duas fases no processo de tratamento, uma fase de acumulação, onde são necessárias três doses para maximizar a resposta inicial, e uma fase de manutenção, onde uma menor frequência ou um regime flexível de tratamentos, poderiam reduzir riscos e custos associados às injeções de ranibizumab. Com base neste pressuposto, foram desenvolvidos dois grupos de trabalho, PIER e PrONTO, que investigaram um cronograma de administração do fármaco menos frequente, para aplicar na realidade clínica (Spitzer et al., 2008).

PIER (Practice-Developed Information and Evidence Interventions for Risk Reductions). Este ensaio clínico multicêntrico, com selecção de amostral aleatória, em duplo cego, com duração de dois anos, foi desenhado para determinar se um regime de tratamentos menos frequente (mensal os primeiros três meses, seguido de um tratamento a cada três meses), também preveniria a diminuição da acuidade visual, em pacientes com neovascularização subfoveal, associada com a DMRI (com ou sem componente clássico). Envolveu um total de 184 pacientes, distribuídos por três grupos, o grupo placebo (n=63), o grupo com tratamento de 0.3mg de ranibizumab (n=60) e o grupo de tratamento com 0.5mg de ranibizumab (n=61) (Regillo et al., 2008).

Os critérios para a inclusão no estudo, envolviam idade igual ou superior a 50 anos, presença de neovascularização coróideia subfoveal primária ou recorrente, secundária à DMRI, com uma área de neovascularização superior a 50% da área total da lesão da DMRI, sendo o tamanho desta obrigatoriamente menor ou igual a 12 discos de área. A acuidade visual, à semelhança dos restantes estudos apresentados, deveria estar entre 20/40 e 20/320. Os critérios de exclusão incluíam qualquer tratamento prévio para a DMRI (por exemplo, terapia fotodinâmica com verteporfina, fotocoagulação com laser), presença de lesão extrínseca permanente no centro da fóvea e hemorragias subretinianas, maiores que um disco de área, ou maiores que 50% do total da área de lesão (Regillo et al., 2008).

Os dados publicados até ao momento são referentes apenas aos primeiros 12 meses do estudo. A alteração de acuidade visual média, aos 12 meses, foi de -16.3, -1.6 e -0.2 letras, para o grupo placebo, o grupo tratado com 0.3mg e 0.5mg de ranibizumab, respectivamente. Uma maior proporção dos dois grupos tratados com 0.3 e 0.5mg de ranibizumab, em comparação com o grupo placebo, perderam menos de 15 letras de acuidade visual (83.3% e 90.2%, comparado com 49.2%, respectivamente). No que concerne aos ganhos de mais de 15 letras de acuidade visual, não foram encontradas diferenças significativas entre os três grupos (11.7% e 13.1%, para os grupos de 0.3 e 0.5mg de ranibizumab e 9.5% para o grupo placebo) (Regillo et al., 2008).

Foi também efectuada uma comparação entre a acuidade visual aos três meses, quando terminaram as três primeiras injeções, e aos 12 meses, após as injeções trimestrais. Em média, foi verificado um declínio de 4.5 letras, em ambos os grupos tratados com ranibizumab, tendo no mesmo período de tempo, o grupo placebo diminuído uma média de 7.6 letras. A comparação de dados sobre a espessura

retiniana central, ao final dos 12 meses, indicou que ambos os grupos tratados com ranibizumab apresentaram uma redução significativa da mesma. Esta redução foi mais acentuada nos grupos tratados com ranibizumab, até aos três meses, comparativamente com o grupo placebo, em que a espessura continuou a aumentar. Uma avaliação final da espessura central retiniana, aos 12 meses, comparativamente com os resultados aos três meses, indicou, em média, um aumento da mesma para todos os grupos. Relativamente aos achados angiográficos, ao nível do extravasamento dos neovasos coróideus e o *staining* do EPR, aumentaram em média 1.4 discos de área, aos 12 meses, no grupo placebo, enquanto que nos grupos tratados com 0.3 e 0.5mg de ranibuzumab, ocorreu uma diminuição de 1.4 e 1.3 discos de área (Regillo et al., 2008).

Os registos sobre efeitos secundários do tratamento indicaram uma proporção muito baixa. Não foram registados casos de endoftalmite, uveíte grave, descolamentos retinianos, hemorragias vítreas ou lesões do cristalino, em nenhum dos grupos. O grupo placebo registou dois casos de hemorragia ocular grave (1.6%) e dois casos de edema macular grave (1.6%); no grupo tratado com 0.3mg de ranibizumab, foram igualmente registados dois casos de hemorragia ocular grave e um caso de edema macular grave. Os valores de pressão intraocular verificados alterados foram considerados transitórios (Regillo et al., 2008).

Perante os resultados obtidos, o tratamento com ambas as doses de ranibizumab durante três meses, seguido de tratamentos trimestrais, proporcionou benefícios significativos na acuidade visual dos pacientes, em todos os subtipos de membranas neovasculares. Embora, a mudança no regime de tratamentos, de mensal a trimestral, tenha permitido manter a acuidade visual inicial, esta alteração foi associada com uma diminuição na acuidade visual máxima, atingida durante os tratamentos mensais, de 4.5 letras, acompanhada de um aumento da espessura média da retina e do extravasamento vascular, observado nas angiografias fluoresceínicas. Estas alterações sugerem que, em alguns pacientes, podem ser necessários tratamentos mais frequentes para preservação de resultados. Outro aspecto, que ressaltou deste estudo, foi a pequena percentagem de pacientes com melhorias após o tratamento com ambas as doses de ranibizumab, quando comparados com os resultados dos estudos anteriores (MARINA e ANCHOR), com tratamentos mensais ao longo de dois anos, sugerindo mais uma vez que alguns pacientes podem necessitar de tratamentos mais frequentes (Regillo et al., 2008).

PrONTO (Prospective OCT Imaging of Patients with Neovascular AMD with Intra-Ocular Lucentis). Este estudo clínico, envolveu um total de 40 pacientes e foi desenvolvido com o propósito de avaliar o tratamento, no que respeita a eficácia, durabilidade e segurança, de pacientes com DMRI neovascular, com ranibizumab intravítreo, num regime dose variável, dirigido pelos achados na tomografia de coerência óptica. Tratou-se de um estudo aberto, prospectivo, realizado num único centro e com duração de dois anos. Os principais pontos de eficácia avaliados foram as alterações na acuidade visual, nas medidas fornecidas pelo OCT e o número de injeções requeridas durante os dois anos que durou o estudo (Fung et al., 2007).

Os principais critérios de inclusão no estudo incluíam o diagnóstico de DMRI neovascular (qualquer tipo de lesão), com acuidade visual inicial entre 20/40 e 20/400 e espessura central da retina no OCT de pelo menos 300 μm . Dos critérios de exclusão faziam parte mais do que três tratamentos com verteporfin, prévia fotocoagulação com laser no olho em estudo, participação em outros ensaios clínicos, afaquia ou ausência de cápsula posterior, atrofia ou fibrose subfoveal e história de uveítes em qualquer dos olhos (Fung et al., 2007).

A todos os pacientes, foram administradas três injeções intravítreas consecutivas de ranibizumab (0.5mg), ao longo dos primeiros três meses de tratamento. Os tratamentos adicionais foram efectuados sempre que uma das seguintes condições se verificou: (1) perdas de acuidade visual de pelo menos cinco letras, acompanhadas de evidências no OCT de fluido na mácula; (2) aumento da espessura central da retina em pelo menos 100 μm ; (3) hemorragia macular recente; (4) nova área de neovascularização coróideia; (5) evidência de fluido persistente no OCT, pelo menos um mês antes da injeção anterior (Fung et al., 2007).

Os primeiros resultados foram avaliados ao final de um ano de seguimento. Aos três meses, após administração das injeções base previstas, a acuidade visual média dos pacientes tinha melhorado 10.8 letras. Um total de 13 olhos (32.5%) melhorou mais de três linhas de acuidade visual, dois olhos (5%) melhoraram mais de seis linhas, com apenas um olho a registar perdas maiores de 3 linhas. A este aumento de acuidade visual, foi associada uma diminuição da espessura da retina central, tendo sido registada uma diminuição média da espessura de 189.7 μm , passando de uma média de espessura de retina central, na ordem dos 393.9 μm , para os 204.3 μm . Aos três meses, 37 dos 40 olhos não necessitaram receber injeção de ranibizumab (Fung et al., 2007).

Após os tratamentos iniciais, sete dos 40 pacientes não voltaram a necessitar de outro tratamento e ao final dos 12 meses, um total de 39 pacientes deixaram de apresentar fluido na mácula. Os re-tratamentos com ranibizumab, efectuados entre o terceiro e o décimo segundo mês, foram efectuados principalmente devido à perda de acuidade visual maior que cinco letras, associada com detecção de fluido macular no OCT. Num total de 13 possíveis injeções durante os 12 primeiros meses do estudo, foram efectuadas uma média de 5.6 (Fung et al., 2007).

Ao final dos 12 primeiros meses de estudo foi constada uma melhoria da acuidade visual, com uma média de 9.3 letras. Dos 40 olhos em estudo, 14 ganharam mais de três linhas de acuidade visual (35%), tendo mesmo três deles melhorado mais de seis linhas no total. Um total de 33 olhos (82.5%), não perdeu qualquer letra, se for considerada uma perda inferior a três linhas, então obtem-se um total de 38 olhos (95%). Como os dados aos três meses, aqui também foi encontrada uma correlação entre a melhor acuidade visual e a diminuição da espessura central da retina, com diminuição em média de 177.8 μ m, passando em média dos 393.9 μ m iniciais, para os 216.1 μ m, no final dos 12 meses. No que concerne à segurança, não foram registados quaisquer efeitos oculares ou sistémicos graves, atribuíveis às injeções com ranibizumab (Fung et al., 2007).

Muito recentemente, foi publicado o relatório final do segundo ano do estudo PrONTO (Lalwani et al., 2009). Os resultados obtidos reforçam as conclusões retiradas aos 12 meses de estudo clínico. Nesta segunda fase, permaneceram no estudo 37 pacientes, e nestes a acuidade visual, aos 24 meses, melhorou em média 11.1 letras. Um total de 16 pacientes (43%), melhoraram em média três linhas de visão, e de entre estes, três (8.1%) ganharam pelo menos seis linhas. Dos 37 olhos finais, 29 (78%) não registaram qualquer perda de letras durante os 24 meses que demorou o estudo, podendo também concluir-se que, todos os olhos em estudo, evitaram perder maiores que três linhas de acuidade visual. Neste segundo relatório, para propósitos de análise, a perda de visão foi definida como a perda de mais de cinco letras, entre o início do estudo e o final. Como já foi referido, 78% da amostra não apresentou qualquer perda de visão, restando apenas 8 olhos com perdas visuais. Destes oito, apenas quatro perderam cinco ou mais letras (Lalwani et al., 2009).

A relação entre a melhoria da acuidade visual e a diminuição da espessura da retina central foi mantida ao final dos dois anos. Em média, a espessura retiniana central diminuiu 212 μ m, passando dos 393.9 μ m iniciais, para os 179.3 μ m no final. O número

médio de injeções de ranibizumab, ao longo dos 24 meses, foi de 9.9. Três olhos (8.1%) apenas necessitaram dos três tratamentos iniciais, em oposição com dois olhos (5.4%), que necessitaram das 25 injeções previstas como possíveis de administrar no início do estudo. Em questões de segurança, mais uma vez não foram registados quaisquer efeitos secundários sistémicos ou oculares (Lalwani et al., 2009).

Todos estes dados vão de encontro aos obtidos inicialmente, tanto no ensaio clínico MARINA, como no ANCHOR. Mesmo existindo diferenças importantes nos *designs*, dado o estudo PrONTO apresentar muito menores dimensões, ser aberto e exposto, tal facto não invalida as conclusões daqui retiradas. Foram obtidas significativas melhorias na acuidade visual e na espessura da retina central, com uma média 9.9 injeções de ranibizumab, ao final de 24 meses, o que sugere que um regime de dose variável, apoiado numa ferramenta de diagnóstico OCT, pode diminuir o número de injeções, sem sacrificar as melhorias de acuidade visual (como aconteceu no estudo anterior PIER) (Lalwani., 2009).

Num estudo recente, proveniente da Suíça, Rothenbuehler e colaboradores (2009), propuseram avaliar um regime dose-variável de tratamento com ranibizumab, com base nos achados angiográficos e do OCT, bem como evidências clínicas, de modo a oferecer uma abordagem mais de acordo com as necessidades encontradas no decurso do tratamento da DMRI neovascular. Tratou-se de um estudo prospectivo, que decorreu ao longo de dois anos e contou com a participação de 138 pessoas. Foram avaliados os efeitos funcionais, através da acuidade visual, e os efeitos morfológicos, por intermédio da análise das alterações no OCT, em pacientes com DMRI neovascular, tratados com 0.5mg de ranibizumab intravítreo (Rothenbuehler et al., 2009).

De modo a poder ser incluídos no estudo os pacientes tiveram que respeitar os seguintes critérios de inclusão: idade maior que 50 anos, acuidade visual após a melhor correcção entre 20/32 e 20/320, e apresentar neovascularização coróideia subfoveal primária ou secundária, atribuível à DMRI. Como critérios de exclusão foram incluídos tratamentos anteriores com verteporfin e medicamentos intravitreos, nos seis meses precedentes ao início do estudo. Outros critérios abarcavam o transplante de córnea, cirurgia de glaucoma ou cirurgia da catarata, nos seis meses prévios à cirurgia; glaucoma não controlado, afaquia ou ausência de cápsula posterior, erro refractivo maior que -6.00D, estrias angióides ou outros percussores de

neovascularização coróideia, inflamação intraocular activa, infecção activa envolvendo os anexos do globo ocular, hemorragia vítrea, antecedentes de descolamento retiniano regmatogénio ou buraco macular, episódios de problemas cardiovasculares, cerebrovasculares ou de vasculatura periférica nos seis meses antes do início do estudo (Rothenbuehler et al., 2009).

A todos os pacientes foi administrada uma injeção intravítrea de ranibizumab 0.5mg, após o que se seguiram reavaliações mensais, sendo o re-tratamento efectuado também mensalmente, se assim fosse indicado. Os pacientes foram tratados novamente, sempre que cumpriam um dos seguintes critérios: (1) Presença de fluido subretiniano, edema intraretiniano ou fluido sub-EPR, (2) aumento de pelo menos 10% na espessura da retina central, (3) sinais de extravasamento a partir dos neovasos coróideus, (4) diminuição da acuidade visual superior a cinco letras ou aumento das metamorfopsias, (5) hemorragias intra ou subretiniana recente (Rothenbuehler et al., 2009).

Do total de 138 pacientes envolvidos no estudo, 89 eram mulheres e os restantes eram 49 homens, com idades compreendidas entre os 51 e os 94 anos (média de 76.5 ± 8.9 anos). Os primeiros 12 meses, os pacientes receberam uma média de 5.6 ± 2.9 injeções, e entre mês 12 e 24, a média de injeções passou 4.3 ± 3.8 . Ao final dos primeiros 12 meses de seguimento, a alteração média de acuidade visual foi de $+7.3$ e aos 24 meses $+6.3$ letras. Aos 12 meses, 31% dos pacientes apresentou um aumento de pelo menos 15 letras de acuidade visual e 61% perderam ou ganharam menos que 15 letras. No final dos 2 anos, 30% apresentou um aumento de acuidade visual de pelo menos 15 letras e 55% perderam ou ganharam menos que 15 letras (Rothenbuehler et al., 2009).

Os resultados da espessura retiniana central, apresentados no início do estudo variaram entre os 188 e os $651\mu\text{m}$, com uma média de $386 \pm 145\mu\text{m}$. Aos 12 meses, o valor médio da espessura da retina central desceu para os $231 \pm 41\mu\text{m}$ (variando entre os 186 e os $328\mu\text{m}$), o que em termos médios traduziu uma diminuição de $155\mu\text{m}$. No final do estudo, aos 24 meses, a espessura da retina central apresentava um valor médio de $211 \pm 39\mu\text{m}$ (com variação entre os 178 e os $320\mu\text{m}$), o que corresponde em comparação com os valores recolhidos inicialmente uma diminuição média de $175\mu\text{m}$ na espessura central da retina (Rothenbuehler et al., 2009).

Em termos de segurança foram registados, ao longo dos 24 meses que durou o

estudo, poucos efeitos secundários. Foram registados episódios de hemorragias conjuntivais (24%), dor moderada sem inflamação ocular (27%), um único caso de hemorragia vítrea e 13 casos de rupturas extrafovais no EPR (9%) (Rothenbuehler et al., 2009).

Os resultados apresentados demonstraram a segurança e eficiência do tratamento com ranibizumab 0.5 mg, em reduzir a espessura retiniana e a aumentar a acuidade visual, comparáveis aos dados dos ensaios clínicos MARINA e ANCHOR e ao estudo PrONTO (Rothenbuehler et al., 2009).

Actualmente, mesmo após aprovação da utilização de ranibizumab 0.5mg, pela FDA nos EUA, em 2006, seguida pela aprovação na Europa, pelo EMEA, em 2007, para todos os tipos de membranas neovasculares relacionadas com a DMRI, continuam a decorrer estudos, para conhecer melhor os seus efeitos a longo prazo, em termos de segurança, eficácia e melhor regime de tratamentos deste fármaco. Estão a decorrer, designadamente o estudo SAILOR e o ensaio clínico HORIZON, este último com pacientes que completaram os ensaios clínicos de terceira fase MARINA, ANCHOR, com a duração de três anos e regime de tratamentos flexível, sendo os resultados destas avaliações a longo prazo aguardados com grande interesse para poder ser estabelecido o melhor regime de tratamentos (Brown et al., 2009; Hubschman et al., 2009).

1.8.4.4 Terapias Combinadas.

Devido à complexa patogénese dos DMRI neovascular, foi sugerida a combinação de diversas terapêuticas com acções sinergistas, tendo como alvo múltiplos componentes da neovascularização coróideia, o que, em teoria contribuiria para uma diminuição do número de tratamentos, associada com uma melhoria da acuidade visual, vantagens superiores às oferecidas pelas monoterapias (Hubschman et al., 2009).

1.8.4.4.1 Anti-VEGF e Terapia Fotodinâmica com Verteporfin.

A terapia anti-angiogénica, como foi referido anteriormente, mostrou-se bastante eficiente em eliminar o extravasamento de fluido, a partir dos neovasos coróideus presentes na DMRI neovascular, contribuindo assim para uma diminuição da espessura retiniana e melhoria da acuidade visual. Como desvantagem apresentou a elevada frequência com que os pacientes têm de ser monitorizados, para evitar recorrências. Por outro lado a terapia fotodinâmica com verteporfin, oferece outra

modalidade de tratamento, com resultados permanentes um vez que a lesão se torne atrófica. Desta conjunção, surgiu uma nova abordagem, que junta as duas terapias em sinergia, com o intuito de potencializar os resultados a longo prazo, reduzindo o número de re-tratamentos (Schmidt-Erfurth & Prunte, 2007).

O estudo FOCUS avaliou, a eventual relação favorável entre o ranibizumab e a terapia fotodinâmica. Aos 12 meses, 90.5% dos pacientes que receberam o combinado versus 67.9% do grupo de controlo, que recebeu apenas verteporfin, haviam perdido menos de 15 letras. A diferença de acuidades visuais no final do estudo chegou às 13.1 letras (com o grupo combinado a apresentar um ganho médio de 4.9 letras e o grupo da verteporfin a perder 8.2 letras). A utilização de tratamentos combinados, reduziu a necessidade da repetição da terapia fotodinâmica (apenas 27.6% repetiu), em comparação com os olhos tratados exclusivamente com verteporfin (91.1% repetiu o tratamento) (Heier et al., 2006b).

Um estudo de pequena dimensão avaliou a eficácia e segurança a curto-prazo da combinação do tratamento com verteporfin e o bevacizumab. Verificaram ao final de 12 semanas de tratamento, que ocorreu uma melhoria média de acuidade visual de 4.3 letras, associada a diminuição da espessura retiniana em 171µm, sem associar efeitos secundários oculares ou sistémicos. Estes resultados evidenciam a segurança e eficácia desta combinação a curto prazo, podendo ser importante na redução do número total de tratamentos, contudo são mandatórios estudos de maior dimensão para aferir estas conclusões (Ladewing et al., 2008).

Presentemente, estão a decorrer uma série de estudos (SUMMIT), de grande dimensão, que pretendem averiguar a segurança e eficiência do tratamento combinado de ranibizumab e verteporfin em oposição à monoterapia com ranibizumab (Royal College of Ophthalmologists, 2009).

1.8.4.4.2 Terapia Fotodinâmica com Verteporfin e Triamcinolona Intravitrea.

A utilização de terapia fotodinâmica com verteporfin, produz espécies reactivas ao oxigénio, que por sua vez vão induzir o cerro dos neovasos coróideus na DMRI neovascular (Hubschman et al., 2009). Contudo, dado que a terapia com verteporfin não apresenta selectividade exclusiva para a neovascularização, e no seguimento da oclusão trombótica transitória da coriocapilar adjacente, ocorre um aumento da expressão de VEGF e de distintos mediadores inflamatórios no local de tratamento

(Schmidt-Erfurth et al., 2003, cit. por Schmidt-Erfurth & Prunte, 2007), que no conjunto podem contribuir para o novo crescimento de neovasos (Hubschman et al., 2009). Em geral, os corticoides são conhecidos por exercer um efeito inibidor na expressão do VEGF, na permeabilidade vascular e nos processos inflamatórios, pelo que foi sugerido que uma combinação entre a terapia fotodinâmica com verteporfin e a administração intravítrea de esteroides, poderiam ter um efeito aditivo nos resultados visuais e na taxa de recorrência (Schmidt-Erfurth & Prunte, 2007).

Alguns estudos avaliaram esta possível combinação de terapêuticas. Um estudo prospectivo, com 184 pacientes, pretendeu avaliar a eficácia e segurança da combinação de um tratamento com triamcinolona intravítrea e a terapia fotodinâmica com verteporfin. Os participantes com DMRI neovascular, foram seguidos uma média durante 38.8 semanas, ao final verificaram-se aumentos médios da acuidade visual, de 1.22 linhas de Snellen e um número médio de tratamentos efectuados de 1.21, contudo em 46 pacientes (25%), foi necessário efectuar terapia para o glaucoma, devido ao efeito transitório do aumento da pressão intraocular, induzido pelos esteróides. Neste grupo, dois dos pacientes (1%), necessitaram cirurgia para controlar o aumento da pressão intraocular. À luz destas evidências, em que a combinação de tratamentos parece acarretar melhorias na acuidade visual dos pacientes, foi sugerido o desenvolvimento de um ensaio clínico, para confirmação destes resultados (Augustin & Schmidt-Erfurth, 2006). Um outro estudo aleatório, desse mesmo ano, com 61 pacientes, averiguou se a combinação de triamcinolona intravítrea e a terapia fotodinâmica com verteporfin, aumentaria a eficácia deste último quando em monoterapia. Os resultados apresentados, ao final de 12 meses de tratamento, revelaram que os valores da acuidade visual foram melhores no grupo que recebeu tratamento combinado. Um total de 74% dos pacientes com tratamento combinado, em comparação com os 61% da terapia com verteporfin, perdeu menos de 15 letras de acuidade visual. A relação encontrada na acuidade visual foi também encontrada noutros parâmetros, como na diminuição do tamanho das lesões e da espessura foveal. Contudo, foram encontrados efeitos secundários, associados ao uso triamcinolona intravítrea, como 25.8% de casos registados de glaucoma e 32% de progressão de cataratas, que não podem ser menosprezados, e que suscitam alguma precaução e a relevância de mais estudos, antes de prescrever esta alternativa terapêutica (Arias et al., 2006).

Estes estudos preliminares, revelaram que apesar dos importantes efeitos secundários dos esteróides ao nível ocular, como a progressão da catarata e o aumento da

pressão intraocular, que por vezes não é controlada com terapia tópica, esta combinação pode ser considerada uma alternativa, pelo reduzido número de tratamentos necessários, bem como pela perspectiva de estabilização da lesão, particularmente em pacientes pseudo-fáquicos (Schmidt-Erfurth & Prunte, 2007).

1.8.4.5. Novos Caminhos.

Ao longo das duas últimas décadas, as modalidades de tratamento da DMRI neovascular sofreram grandes alterações, existindo actualmente, um ritmo de evolução bastante acelerado no desenvolvimento de novas medidas terapêuticas. À medida que o conhecimento sobre a patogénese da DMRI continua a crescer, a nível molecular, os investigadores exploram novas abordagens terapêuticas, de maneira a oferecer melhores e mais duradouras soluções aos pacientes (Hubschman et al., 2009). Estão a ser investigados novos métodos de inibição do VEGF, como a recombinação da proteína de ligação do VEGF (denominado VEGF-Trap), inibidores dos receptores da tirosina quinase ou controlo da expressão do gene pós-transcricional. Também estão a ser avaliados novos métodos de administração farmacológica, bem como a aplicação de terapias genéticas nas fases mais avançadas da doença (Royal College of Ophthalmologists, 2009).

1.9 Satisfação com Tratamento

A Organização Mundial de Saúde, em 1948, definiu a saúde como um “estado de completo bem-estar físico, mental e social, não apenas a ausência de doença ou enfermidade” (cit. por Asadi-Lari et al., 2004). Esta definição, talvez um pouco utópica, indica claramente o que deveria ser o objectivo da intervenção nos cuidados de saúde. Contudo, muitos profissionais de saúde tendem a focar-se num modelo médico dos cuidados de saúde, estabelecendo um relacionamento paternalista entre médico-paciente, que dá muita relevância aos antecedentes clínicos, aos exames, seguidos por uma investigação e tratamento com êxito, e descurando a perspectiva do paciente (McKinstry, 1992, Detmar et al., 2002, cit. por Asadi-Lari et al., 2004).

Nas últimas décadas, o interesse pela relação tratamento prescrito–paciente tem vindo a aumentar. A satisfação do paciente em relação ao seu tratamento de saúde é, inclusivé, um aspecto do National Committee for Quality Assurance (NCQA) (Shikiar et al, 2004).

Shikiar et al (2004) definiram a satisfação com o tratamento como “o processo de

evolução do paciente durante o tratamento e os resultados associados ao tratamento”.

Existem muitos métodos para estudar a satisfação do paciente. Enquanto que as entrevistas e os questionários múltiplos fornecem mais detalhes, no caso de estudo científico rigoroso, os questionários simples são mais básicos e rápidos de executar, fornecendo a informação necessária ao clínico e evitando a saturação do paciente. No entanto, estes questionários são, muitas das vezes, encarados com cepticismo, pois não estão uniformizados. Os questionários múltiplos são, normalmente, quantitativos e, por isso, já foram testados quanto à sua fiabilidade e validade (Shikiar et al, 2004; Speight, 2005). O questionário utilizado no presente trabalho (MacTSQ), pode considerar-se um questionário múltiplo, pronto para utilizar. A sua inclusão neste trabalho é pertinente porque, é o único instrumento existente para avaliar a satisfação com o tratamento da DMRI.

Apesar de terem sido construídos vários questionários com o intuito de definir e medir a satisfação, estas questões são ainda um pouco ambíguas (Speight, 2005).

O tratamento da DMRI, até surgirem as terapias anti-angiogénicas, passava apenas por tentar manter a acuidade visual restante. Com o desenvolvimento de novas terapias, que poderiam importar melhorias na acuidade visual, surgiu uma necessidade de avaliar a satisfação com estes tratamentos (Mitchell & Bradley, 2006).

Segundo Speight (2005), a satisfação é utilizada para a concretização de ensaios clínicos de novos medicamentos, principalmente quando dois tratamentos são equivalentes no seus efeitos, mas diferem significativamente em termos de experiência do paciente, por exemplo, nos efeitos colaterais, no modo de administração, na conveniência. A satisfação do paciente é também importante como medida ou indicador da adesão a um tratamento, pois, os pacientes tendem a não colaborar quando o consideram ineficaz, com a agravante dos efeitos colaterais e interferência no seu estilo de vida.

Da perspectiva do paciente, uma das razões principais para se tratar uma doença ou atenuar um sintoma é a tentativa de melhorar a sua qualidade de vida (Shikiar et al, 2004). Sendo assim, quanto maior a satisfação maior a adesão ao tratamento e mais activo e cumpridor é o paciente no processo do seu tratamento (Asadi-Lari et al., 2001).

2. MÉTODO

2.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo quasi-experimental prospectivo, em que uma intervenção foi deliberadamente produzida, com antecedência temporal, para observar os seus efeitos na amostra, antes de o estudo ser iniciado e da recolha dos dados começar, sem recorrer à sua randomização (Costantini & Higginson, 2007; Hungler, 1997; Streiner et al., 1998). O estudo foi conduzido empregando um design “*one group pré/post-test*”, sem grupo de controlo externo (Costantini & Higginson, 2007).

Pretendeu-se demonstrar que, em pacientes com DMRI na forma neovascular submetidos a um tratamento com Ranibizumab, em regime dose variável, ocorria uma estabilização ou até mesmo melhoria na acuidade visual. Também se pretendeu avaliar a satisfação dos mesmos pacientes, com este tratamento.

A recolha de dados clínicos decorreu, no âmbito do estágio hospitalar do segundo ano do Mestrado em Optometria em Ciências da Visão, entre os meses de Outubro de 2008 e Julho de 2009, no Departamento de Oftalmologia do Hospital Internacional Medimar, em Alicante (Espanha).

2.2 Participantes

O estudo foi realizado recorrendo a uma amostra por conveniência. Um total de 6 pacientes foi recrutado para este estudo, todos apresentando DMRI na sua forma neovascular e reunidos a partir da consulta de oftalmologia do Hospital Internacional Medimar, em Alicante.

A tabela 2 lista as idades e género do grupo em questão:

Tabela 2.
Características dos participantes no estudo

	Pacientes
Idade	75 ± 9.6
Intervalo de Idades	69 – 94
Género	2M, 4F

2.2.1 Critérios de Inclusão

Todos os pacientes tiveram de cumprir os seguintes critérios de entrada:

- Idade igual ou superior a 50 anos
- Nacionalidade inglesa
- Formulário de consentimento informado firmado
- Acuidade visual entre 0,5 – 0,05 (equivalente decimal), obtida com escala de acuidade visual Bailey-Lovie logMAR, para distância
- Neovascularização coróideia subfoveal activa, atribuível a DMRI neovascular.

2.2.2 Critérios de Exclusão

Pacientes que cumprissem algum dos seguintes critérios, seria excluído de entrar no estudo:

- Tratamentos para a DMRI, no olho em estudo, nos 6 meses prévios ao início do estudo
- Qualquer alteração ocular coexistente, que pudesse comprometer a acuidade visual durante o estudo
- História de eventos cardiovasculares ou cerebrovasculares, nos 6 meses anteriores ao início do estudo.

2.3 Material e Instrumento

De modo a possibilitar a recolha de dados para o estudo e a avaliação do estado visual dos participantes, foi utilizado o seguinte material e instrumento:

Tabela 3.
Material utilizado

Escala Acuidade Visual logMAR Bailey-Lovie (Precision Vision [®] , La Salle, IL, USA)
Retinógrafo – Angiógrafo (VISUCAM Lite [®] , Carl Zeiss, Meditec Inc., Dublin, USA)
OCT (3D OCT-1000 [®] , Topcon Medical Systems Inc., Ca)
Ranibizumab 0.5 mg (Lucentis [®] , Genentech Inc., USA)

Tabela 4.
Instrumento utilizado

Questionário MacTSQ[®] (Standard UK English – rev. 20.6.08)

2.3.1 Escala de Acuidade Visual – logMAR Bailey-Lovie.

A escala de acuidade visual Bailey-Lovie é apresentada em escala logarítmica, com tamanho das letras a progredir de uma forma constante ao longo de toda a escala, apresenta cinco letras de dificuldade semelhante por cada fila, com o espaçamento entre as letras e entre as filas a ser igual ao tamanho das letras – Figura 19 (Bailey, 2006).



Figura 19. Escala de AV Bailey-Lovie. Fonte: <http://www.pacificu.edu/optometry/ce/courses/15911/lvrpg5.cfm>

2.3.2 VISUCAM Lite[®].

Este equipamento permite a recolha digital de imagens do fundo ocular, com um campo de 45°. O modelo VISUCAM Lite[®] permite a obtenção de retinografias e angiografias fluoresceínicas, essenciais neste estudo da DMRI neovascular (Figura 20). A aquisição de imagens do fundo ocular, com uma boa qualidade, foram requisito básico para determinar se o olho em análise cumpria as condições para participar no

estudo, descrever a patologia e registrar a sua evolução.

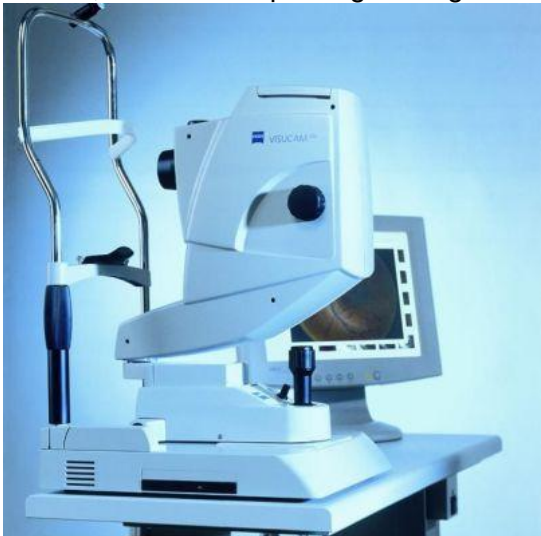


Figura 20. VISUCAM Lite[®]. Fonte: [http://www.zeiss.de/C125679B0029303C/Gr aphikTitelIntern/PI_J17-02_Visucam/\\$File/PI_J17-02_Visucam.jpg](http://www.zeiss.de/C125679B0029303C/Gr aphikTitelIntern/PI_J17-02_Visucam/$File/PI_J17-02_Visucam.jpg)

2.3.3 3D OCT-1000[®].

A tomografia de coerência óptica permite obter imagens de alta resolução transversal, do pólo posterior do globo ocular, de uma forma análoga ao scan-B da ultrasonografia, substituindo os ultrasons por luz. A sua utilização está indicada para o diagnóstico e seguimento de patologias maculares e do nervo óptico (Figura 21). As medições são efectuadas dirigindo um feixe de luz ao interior do olho, calculando o tempo de atraso do eco e a magnitude da luz reflectida utilizando interferometria de baixa coerência, que através de distintas medições em direcções transversas, obtêm um conjunto de dados que podem ser expostos numa imagem de cores falsas (Kanski, 2007). No presente trabalho, este equipamento foi utilizado para verificar a espessura das distintas camadas retinianas ao longo do tratamento.



Figura 21. 3D OCT[®]. Fonte: <http://www.mehraeyetech.in/images/productimage/8/3D%20OCT1.bmp>

2.3.4 Ranibizumab.

O Ranibizumab é um fragmento humanizado e recombinado de anticorpo, capaz de inibir todas as formas biológicas do VEGF, com grande afinidade. Neste estudo em concreto foi administrada inicialmente uma única injeção de 0.5 mg de Ranibizumab (Figura 22). A partir daí, todos os pacientes foram reavaliados mensalmente, sendo o tratamento repetido se necessário.

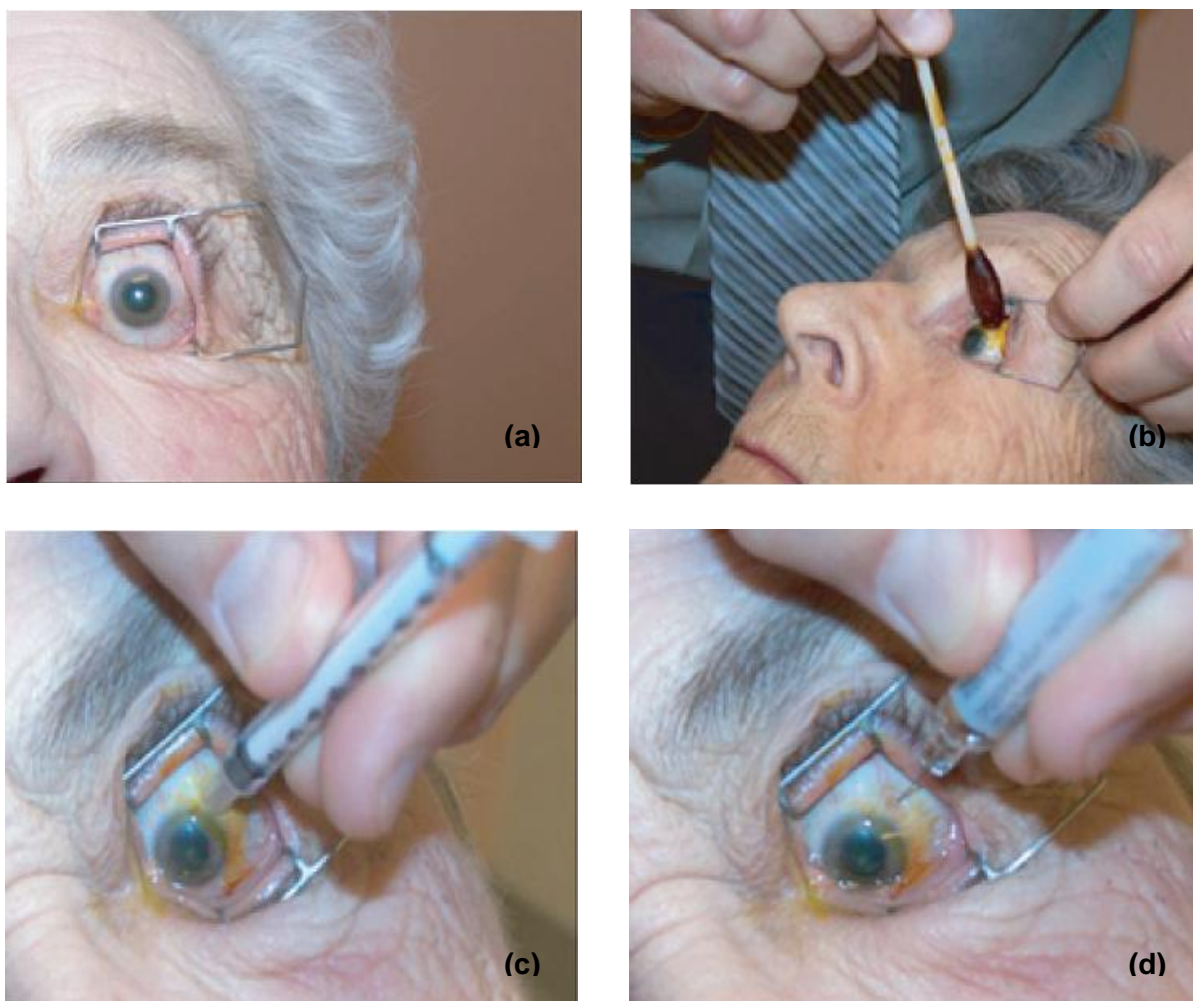


Figura 22. Procedimento Clínico Injeção de Ranibizumab. **a:** Preparação do olho para injeção intravítrea, que envolve exposição do olho, seguido de administração de anestésico tópico. **b:** É aplicada esterelização da superfície ocular, com povidona-ioda. **c:** Marcação do local da injeção, 3-4 mm posteriormente ao limbo, utilizando o final de uma seringa TB, de maneira a assegurar que a injeção será administrada via pars plana. **d:** Injeção intravítrea, com agulha 27 ou 30 gauge, através da pars plana. Fonte: Clinical Interventions in Aging, 1, 451-466, 2006.

2.3.5. Questionário MacTSQ (versão UK).

Este instrumento foi desenvolvido com base em questionários pré-existentes, o DTSQ

(Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire) e o RetTSQ (Retinopathy Treatment Satisfaction Questionnaire), com a colaboração de membros da “Macular Disease Society” e destina-se a avaliar a satisfação com o tratamento da DMRI. É constituído por 15 questões, todas pontuadas de 6 (ex. very satisfied) a 0 (ex. very dissatisfied), e um item final no qual o paciente é convidado a mencionar algum aspecto sobre o tratamento, que o questionário não tenha abordado (Tabela 5). Ao grupo em estudo, dado a sua nacionalidade, foi aplicada a versão em inglês, aprovada para uso exclusivo em pacientes de nacionalidade inglesa.

Tabela 5.

Questionário MacTSQ, itens e respostas (Fonte: Mitchell, J., & Bradley, C., 2007).

	MacTSQ item	Response options
1.	How satisfied are you with the treatment for your MD?	very satisfied – very dissatisfied
2.	How bothered are you by any side effects or after effects of the treatment for your MD?	not at all bothered – very bothered
3.	How bothered are you by any discomfort or pain from the treatment for your MD?	not at all bothered – very bothered
4.	How well do you feel the treatment for your MD is working?	very well - very badly
5.	How unpleasant did you find the most recent treatment for your MD?	not at all unpleasant – very unpleasant
6.	How apprehensive did you feel about the most recent treatment for your MD?	not at all apprehensive – very apprehensive
7.	How satisfied are you with any cost to you associated with the treatment for your MD?	very satisfied – very dissatisfied
8.	How difficult is your journey to the eye clinic where you had recent treatment for your MD?	very easy – very difficult
9.	How satisfied are you with the safety of the treatment for your MD?	very satisfied – very dissatisfied
10.	Were you given any written information designed to prepare you for your MD treatment e.g. information about <ul style="list-style-type: none"> • procedures • possible side effects/risks • expected benefits 	yes/no yes/no yes/no
10a.	If yes, was the information given to you long enough before your treatment to allow you to make best use of it?	yes/no
10b.	How satisfied are you with the information provided about the treatment for your MD?	very satisfied – very dissatisfied
11.	How satisfied would you be to continue or, if needed, repeat the treatment for your MD?	very satisfied – very dissatisfied
12.	Have you had a fluorescein angiogram (when dye is injected into your arm or hand and then the back of the eye is photographed)?	yes/no
12a.	How satisfied are you with the experience of fluorescein angiography?	very satisfied – very dissatisfied
13.	How satisfied are you with the time spent at the hospital on each treatment day?	very satisfied – very dissatisfied
14.	How satisfied are you with the time taken by the course of treatment for your MD?	very satisfied – very dissatisfied
15.	Would you encourage someone else with MD like yours to have your kind of treatment?	yes, I would definitely encourage them – no, I would definitely not encourage them
16.	Are there any other features of the treatment for your MD, causing either satisfaction or dissatisfaction, that have not been covered by the questionnaire?	yes/no (open text box for description if response is 'yes')

Para utilização do questionário MacTSQ (versão UK), foi solicitada a autorização à

autora Prof Clare Bradley, tendo sido necessário celebrar um acordo de utilização. No anexo A pode encontrar-se uma cópia do acordo estabelecido.

2.4 Procedimentos

Consentimento informado. Após o recrutamento e antes do início dos procedimentos clínicos, foram explicados e discutidas as implicações do tratamento, tendo sido obtido o consentimento informado de cada um dos participantes (Anexo B).

História do paciente. Foi efectuada uma entrevista aberta com o intuito de aprofundar os conhecimentos sobre a história familiar, médica e ocular dos participantes.

Primeira avaliação visual. Foi realizada uma avaliação completa da função visual, que incluiu: (1) Refracção e acuidade visual (escala logMAR Bailey-Lovie para distância e para perto), efectuadas por esta ordem, antes de qualquer outra prova ou da dilatação ocular; (2) medição da pressão intraocular, com tonómetro de aplanção de Goldmann (Haag-Streit Bern, Swiss); (3) Exame oftalmológico, para avaliação do fundo ocular sob dilatação, com oftalmoscopia indirecta, de modo a confirmar que os participantes respeitavam os critérios do estudo; (4) Retinografia e angiografia fluoresceínica (com 5mL de fluoresceína, em solução a 10%), efectuadas com dilatação pupilar, ao campo 2 – centrado na mácula, nas fases iniciais, intermédias e tardias da angiografia, com o intuito de descrever a patologia presente e determinar o cumprimento dos critérios de selecção; (5) Tomografia de coerência óptica, utilizando o mapa “3D macular”, realizado para obter dados quantitativos da espessura retiniana lesionada.

Tratamento. A todos os participantes foi administrada, no bloco operatório e com anestesia tópica, uma injeção intravítrea de ranibizumab 0.5 mg.

Seguimento. Todos os pacientes foram seguidos mensalmente, tendo sido repetidos todos os procedimentos da primeira avaliação visual, com excepção da angiografia fluoresceínica.

Crítérios para novo tratamento. O tratamento foi repetido sempre que se verificaram sinais de neovascularização coróideia activa, e foi baseado na aparência dos scanners obtidos no OCT, que podiam incluir a presença de fluído subretiniano ou intraretiniano, hemorragias e diminuição da acuidade visual. A ausência de melhorias significativas na diminuição do fluído intra ou subretiniano, após pelo menos três injeções

consecutivas de ranibizumab, serviu de critério para suspensão do tratamento.

Questionário de satisfação. Para avaliar a satisfação dos participantes com o tratamento (Ranibizumab) foi dirigido por telefone o questionário MacTSQ, pouco tempo após o último tratamento. Dado o idioma inato dos participantes ser o inglês, foi requisitado um serviço de interpretação, para realizar o questionário. A todos os participantes foi reassegurado que as respostas seriam totalmente confidenciais.

Os dados extraídos para o estudo foram: (1) as acuidades visuais para longe, com a melhor correcção refractiva, na primeira e última visita, (2) a espessura macular antes e após o tratamento, (3) bem como os dados relativos à satisfação com o tratamento.

2.5 Análise dos Dados

Para o tratamento estatístico foi utilizado o programa Excel conjuntamente com o tratamento avançado de dados e o programa de estatística avançada e econometria Eviews 3.1. O principal problema encontrado foi o tamanho reduzido da amostra, pelo que a análise estatística ficou muito limitada. Esta carência de dados limitou a análise da estatística descritiva e o cálculo de modelos lineares e correlações entra as distintas variáveis tratadas. Devido ao tamanho da amostra, a maioria dos modelos de regressão simples calculados apresentam coeficientes de determinação (R^2) baixos. Do mesmo modo, se tivessem sido levados a cabo os testes de significância individual dos coeficientes, raras vezes seria rejeitada a hipótese nula. A maioria das conclusões foi obtida a partir do sinal dos coeficientes.

Os resultados da análise estatística são apresentados na forma de tabelas e gráficos, para permitir uma fácil e rápida compreensão da informação obtida.

3. RESULTADOS

Com base nos resultados clínicos obtidos, procedeu-se à análise estatística dos mesmos, de modo a possibilitar a sua descrição.

3.1 Caracterização da Amostra por Sexo, Idade e Olho Estudado

O tamanho da amostra foi de seis pacientes, dos quais quatro eram mulheres e dois eram homens (Figura 23).

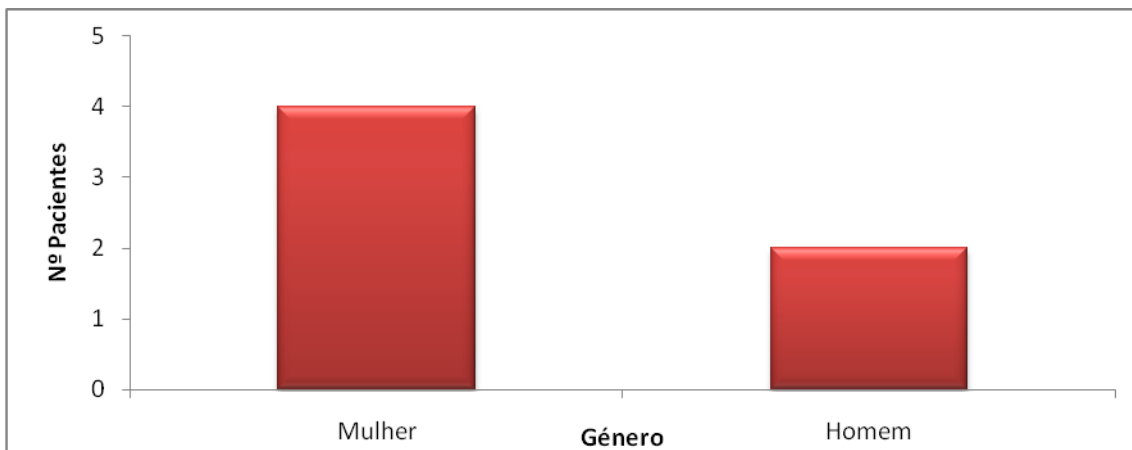


Figura 23. Distribuição dos pacientes por género

No que se refere à idade dos pacientes, cabe destacar que dois pacientes tinham 69 anos, dois tinham 71 anos, um paciente tinha 76 e o outro 94 (em média, 75 ± 9.6 anos) – Figura 24.

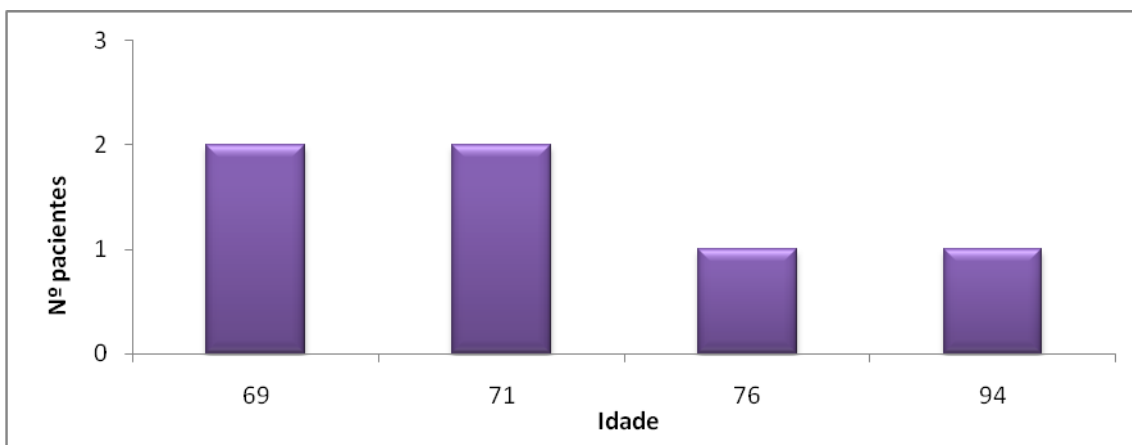


Figura 24. Distribuição dos pacientes por idade

Quanto ao olho tratado, em dois casos foi o olho esquerdo (OE) e em quatro foi o direito (OD) – Figura 25.

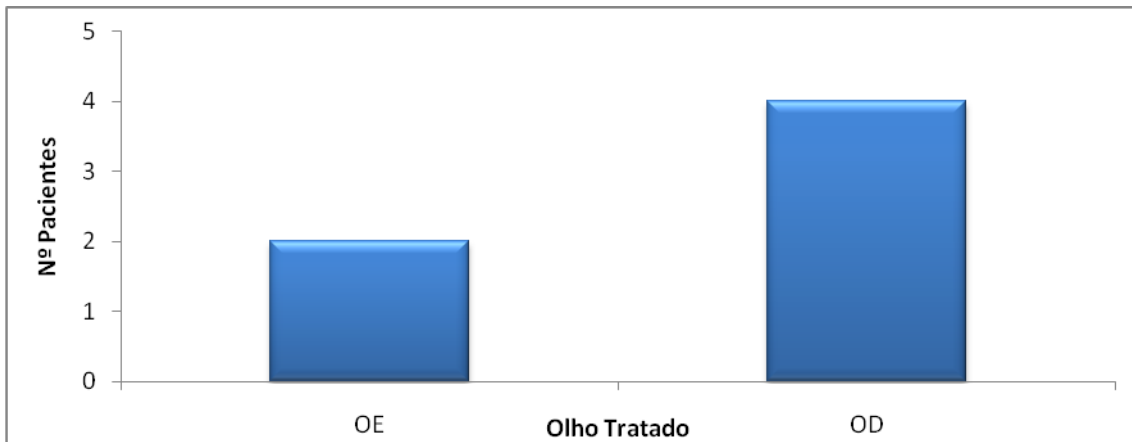


Figura 25. Distribuição dos pacientes por olho tratado

3.2 Características do Tratamento, Duração e Número de Tratamentos

Ao analisar o número de tratamentos realizados a cada paciente, verifica-se que um paciente recebeu um único tratamento, três pacientes fizeram três tratamentos e dois pacientes receberam quatro tratamentos (em média, 3 ± 1.0 tratamentos) – Figura 26.

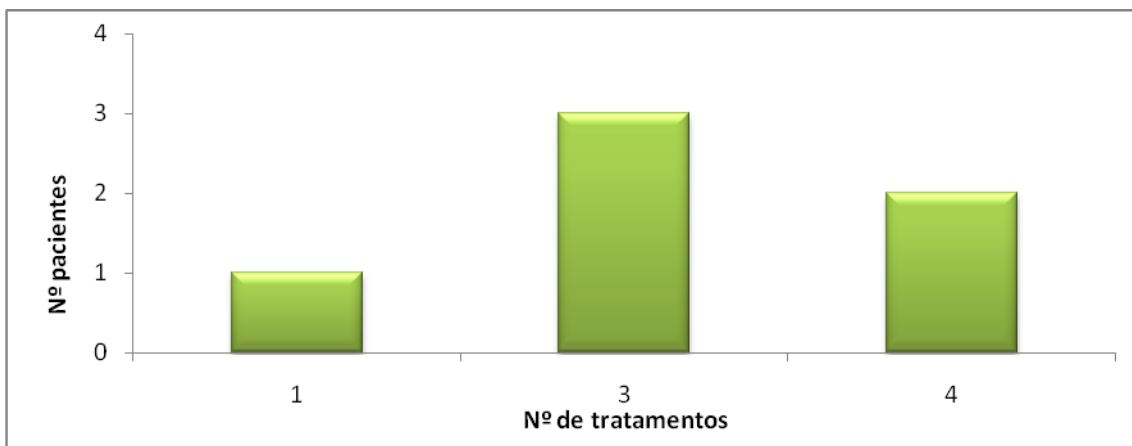


Figura 26. Distribuição dos pacientes por número de tratamentos efectuados

Quanto à duração, um paciente teve um tratamento com a duração de dois meses, três pacientes tiveram tratamentos com uma duração de seis meses e os dois pacientes restantes tiveram tratamentos com uma duração de sete meses (em média 5.7 ± 1.8 meses) – Figura 27.

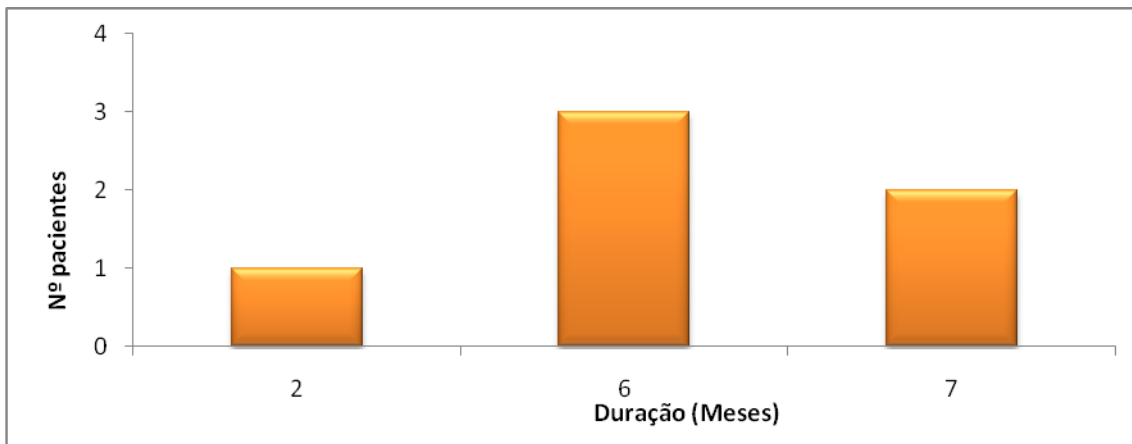


Figura 27. Distribuição dos pacientes por duração do tratamento

3.3 Acuidade Visual

Quanto à acuidade visual (AV) inicial, medida em escala logMAR, prévia à intervenção, um caso apresentou-se com 0.3, quatro casos com 0.7 e um caso com 1.0 (Figura 28).

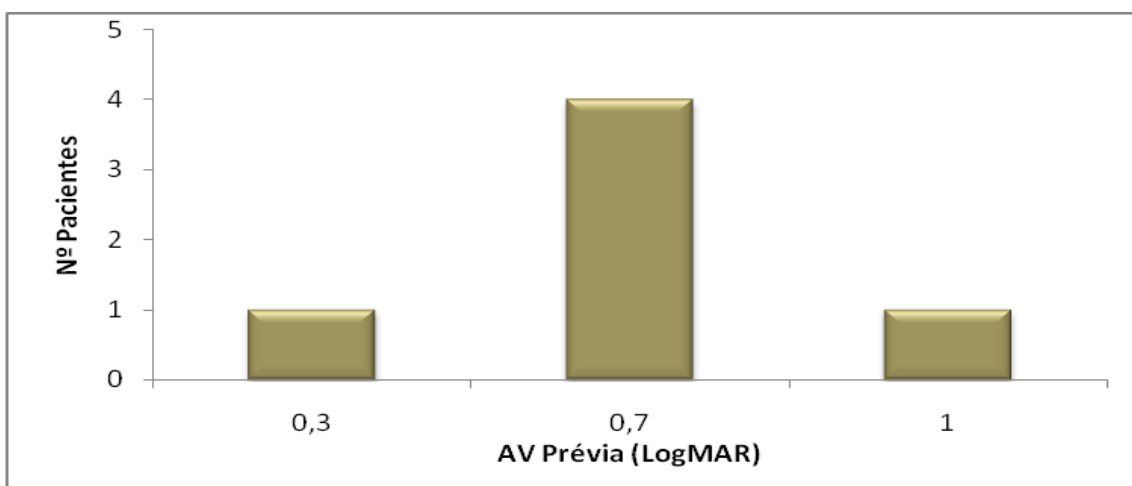


Figura 28. Distribuição dos pacientes pela acuidade visual prévia (logMAR)

Pode observar-se um aumento substancial na acuidade visual após o tratamento, passando a haver um caso com 0,3, dois casos com 0,4, um caso com 0,52, um caso com 0,7 e um caso com 1,3 (Figura 29).

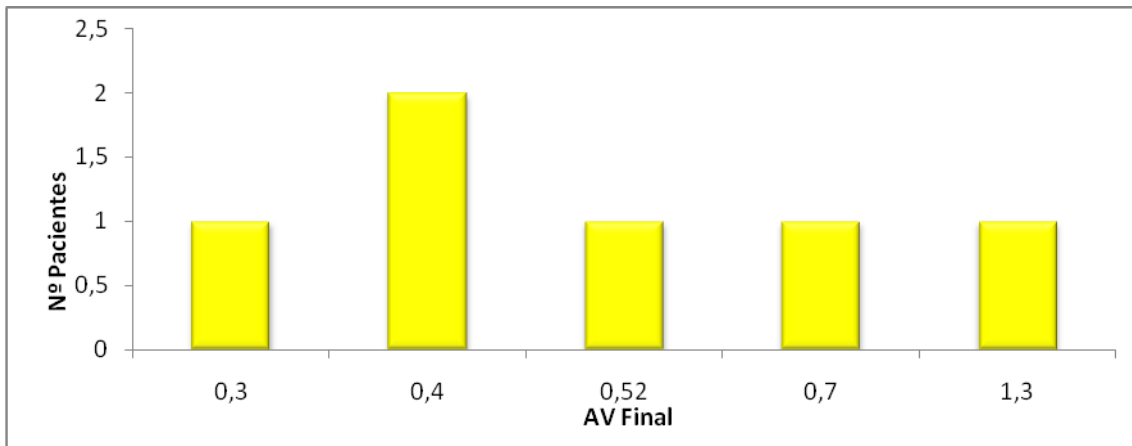


Figura 29. Distribuição dos pacientes pela acuidade visual final

A seguinte tabela descreve individualmente as alterações de acuidade visual com o tratamento. Pode observar-se que no final do tratamento, em média ocorreu um incremento de 4 letras na acuidade visual (escala logMAR). Pela análise gráfica também se percebe que apenas duas pessoas perderam acuidade visual, três aumentaram e uma manteve-se inalterada.

A análise da tabela 6 também permite retirar informações sobre o número de letras ganho ou perdido com o tratamento. Foram registados três casos em que os pacientes perderam ou ganharam menos que 15 letras (50%), dois casos apresentaram ganhos iguais ou superiores a 15 letras (33.3%) e apenas um paciente perdeu 15 letras (16.7%) – Tabela 6.

Tabela 6. Descrição da alteração da AV, com o tratamento

N	AV Inicial (log MAR)	AV Final (log MAR)	Acréscimo ou diminuição AV	Ganho ou Perda de Letras
1	1.0	1.3	+0.3	-15
2	0.7	0.4	-0.3	+15
3	0.7	0.3	-0.4	+20
4	0.7	0.52	-0.18	+9
5	0.3	0.4	+0.1	-5
6	0.7	0.7	0.0	0.0
		Resultado Médio	-0.08 ± 0.26	

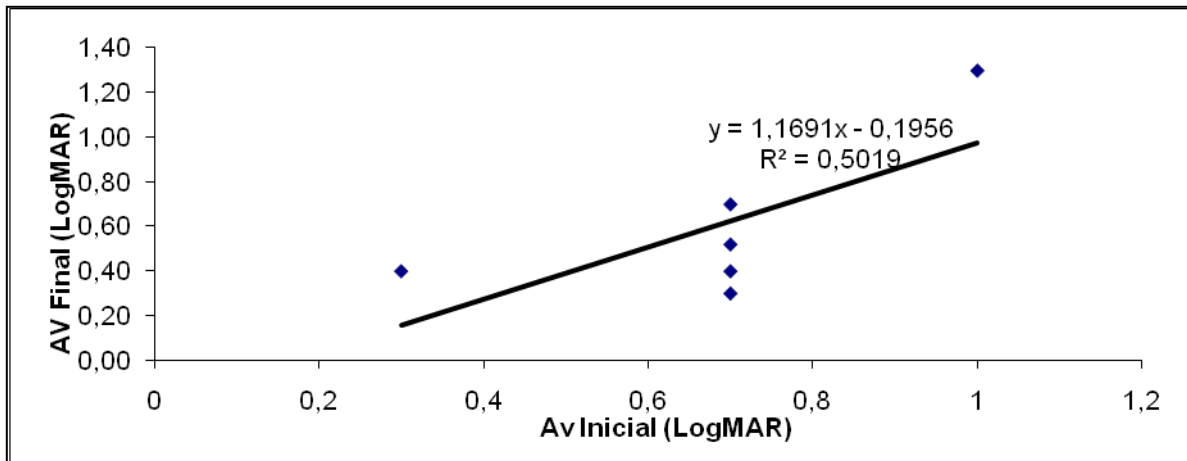
Na tabela seguinte pode observar-se a evolução da AV Média (logMAR) e da mediana. Em termos médios passou-se de uma acuidade visual prévia de 0.68 para uma AV de 0.60. Pode entender-se que os efeitos da mediana mostram claramente o efeito positivo do tratamento na melhoria da AV. Embora os valores médios estejam próximos, a mediana indica que no caso da AV após o tratamento algum outlier está a condicionar os resultados. Isto é, a variabilidade após o tratamento é inferior (Tabela 7).

Tabela 7. Evolução da AV Média e da Mediana

	Pré-tratamento	Pós-tratamento
AV Média (logMAR) (DP)	0,68 ± 0,22	0,60 ± 0,36
AV Mediana (logMAR)	0,7	0,46

Graficamente, a relação seria (Figura 30):

Figura 30. Evolução da AV média logMAR e da mediana



Como se pode ver, existe uma relação positiva entre a AV inicial e a final, de tal forma que se espera que a AV final seja melhor que a AV inicial máxima. A equação que relaciona ambas as variáveis é:

$$\text{AV final} = 1,1691 * \text{AV inicial} - 0,1956$$

Com esta equação consegue explicar-se 50% das variações na AV final. Os 50% restantes dependem de outras variáveis não incluídas neste modelo.

3.4 Espessura da Retina Central

A tabela 8 descreve individualmente as alterações na espessura da retina central, antes e após o tratamento, permitindo visualizar uma diminuição acentuada da espessura após o tratamento. Na seguinte tabela 9, analisando em termos médios, verifica-se a passagem de 414 μm (variação entre 233 e 514 μm) antes da intervenção para 299 μm depois (variação entre 168 e 394 μm). A redução média na espessura retiniana central foi de 155,188 μm .

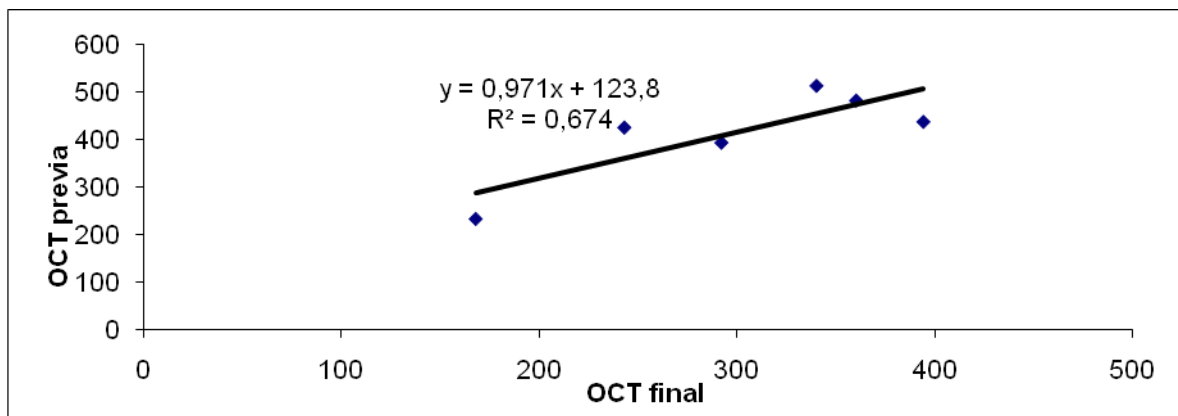
Tabela 8. Descrição da alteração da AV, com o tratamento

N	Espessura Retina Central (μm)	Espessura Retina Central Final (μm)
1	514	360
2	394	292
3	233	168
4	426	243
5	438	394
6	483	360

Tabela 9. OCT Média e Mediana Antes e Após o Tratamento

	Pré-tratamento	Pós-tratamento	Diferença Média
OCT Média (DP)	414,668 \pm 98,630	299,5 \pm 83,392	155,188
OCT Mediana	432	316	

Graficamente, a relação é a seguinte (Figura 31):

**Figura 31.** OCT Média e Mediana antes e após o tratamento

Pode ver-se que existe uma relação positiva entre a OCT prévia e a final. A equação de regressão desta relação é:

$$\text{OCT prévio} = 0,9711 * \text{OCT final} + 123,83$$

Equivalentemente, obtem-se:

$$\text{OCT final} = 1,03 * \text{OCT prévio} - 127,52$$

Esta equação permite estimar 67% das variações na variável OCT final. O resto da variabilidade não explicada deve-se a outras variáveis.

Na tabela seguinte, pode ver-se que o aumento da AV (log MAR) tem uma relação negativa com a idade, ou seja, os pacientes mais jovens têm um aumento maior da AV. Por outro lado, observa-se que, com o aumento do número de tratamentos, há uma melhoria mais acentuada da AV (Tabela 10).

Tabela 10. Relação AV, Tratamentos e Idade

Variável	Coeficiente	Erro Padrão	t-Statistic	Prob.
C	0.043676	0.674154	0.064786	0.9524
Idade	-0.001615	0.008578	-0.188228	0.8627
Nº Tratamentos	0.050807	0.075598	0.672075	0.5497
Qui Quadrado	0.136514	Mean dependent var		0.075000
Qui Quadrado Ajustado	-0.439144	S.D. dependent var		0.154110
S.E. de Regressão	0.184877	Akaike info criterion		-0.231394
Sum squared resid	0.102539	Schwarz criterion		-0.335515
Log likelihood	3.694183	F-statistic		0.237144
Durbin-Watson stat	1.608567	Prob (F-statistic)		0.802386

3.5 Satisfação com Tratamento

Todos os pacientes avaliados, consideraram-se suficientemente informados acerca dos possíveis efeitos secundários e benefícios do tratamento. Por outro lado, todos os pacientes admitiram que o tratamento não acarretou outros aspectos, positivos ou negativos, além dos que aqui se comentam.

Observa-se que existe uma relação negativa entre a satisfação e a variação da acuidade visual. Quanto melhor acuidade visual (menor valor logMAR), maior a satisfação com o tratamento (Figura 32).

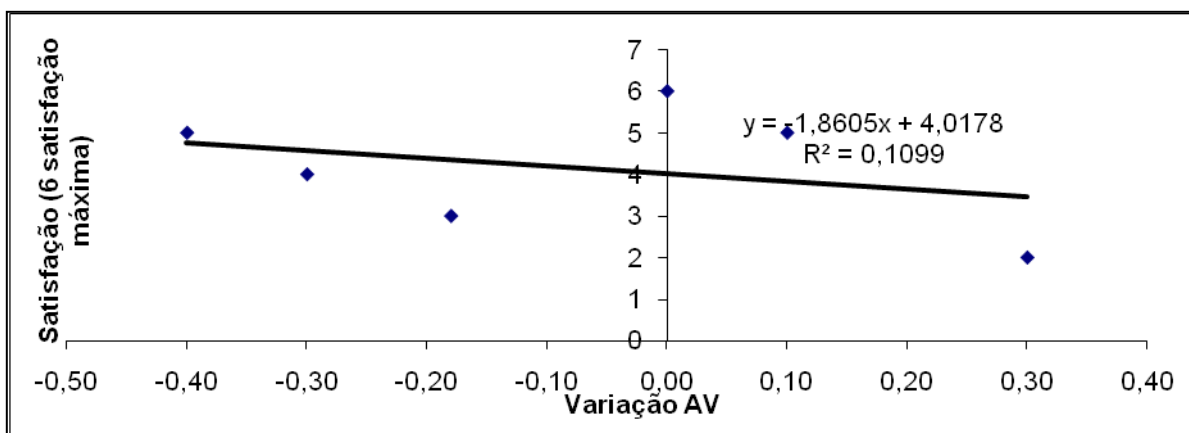


Figura 32. Relação entre a satisfação e o aumento da acuidade visual

Por outro lado, pode ver-se que os pacientes aos quais foi realizado um maior número de tratamentos demonstram um incómodo maior com os efeitos secundários (Figura 33).

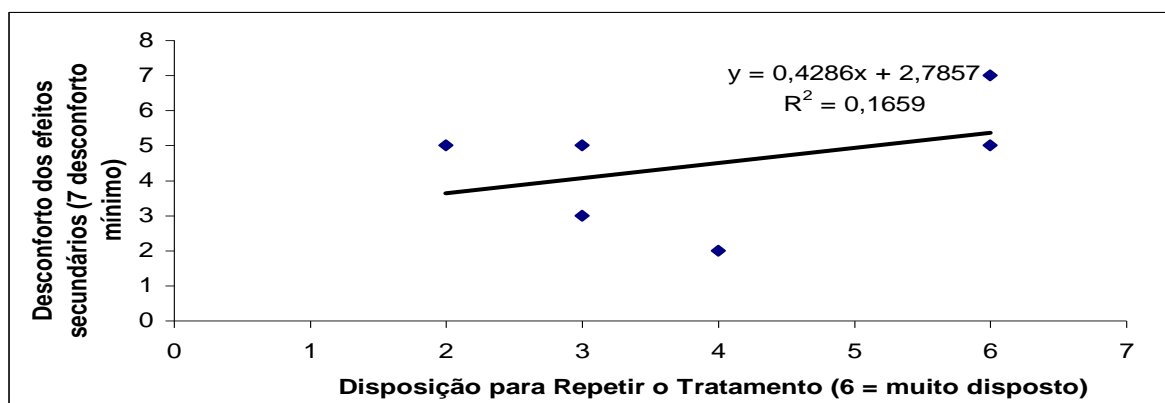


Figura 33. Relação entre o desconforto sentido com os efeitos secundários e o número de tratamentos efectuados.

Pode observar-se que os pacientes submetidos a um maior número de tratamentos confessam ter sentido mais dor por causa do mesmo.

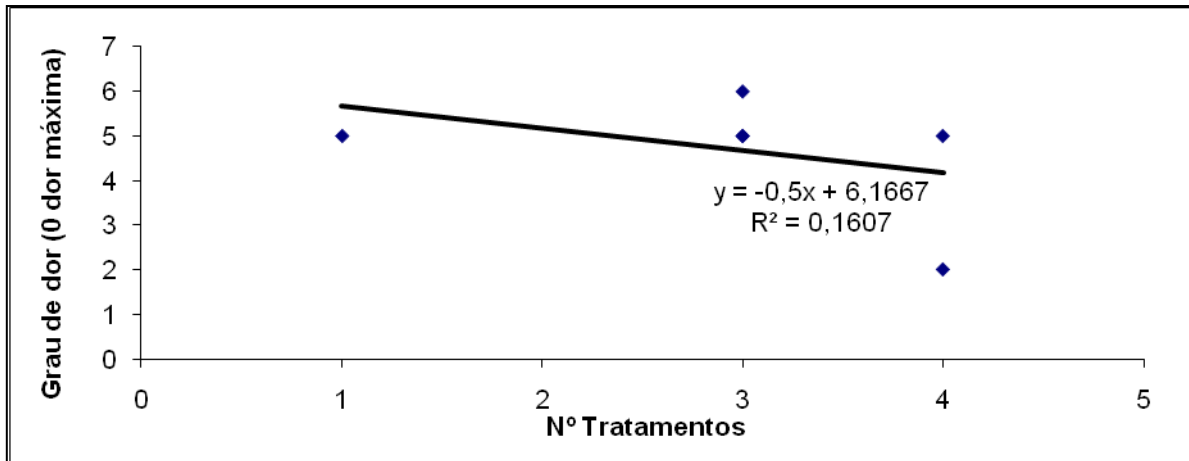


Figura 34. Relação entre o grau de dor e o número de tratamentos

Graficamente, parece observar-se que os pacientes mais satisfeitos com informação recebida são os que experimentaram um menor aumento da AV, contudo, pelo coeficiente de determinação podemos afirmar que esta relação não é fiável (Figura 35).

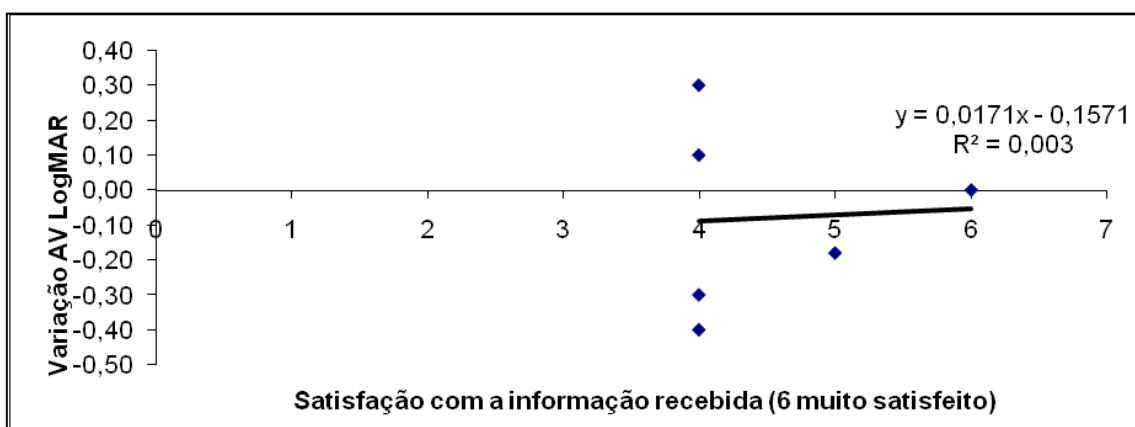


Figura 35. Relação entre a melhoria da acuidade visual e a satisfação com a informação recebida.

Por outro lado, observa-se que os pacientes com menor aumento da AV (maior logMAR) mostraram-se mais insatisfeitos com o custo do tratamento (Figura 36).

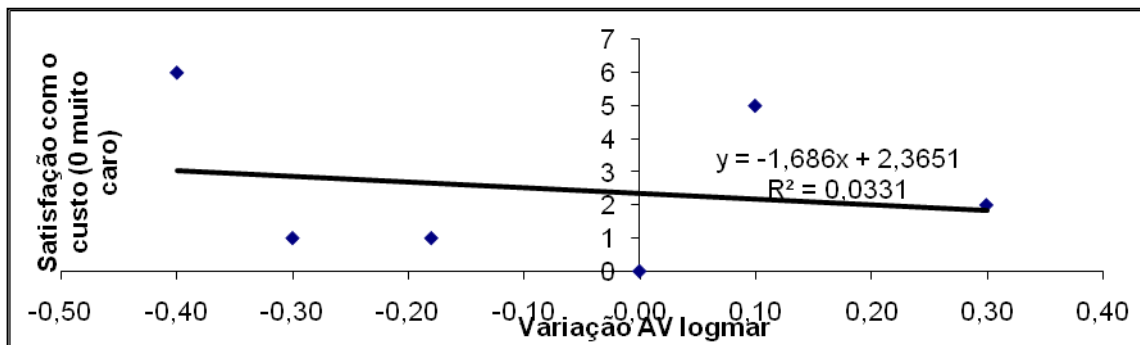


Figura 36. Relação entre a satisfação com o custo do tratamento e a melhoria da acuidade visual.

Os pacientes com um aumento mais significativo da AV (menor logMAR) têm uma visão mais positiva da qualidade do tratamento – Figura 37.

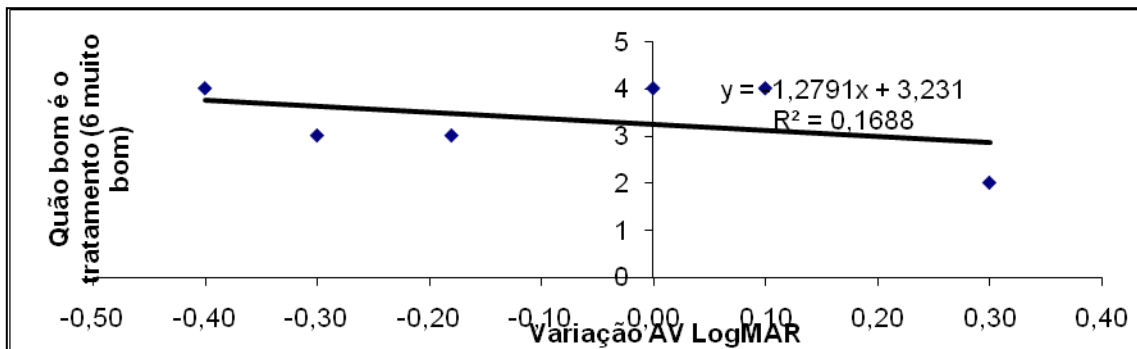


Figura 37. Relação entre a qualidade do tratamento e a melhoria da acuidade visual.

Outro facto observado foi que os pacientes mais velhos consideram que existe maior dificuldade na deslocação até à clínica (Figura 38).

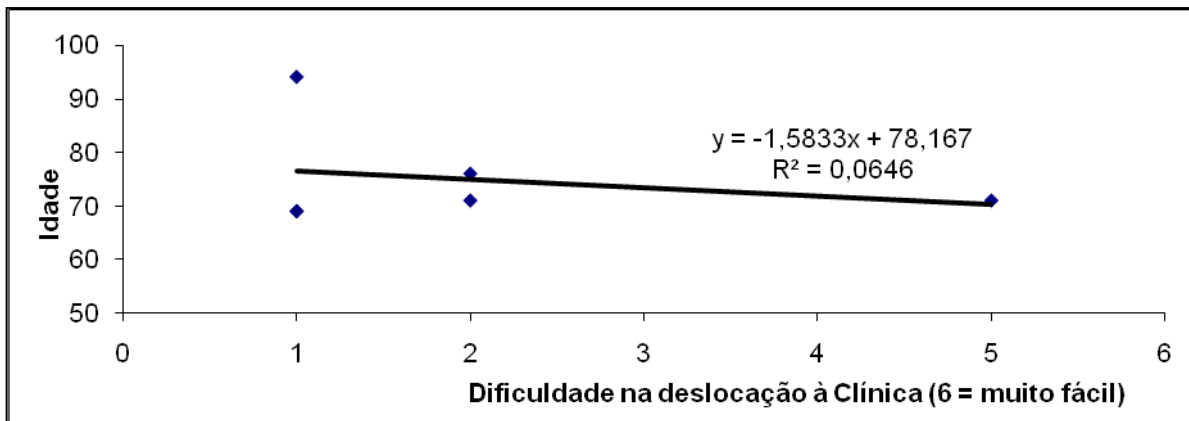


Figura 38. Relação entre a idade dos pacientes e a dificuldade em chegar à clínica.

Também foi obtido como resultado que os pacientes com um maior ganho de AV foram os que ficaram mais satisfeitos com o tempo gasto no hospital (Figura 39).

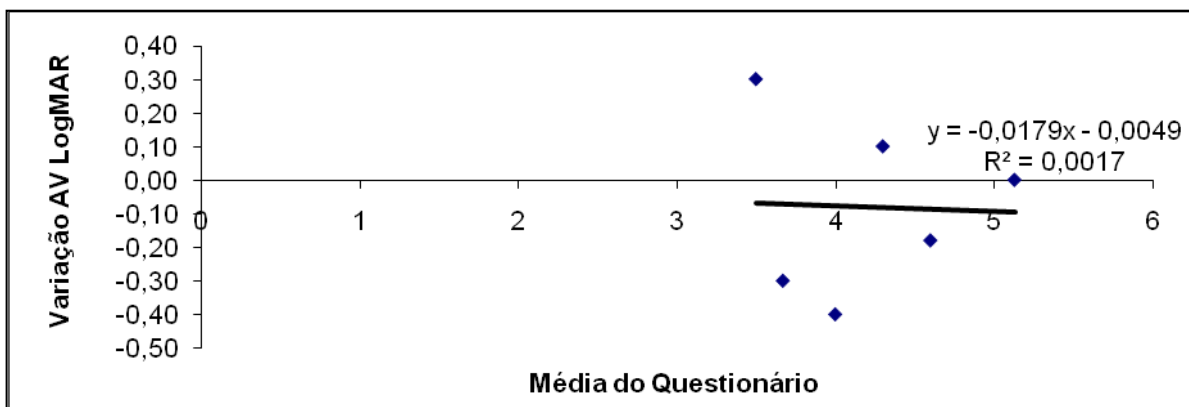


Figura 39. Relação entre a melhoria da acuidade visual e o tempo gasto no Hospital.

Por outro lado, os pacientes menos incomodados com os efeitos secundários mostraram-se mais dispostos a repetir o tratamento caso fosse necessário (Figura 40).

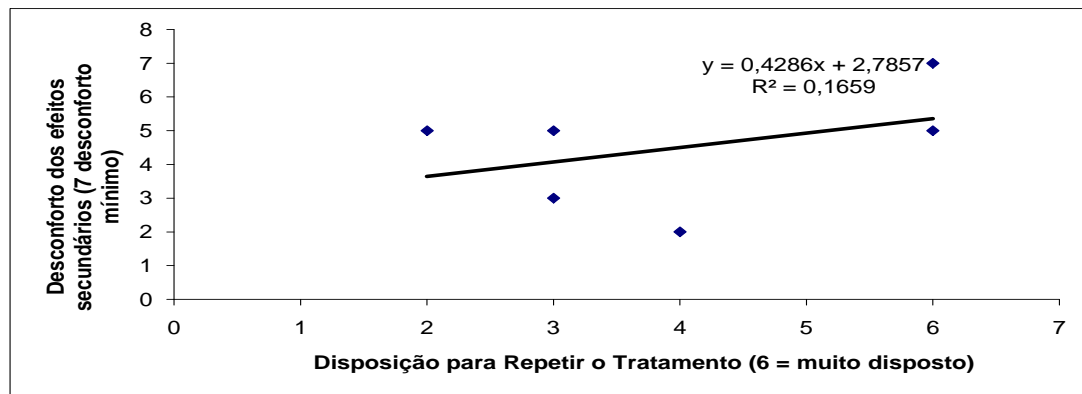


Figura 40. Relação entre o desconforto dos efeitos secundários e a disposição para repetir o tratamento.

Os pacientes que experimentaram mais melhorias na AV (menor logMAR) apresentaram maior disponibilidade para incentivar alguém a submeter-se a este tratamento (Figura 41).

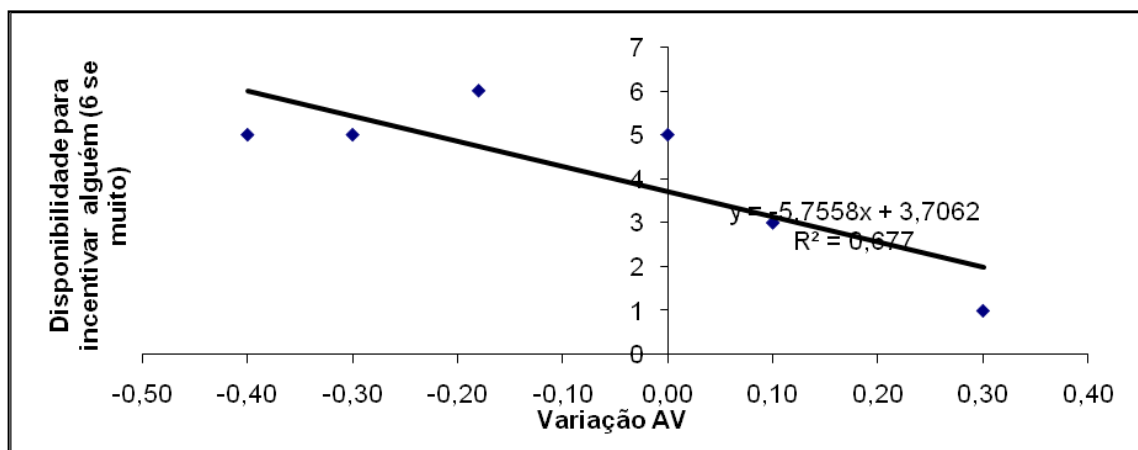


Figura 41. Relação entre a disponibilidade para incentivar outras pessoas a realizar o tratamento e a melhoria da acuidade visual.

Se for efecuada uma média dos resultados dos exames, pode ver-se que os pacientes que experimentaram um aumento maior na acuidade visual são os que conferem os maiores valores ao exame, embora esta correlação seja muito fraca (Figura 42).

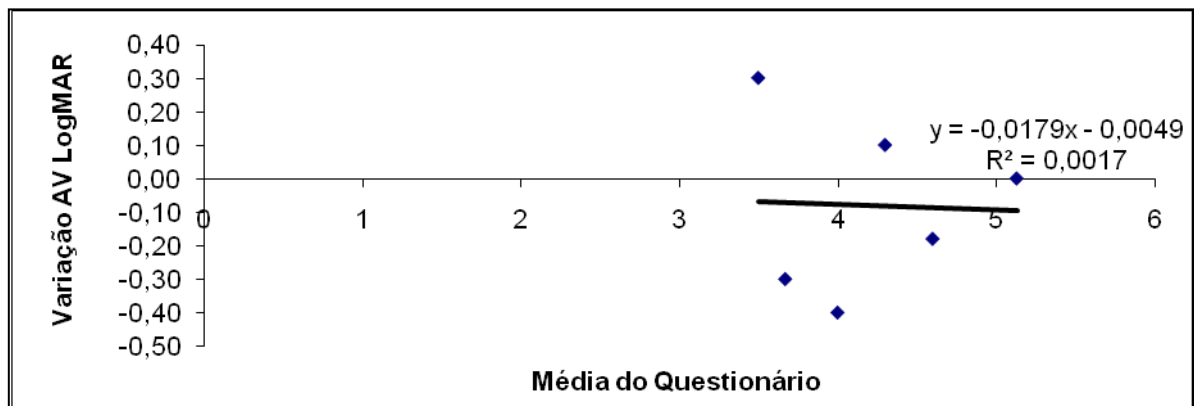


Figura 42. Relação entre a melhoria da acuidade visual e a média dos exames.

4. DISCUSSÃO e CONCLUSÕES

Este estudo mostrou claramente que um regime dose variável de ranibizumab 0.5mg pode beneficiar bastante os pacientes, permitindo uma diminuição da espessura retiniana e conseqüentemente estabilização ou melhoria da acuidade visual. Também se considera que pela utilização do instrumento MacTSQ, foi possível medir a satisfação com o tratamento, na DMRI, de uma forma bastante aceitável. Contudo a ponto em concreto, é necessário desenvolver mais estudos.

Foram englobados seis pacientes, de naturalidade inglesa, com DMRI na forma neovascular, aos quais foi administrada uma primeira injeção intravítrea de ranibizumab 0.5mg. A existência ou não de tratamentos subsequentes, estava dependente na aparência de sinais de neovascularização coróideia activa, que justificassem uma nova intervenção terapêutica com este fármaco anti-angiogénico.

Embora, o estudo tenha apenas decorrido durante cerca de seis meses, os resultados encontrados apresentam certas semelhanças com resultados de diferentes estudos e ensaios clínicos efectuados, com duração de 12 ou 24 meses e que também utilizaram uma dose de 0.5mg de ranibizumab (MARINA, ANCHOR, PrONTO, PIER, Rothenbuehler et al.).

Por conclusões retiradas dos supracitados estudos, levaram à mudança dos tratamentos obrigatoriamente mensais com ranibizumab intravítreo, que melhoravam ou estabilizavam a acuidade visual, mas que acarretavam bastantes inconvenientes pessoais, económicos e até mesmo de segurança oftálmica, para tratamentos mais esporádicos, de acordo com as necessidades encontradas, o modelo dose-variável, que foi seguido no estudo actual.

Os seis participantes foram seguidos durante aproximadamente seis meses, tendo realizado uma média de três tratamentos. Analisando os estudos de Rothenbuehler et al. e PrONTO, com um tratamento de ranibizumab dose-variável, que ao que ao final de 12 meses, realizaram em média 5.6 tratamentos, os valores obtidos em metade desse tempo no presente estudo, não são despropositados. Se por outro lado, forem comparados com os estudos de regimes de tratamentos mensais (MARINA e ANCHOR), verifica-se que no mesmo período de tempo, aproximadamente seis meses, a dose foi reduzida a metade, cerca de três injeções.

No que toca à variação da acuidade visual, este estudo apresentou resultados, aos seis meses, não muito díspares dos restantes estudos, que duraram o dobro do tempo; foram ganhas em média quatro letras de acuidade visual, valor superior ao alcançado pelo estudo PIER, que ao final de 12 meses, em média ocorreu uma perda de 0.2 letras; No restante conjunto de estudos, a variação foi mais positiva, variando os valores médios entre 7.2 letras (MARINA) e as 11.3 letras (ANCHOR).

Relativamente à proporção de doentes que manteve a acuidade visual, definida como a perda de menos de 15 letras de acuidade visual (Rothenbuehler, et al., 2009), nos diferentes estudos foram apresentados valores, ao final de um ano, que rondam os 90% ou mais nos grupos estudados, em comparação, nesta amostra 83.3% dos indivíduos evitaram perdas maiores do que 15 linhas.

Importa ainda ressaltar, que no estudo em causa 33.3% da amostra, apresentou ganhos ao final dos seis meses iguais ou superiores a 15 letras, dados muito semelhantes aos obtidos no estudo de Rothenbuehler et al., que ao final de 12 meses, registaram em 31% da amostra melhorias significativas de 15 ou mais letras.

Estes resultados parecem sugerir, o que outros já descreveram em estudos mais alargados, que um tratamento dose-variável é igualmente eficiente na manutenção da acuidade visual, até mesmo induzindo melhorias da acuidade visual, com menos doses, como foi o caso deste estudo.

Em termos de alteração da espessura da retina central, devido à eficácia do tratamento com ranibizumab (outro dos objectivos a estudar neste projecto), pode referir-se que no final do estudo, ocorreu uma redução média bastante significativa na espessura da retina central, passando de 414 μm a 299 μm , devido à acção do fármaco. Estes valores médios iniciais e finais expressam uma redução média de espessura da retina central, na ordem dos 155 μm , e que se comparada com os valores provenientes dos estudos, como o de Rothenbuehler et al., que aos 12 meses os pacientes apresentavam em termos médios a mesma redução (155 μm), ou do estudo PrONTO, em que a redução rondou os 177 μm , se pode inferir bastante sobre a eficiência e rapidez com o ranibizumab intervêm na normalização das estruturas retinianas, actuando como forte agente anti-angiogénico e contribuindo decisivamente para a estabilização ou melhoria da acuidade visual.

Em termos do outro parâmetro em análise neste trabalho, a satisfação com o tratamento, foi avaliado com recurso ao instrumento – questionário MacTSQ.

Infelizmente, dado o ainda jovem percurso do instrumento utilizado, não são conhecidas publicações sobre o tema, sendo os dados disponíveis sobre a satisfação dos pacientes com DMRI em tratamento nulos. A sua aplicação clínica é recente e em estudos com dimensões como as deste a sua relevância passa por atribuir um papel mais importante ao paciente, perceber a relação tratamento prescrito-paciente.

Da análise do questionário podem obter-se algumas considerações relevantes, que podem contribuir para uma abordagem mais voltada para as particularidades da relação tratamento prescrito-paciente.

Neste estudo os pacientes mais satisfeitos foram os que apresentaram maiores melhorias da acuidade visual, existindo uma relação positiva entre os resultados dos tratamentos e a satisfação. Estes pacientes com melhores acuidades visuais também apresentam opinião mais positiva sobre a qualidade do tratamento fornecido e estão mais disponíveis para incentivar alguém a submeter-se também ao tratamento,

Os indivíduos que realizaram um maior número de tratamentos foram os que mais se molestaram com os efeitos secundários do tratamento e foram também os mais sensíveis à dor provocada pelo tratamento. Aos indivíduos que menos incomodam os efeitos secundários, são os que mais facilmente repetiriam o tratamento se necessário. O elevado custo do ranibizumab parece ser menos bem tolerado pelos pacientes com menores melhorias da acuidade visual. Foi aos pacientes mais idosos a quem mais custou chegar à clínica.

A publicação de resultados da aplicação deste instrumento, com certeza trará novos desenvolvimentos a este tema.

Limitações

Nas considerações finais, resta dizer que este estudo decerto apresenta as suas conclusões algo afectadas pelo tamanho tão reduzido da amostra. Seguramente que o tempo de acompanhamento do tratamento e da evolução da patologia, ser apenas de seis meses, também induziu uma limitação ao estudo.

Outra limitação encontrada prende-se com as associações estatísticas efectuadas com estudos clínicos relevantes sobre o tratamento da DMRI, pela heterogeneidade entre os grupos de indivíduos do estudo. A ausência de estudos sobre satisfação com o tratamento da DMRI, utilizando o instrumento MacTSQ, constituiu outra forte limitação encontrada.

Sugestões para Futuros Estudos

A população portuguesa segue a tendência de envelhecimento populacional mundial e, neste sentido, é esperado que possuam as alterações associadas à idade. A incidência e prevalência da DMRI carece de estudos realizados em Portugal, por isso, sugere-se que se aprofundem os conhecimentos desta patologia e o seu impacto social em Portugal seria bastante pertinente.

Com o presente estudo não é possível inferir resultados para a população, pois a amostra é reduzida e não aleatória, logo, a realização de um estudo com um maior número de participantes poderá permitir conclusões mais conclusivas e relevante. Outra hipótese será um estudo com um seguimento mais longo, pois algumas melhorias clínicas e funcionais só são verificadas algum tempo após o tratamento efectuado.

Sendo a satisfação dos pacientes, factores considerados na avaliação da eficácia e relação custo-eficiência de um determinado tratamento, é também imperativo validar o questionário utilizado neste estudo. Para isso, será necessário a sua aplicação numa amostra significativa.

Enquanto que não se descobre a forma de evitar a instauração de DMRI, a atenção deve ser focalizada no seu tratamento e método de atraso do seu desenvolvimento. Os ensaios clínicos constituem uma opção viável e executável, com a possibilidade de tirar conclusões reais e importantes.

5. REFERÊNCIAS

- Abbott, E. J., Connor, G. B., Artes, P. H., & Abadi, R. V. (2007). Visual loss and visual hallucinations in patients with age-related macular degeneration (Charles Bonnet syndrome). *Investigative Ophthalmology and Vision Science*, *48*, 1416-1423.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group (2000). Risk factors associated with age-related macular degeneration – A case-control study in the age-related eye disease study: age-related eye disease study – report number 3. *Ophthalmology*, *107*, 2224-2232.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group (2001a). The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study – report number 6. *American Journal of Ophthalmology*, *132*, 668-681.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group (2001b). A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss – AREDS report number 8. *Archives of Ophthalmology*, *119*, 1417-1436.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group (2005). Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study – AREDS report number 19. *Ophthalmology*, *112*, 533-539.
- Ajani, U. A., Christen, W. G., Manson, J. E., Glynn, R. J., Schaumberg, D., Buring, J. E., et al. (1999). A prospective study of alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration. *Annals of Epidemiology*, *9*, 172-177.
- Ambati, J., Ambati, B. K., Yoo, S. H., Ianchulev, S., & Adamis, A. P. (2003). Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Survey of Ophthalmology*, *48*, 257-293.
- American Academy of Ophthalmology (2000). Ophthalmic procedure preliminary assessment – Macular translocation. *Ophthalmology*, *107*, 1015-1018.
- American Optometric Association (2004). Care of the patient with age-related macular degeneration: optometric clinical practice guideline. Consultado em 12 de Junho de 2008 através de www.aoa.org/documents/CPG-6.pdf
- American Optometric Association (2006). Care of the patient with low vision: optometric clinical practice guideline. Consultado em 12 de Junho de 2008 através de <http://www.aoa.org/documents/CPG-14.pdf>
- Ambrecht, A. M., Findlay, C., Kaushal, S., Aspinall, P., Hill, A., & Dhillon, B. (2000). Is cataract surgery justified in patients with age related macular degeneration? A visual function and quality of life assessment. *British Journal of Ophthalmology*, *84*, 1347-1348.

- Arias, L., Garcia-Arumi, J., Ramon, J. M., Badia, M., Rubio, M., & Pujol, O. (2006). Photodynamix therapy with intravitreal triamcinolone in predominantly classic choroidal neovascularization: one-year results of a randomized study. *Ophthalmology*, 113, 2243-2250.
- Asadi-Lari, M., Tamburini, M., & Gray, D. (2004). Patients' needs, satisfaction, and health related quality of life: towards a comprehensive model. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2:32. Consultado em 19 de Junho de 2009 através de <http://www.hqlo.com/content/2/1/32>
- Augood, C. A., Vingerling, J. R., de Jong, P. T., Chakravarthy, U., Seland, J., Soubrane, G., et al. (2006). Prevalence of age-related maculopathy on older europeans. *Archives of Ophthalmology*, 124, 529-535.
- Augustin, A. J., & Schmidt-Erfurth (2006). Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 113, 14-22.
- Avery, R. L., Pieramici, D. J., Rabena, M. D., Castellarin, A. A., Nasir, M. A. & Giust, M. J. (2006). Intravitreal bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 113, 363-372.
- Bailey, I. L. (2006). Visual Acuity. In W. J. Benjamin (Eds.), *Borish's Clinical Refraction* (pp. 217-246). S.I.: Elsevier.
- Bartlett, H., Eperjesi, F. (2007). Use of fundus imaging in quantification of age-related macular change. *Survey of Ophthalmology*, 52, 655-671.
- Beatty, S., Koh, H. H., Henson, D., & Boulton, M. (2000). The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Survey of Ophthalmology*, 45, 115-34.
- Beta Carotene Cancer Prevention Study Group The Alpha-Tocopherol (1994). The effect of vitamin E and Beta Carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *The New England Journal of Medicine*, 330, 1029-1035.
- Bhutto, I. A., McLeod, D. S., Hasegawa, T., Kim, S. Y., Merges, C., Tong, P., et al. (2006). Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration. *Experimental Eye Research*, 82, 99-110.
- Binder, S., Stanzel, B. V., Krebs, I., & Glittenberg, C. (2007). Transplantation of the RPE in AMD. *Progress in Retinal and Eye Research*, 26, 516-554.
- Bird, A. C., Bressler, N. M., Bressler, S. B., Chisholm, I. H., Coscas, G., Davis, M. D., et al. (1995). An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Survey of Ophthalmology*, 39 (5), 367-374.

- Bonnell, S., Mohand-Said, S., & Sahel, J. (2003). The aging of the retina. *Experimental Gerontology*, 38, 825-831.
- Bressler, S. B., Muñoz, B., Solomon, S. D., & West, S.K. (2008). Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration – the Salisbury Eye Evaluation (SEE) project. *Archives of Ophthalmology*, 126, 241-245.
- Brown, D. M., Kaiser, P. K., Michels, M., Soubrane, G., Heier, J. S., Kim, R. Y., et al. (2006). Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *The New England Journal of Medicine*, 355, 1432-1444.
- Brown, D. M., Michels, M., Kaiser, P. K., Heier, J. S., Sy, J. P., & Ianchulev, T. (2009). Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*, 116, 57-65.
- Chakravarthy, U., Augood, C., Bentham, G. C., de Jong, P. T., Rahu, M., Seland, J., et al. (2007). Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology*, 114, 1157-1163.
- Cheung, N., & Wong, T. Y. (2007). Obesity and eye disease. *Survey of Ophthalmology*, 52, 180-195.
- Cho, E., Hankinson, S. E., Willett, W. C., Stampfer, M. J., Spiegelman, D., Speizer, F. E., et al. (2000). Prospective study of alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology*, 118, 681-688.
- Cho, E., Hung, S., Willett, W. C., Spiegelman, D., Rimm, E. B., Seddon, J. M., et al. (2001). Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *American Journal of Clinical Nutrition*, 73, 209-218.
- Chong, E. W., Kreiss, A. J., Wong, T. Y., Simpson, J. A., & Guymer, R. H. (2007). Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*, 335, 755.
- Chong, E. W., Kreiss, A. J., Wong, T. Y., Simpson, J. A., & Guymer, R. H. (2008a). Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: A systemic review and meta-analysis. *American Journal of Ophthalmology*, 145, 707-715.
- Chong, E. W., Kreiss, A. J., Wong, T. Y., Simpson, J. A., & Guymer, R. H. (2008b). Dietary ω -3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration – a systematic review and meta-analysis. *Archives of Ophthalmology*, 126, 826-833.
- Christen, W. G., Ajani, U. A., Glynn, R. J., Manson, J. E., Schaumberg, D. A., Chew, E. C., et al. (1999). Prospective cohort study of antioxidant vitamin supplement use and the risk of age-related maculopathy. *American Journal of Epidemiology*, 149, 476-484.

- Chua, B., Flood, V., Rochtchina, E., Wang, J. J., Smith, W., & Mitchell, P. (2006). Dietary fatty acids and the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Archives of Ophthalmology*, *124*, 981-986.
- Coleman, H. R., Chan, C., Ferris, F. L., & Chew, E. Y. (2008). Age-related macular degeneration. *Lancet*, *372*, 1835-1845.
- Costantini, M. S., & Higginson, I. J. (2007). Experimental and quasi-experimental design. In J. M. Addington-Hall, E. Brunera, I. J. Higginson, & S. Payne (Eds.), *Research methods in palliative care* (pp. 85-98). S.I.: Oxford University Press.
- Cruickshanks, K. J., Hamman, R. F., Klein, R., Nondahl, D. M., Shetterly, S. M. (1997). The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity. – the Colorado-Wisconsin Study of Age-Related Maculopathy. *Archives of Ophthalmology*, *115*, 242-250.
- Cruickshanks, K. J., Klein, R., Klein, B. E. (1993). Sunlight and age-related macular degeneration – the Beaver Dam eye study. *Archives of Ophthalmology*, *111*, 514-518.
- Das, A., & McGuire, P. G. (2003). Retinal and choroidal angiogenesis: pathophysiology and strategies for inhibition. *Progress in Retinal and Eye Research*, *22*, 721-748.
- de Jong, P. T. (2006). Age-related macular degeneration. *The New England Journal of Medicine*, *355*, 1474-1485.
- de Juan, E., Loewenstein, A., Bressler, N. M., & Alexander, J. (1998). Translocation of the retina for management of subfoveal choroidal neovascularization II: a preliminary report in humans. *American Journal of Ophthalmology*, *125*, 635-646.
- Defay, R., Pinchinat, S., Lumbroso, S., Sutan, C., & Delcourt, C. (2004). Sex steroids and age-related macular degeneration in older French women: the POLA study. *Annals of Epidemiology*, *14*, 202-208.
- Delcourt, C., Michel, F., Colvez, A., Lacroux, A., Delage, M., Vernet, M. H., et al. (2001). Association of cardiovascular disease and its risk factors with age-related macular degeneration: the POLA study. *Ophthalmic Epidemiology*, *8*, 237-249.
- Despriet, D., van Duijn, C., Oostra, B., Uitterlinden, A. G., Hofman, A., Wright, A. F., et al. (2009). Complement component C3 and risk of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, *116*, 474-480.
- DeWan, A., Lui, M., Hartman, S., Zhang, S., Liu, D. T. L., Zhao, C., et al. (2006). HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. *Science*, *314*, 989-992.
- Ding, X., Patel, M., & Chan, C. (2009). Molecular pathology of age-related macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research*, *28*, 1-18.

- Dinis, A. C., Marinho, A., Leite, E., Reis, F. F., Murta, J., Vaz, J. G. C., et al. (2004). Bases de reflexão para um programa nacional de saúde da visão. Consultado em 5 de Junho de 2009 através de <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i005993.pdf>
- Edwards, A., Ritter, R., Abel, K., Manning, A., Panhuysen, C., & Farrer, L. A. (2005). Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science*, *308*, 421-424.
- Eng, K. T., & Kertes, P. J. (2006). Ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Clinical Interventions in Aging*, *1*, 451-466.
- Evans, J.R. (2001). Risk factors for age-related macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research*, *20*, 227-253.
- Falkner, C. I., Leitich, H., Frommlet, F., Bauer, P., & Binder, S. (2007). The end of surgery for age-related macular degeneration? A meta-analysis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, *245*, 490-501.
- Feigl, B. (2009). Age-related maculopathy – Linking aetiology and pathophysiological changes to the ischaemia hypothesis. *Progress in Retinal and Eye Research*, *28*, 61-86.
- Fernández-Blanco, C. T., Novella, E. F., & Moreno, O. R. (2002). Maculopatías adquiridas. In F. M. Honrubia (Ed.), *Oftalmología General* (263-277). Zaragoza: EbroLibro.
- Ferris, F. L., Davis, M. D., Clemons, T. E., Lee, L. Y., Chew, E. Y., Lindblad, A. S., et al. (2005). A simplified severity scale for age-related macular degeneration – AREDS report No. 18. *Archives of Ophthalmology*, *123*, 1570-1574.
- Fisher, S. A., Abecasis, G. R., Yashar, B. M., Zarepari, S., Swaroop, A., Iyengar, S. K., et al. (2005). Meta-analysis of genome scans of age-related macular degeneration. *Human Molecular Genetics*, *14*, 2257-2264.
- Flood, V., Smith, W., Wang, J. J., Manzi, F., Webb, K., & Mitchell, P. (2002). Dietary antioxidant intake and incidence of early age-related maculopathy – the Blue Mountains eye study. *Ophthalmology*, *109*, 2272-2278.
- Freeman, E. E., Muñoz, B., Bressler, S. B., & West S. K. (2005). Hormone replacement therapy, reproductive factors, and age-related macular degeneration: the Salisbury Eye Evaluation Project. *Ophthalmic Epidemiology*, *12*, 37-45.
- Friedman, D. S., Katz, J., Bressler, N. M., Rahamani, B., Tielsch, J. M. (1999). Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration – the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology*, *106*, 1049-1055.
- Friedman, D. S., O'Colmain, B. J., Muñoz, B., Tomany, S. C., McCarty, C., de Jong, P. T., et al. (2004). Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Archives of Ophthalmology*, *122*, 564-572.

- Fung, A. E., Lalwani, G. A., Rosenfeld, P. J., Dubovy, S. R., Michels, S., Feuer, W., et al. (2007). An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for Neovascular age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology*, 143, 566-583.
- Gragoudas, E. S., Adamis, A. P., Cunningham, E. T., Feinsod, M., & Guyer, D. R. (2004). Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *The New England Journal of Medicine*, 351, 2805-2816.
- Green, W. R. (1999). Histopathology of age-related macular degeneration. *Molecular Vision*, 5:27. Consultado em 20 de Julho de 2009 através de <http://www.molvis.org/molvis/v5/p27/>
- Grisanti, S., & Tatar, O. (2008). The role of vascular endothelial growth factor and other endogenous interplayers in age-related macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research*, 27, 372-390.
- Grossniklaus, H. E., & Green, W. R. (2004). Choroidal neovascularization. *American Journal of Ophthalmology*, 137, 496-503.
- Haan, M. N., Klein, R., Klein, B. E., Deng, Y., Blythe, L. K., Seddon, J., et al. (2006). Hormone therapy and age-related macular degeneration – the Women’s Health Initiative Sight Exam Study. *Archives of Ophthalmology*, 124, 988-992.
- Hageman, G. S., Anderson, D. H., Johnson, L. V., Hancox, L. S., Taiber, A. J., Hardisty, L. I., et al. (2005). A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proceeding of National Academy of Science USA*, 102, 7227-7232.
- Haines, J., Hauser, M., Schmidt, S., Scott, W. K., Olson, L. M., Gallins, P., et al. (2005). Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science*, 308, 419-421.
- Haines, J., Spencer, K., & Pericak-Vance, M. (2007). Bringing the genetics of macular degeneration into focus. *Proceeding of National Academy of Science USA*, 104, 16725-16726.
- Heier, J. S., Antoszyk, A. N., Pavan, P. R., Leff, S. R., Rosenfeld, P. J., Ciulla, T. A., et al. (2006a). Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration – a phase I/II multicenter, controlled, multidose study. *Ophthalmology*, 113, 633-642.
- Heier, J. S., Boyer, D. S., Ciulla, T. A., Ferrone, P. J., Jumper, J. M., Gentile, R. C., et al. (2006b). Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related therapy in neovascular age-related macular degeneration – year 1 results of the FOCUS study. *Archives of Ophthalmology*, 124, 1532-1542.
- Hendrickson, A. (2005). Organization of the adult primate fovea. In P. L. Penfold, & J. M. Provis (Eds.), *Macular degeneration* (pp. 1-24). S. I.: Springer.

- Hernandez-Pastor, L. J., Ortega, A., Garcia-Layana, A., & Giraldez, J. (2008). Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *American Journal of Health-System Pharmacy*, *65*, 1805-1814.
- Hodge, W. G., Schachter, H. M., Barnes, D., Pan, Y., Lowcock, E. C., Zhang, L., et al. (2006). Efficacy of ω -3 fatty acids in preventing age-related macular degeneration – a systematic review. *Ophthalmology*, *113*, 1165-1173.
- Hogg, R. E., & Chakravarthy, U. (2006). Visual function and dysfunction in early and late age-related maculopathy. *Progress in Retinal and Eye Research*, *25*, 249-276.
- Hogg, R. E., Woodside, J. V., Gilchrist, S. E., Graydon, R., Fletcher, A., Chan, W., et al. (2008). Cardiovascular disease and hypertension are strong factors for choroidal neovascularisation. *Ophthalmology*, *115*, 1046-1452.
- Hubschman, J. P., Reddy, S., & Schwartz, S. D. (2009). Age-related macular degeneration: current treatments. *Clinical Ophthalmology*, *3*, 155-166.
- Hungler, P. (1997). *Investigación científica en ciencias de la salud* (5ª ed.) S.I.: McGraw-Hill Interamericana.
- Husain, D., Kim, I., Gauthier, D., Lane, A. M., Tsilimbaris, M. K., Ezra, E., et al. (2005). Safety and efficacy of intravitreal injection of ranibizumab in combination with verteporfin PDT on experimental choroidal neovascularization in the monkey. *Archives of Ophthalmology*, *123*, 509-516.
- Hyman, L., Schachat, A. P., He, Q., & Leske, M. C. (2000). Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology*, *118*, 351-358.
- Ikram, M., van Leeuwen, R., Vingerling, J., Hofman, A., & de Jong, P. T. (2003). Relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Investigative Ophthalmology and Vision Science*, *44*, 3778-3782.
- Jager, R. D., Mieler, W. F., & Miller, J. W. (2008). Age-Related Macular Degeneration. *The New England Journal of Medicine*, *358*, 2606-2617.
- Jakobsdottir, J., Conley, Y. P., Weeks, D. E., Mah, T. S., Ferrell, R. E., & Gorin, M.B. (2005). Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. *American Journal of Human Genetics*, *77*, 389-407.
- Jousen, A. M., Heussen, F. M., Joeres, S., Llacer, H., Printz, B., Rohrschneider, K., et al. (2006). Autologous translocation of the choroid and retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology*, *142*, 17-30.

- Kaarniranta, K., Salminen, A., Eskelinen, E., & Kopitz, J. (2009). Heat shock proteins as gatekeepers of proteolytic pathways – Implications for age-related macular degeneration (AMD). *Ageing Research Reviews*, 8, 128-139.
- Kaiser, P. K., Blodi, B. A., Shapiro, H., & Achara, N. R. (2007). Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 114, 1868-1875.
- Kanski, J. J. (2007). *Clinical ophthalmology: a systemic approach* (6^a ed). S. I.: Butterworth Heinemann – Elsevier.
- Kaur, I., Ghanekar, Y., & Chakrabarti (2008). Understanding the genetics of age-related macular degeneration: some insights into the disease pathogenesis. *International Journal of Human Genetics*, 8, 161-169
- Kester, E. M. (2009). Charles Bonnet syndrome: case presentation and literature review. *Optometry*, 80, 360-366.
- Khan, J. C., Thurlby, D. A., Shahid, H., Clayton, D. G., Yates, J. R., Bradley, M., et al. (2006). Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation. *British Journal of Ophthalmology*, 90, 75-80.
- Klaver, C. C., Kliffen, M., van Duijn, C. M., Hofman, A., Cruts, M., Grobde, D. E., et al. (1998a). Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration. *American Journal of Human Genetics*, 63, 200-206.
- Klaver, C. C., Wolfs, R. C., Assink, J. J., van Duijn, C.M., Hofman, A., de Jong, P.T. (1998b). Genetic risk of age-related maculopathy – Population-based familial aggregation study. *Archives of Ophthalmology*, 116, 1646-1651.
- Klein, B. E., Klein, R., & Lee, K. E. (2000). Reproductive exposures, incident age-related cataracts, and age-related maculopathy in women: the Beaver Dam Eye Study. *Journal of Ophthalmology*, 130, 322-326.
- Klein, B. E., Klein, R., Lee, K. E., & Jensen, S. C. (2001). Measures of obesity and age-related eye diseases. *Ophthalmic Epidemiology*, 8, 251-262.
- Klein, R., Klein, B. E., & Cruickshanks, K. (1999). The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity. *Progress in Retinal and Eye Research*, 18 (3), 371-389.
- Klein, R., Klein, B. E., Jensen, S. C., & Cruickshanks, K. J. (1998). The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. *Archives of Ophthalmology*, 116, 506-513.

- Klein, R., Klein, B. E., Jensen, S. C., & Moss, S. E. (2001). The relation of socioeconomic factors to the incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *American Journal of Ophthalmology*, *132*, 128-131.
- Klein, R., Klein, B. E., Marino, E., Kuller, L. H., Furberg, C., Burke, G. L., et al. (2003a). Early age-related maculopathy in the cardiovascular health study. *Ophthalmology*, *110*, 25-33.
- Klein, R., Klein, B. E., Tomany, S. C., & Moss, S. E. (2002). Ten-year incidence of age-related maculopathy and smoking and drinking – the Beaver Dam Eye Study. *American Journal of Epidemiology*, *156*, 589-598.
- Klein, R., Klein, B. E., Tomany, S., & Cruickshanks, K. J. (2003b). The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy – the Beaver Dam eye study. *Ophthalmology*, *110*, 636-643.
- Klein, R., Knudtson, M. D., Cruickshanks, K. J., & Klein, B. E. (2008). Further observations on the association between smoking and long-term incidence and progression of age-related macular degeneration – the Beaver Dam eye study. *Archives of Ophthalmology*, *126*, 115-121.
- Klein, R., Peto, T., Bird A., & Vannewkirk, M. R. (2004). Perspective – The epidemiology of age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology*, *137*, 486-495.
- Klein, R., Zeiss, C., Chew, E., Tsai, J. Y., Sackler, R. S., Haynes, C., et al. (2005). Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*, *308*, 385-89.
- Kliffen, M., van der Schaft, T. L., Mooy, C. M., & de Jong, P. T. (1997). Morphologic changes in age-related maculopathy. *Microscopy Research and Technique*, *36*, 106-122.
- Knudtson, M. D., Klein, R., & Klein, B. E. (2007). Alcohol consumption and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology*, *143*, 1026-1029.
- Krstić, R. V. (1991). *Human microscopic anatomy: An atlas for students of medicine and biology* (3^a ed.). S. I.: Springer.
- Kulkarni, A. D., & Kuppermann, B. D. (2005). Wet age-related macular degeneration. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *57*, 1994-2009.
- Kulkarni, A. D., & Kuppermann, B. D. (2005). Wet age-related macular degeneration. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *57*, 1994-2009.
- Kurniarz, M., Mitchell, P., Flood, V., & Wang, J. J. (2002). Use of vitamin and zinc supplements and age-related maculopathy: the Blue Mountains eye study. *Ophthalmic Epidemiology*, *9*, 283-295.

- Ladewing, M. S., Karl, S. E., Hamelmann, V., Helb H. M., Scholl, H. P., Holz, F. G., et al. (2008). Combined intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 246, 17-25.
- Lalwani, G. A., Rosenfeld, P. J., Fung, A. E., Dubovy, S. R., Michelis, S., Feuer, W., et al. (2009). A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO study. *American Journal of Ophthalmology*, 148, 43-58.
- Lewis, H., Kaiser, P. K., Lewis, S., & Estafanous, M. (1999) Macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: a prospective study. *American Journal of Ophthalmology*, 128, 135-146.
- Liggett, P. E., & Lavaque, A. J. (2007). Macular degeneration – Aging changes and novel therapies. In J. Tombran-Tink, & C. J. Barnstable (Eds.), *Retinal degenerations: biology, diagnostics, and therapeutics* (pp. 91-104). Totowa: Humana Press.
- Lotery, A., & Trump, D. (2007). Progress in defining the molecular biology of age related macular degeneration. *Human Genetics*, 122, 219-236.
- Macular Photocoagulation Study Group (1991a). Argon laser photocoagulation for neovascularizar maculopathy – Five-year results from randomized clinical trials. *Archives of Ophthalmology*, 109, 1109-1114.
- Macular Photocoagulation Study Group (1991b). Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration – Guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. *Archives of Ophthalmology*, 109, 1242-1257.
- Macular Photocoagulation Study Group (1994). Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization – five-year results from randomized clinical trials. *Archives of Ophthalmology*, 112, 500-509.
- Mares-Perlman, J. A., Klein, R., Klein, B. E., Greger, J. L., Brady, W. E., Palta, M., et al. (1996). Association of zinc and antioxidant nutrients with age-related maculopathy. *Archives of Ophthalmology*, 114, 991-997.
- Meno, G. J., Rahman, I., Menon, S. J., & Dutton, G. N. (2003). Complex visual hallucinations in the visually impaired: the Charles Bonnet Syndrome. *Survey of Ophthalmology*, 48, 58-72.
- Mitchell, J., & Bradley, C. (2006). Quality of life in age-related macular degeneration: a review of the literature. *Health and Quality of Life Outcomes*, 4:97. Consultado em 19 de Junho de 2009 através de <http://www.hqlo.com/content/4/1/97>
- Michels, S., Rosenfeld, P. J., Puliafito, C. A., Marcus, E. N., & Venkatraman, A. S. (2005). Systemic bevacizumab (avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*, 112, 1035-1047.

- Mitchell, P., Wang, J. J., Smith, W., & Leeder, S. R. (2002). Smoking and the 5-year incidence of age-related maculopathy – the Blue Mountains eye study. *Archives of Ophthalmology*, 120, 1357-1363.
- Moeller, S. M., Parekh, N., Tinker, L., Ritenbaugh, C., Blodi, B., Wallace, R. B., et al. (2006). Associations between intermediate age-related macular degeneration and lutein and zeaxanthin in the Carotenoids in Age-related Eye Disease Study (CAREDS). *Archives of Ophthalmology*, 124, 1151-1162.
- Mruthyunjaya, P., Stinnett, S. S., & Toth, C. (2004). Change in visual function after macular translocation with 360° retinectomy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 111, 1715-1724.
- Muñoz, B., Klein, R., Rodriguez, J., Snyder, R., & Best, S. K. (2005). Prevalence of age-related macular degeneration in a population-based sample of Hispanic people in Arizona: Proyecto VER. *Archives of Ophthalmology*, 123, 1575-1580.
- Neelam, K., Nolan, J., Chakravarthy, U., & Beatty, S. (2009). Psychophysical function in age-related maculopathy. *Survey of Ophthalmology*, 54 (2), 167-210.
- Nicolas, C. M., Robman, L. D., Tikellis, G., Dimitrov, P. N., Dowrick, A., Guymer, R., et al. (2003). Iris colour, ethnic origin and progression of age-related macular degeneration. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 31, 465-469.
- Nirmalan, P. K., Katz, L., Robin, A. L., Ramakrishnan, R., Krishnadas, R., Thulasiraj, R. D., et al. (2004). Female reproductive factors and eye disease in a rural south Indian population: the Avarind Comprehensive Eye Survey. *Investigative Ophthalmology and Vision Science*, 45, 4273-4276.
- Novack, G. D. (2008). Pharmacotherapy for the treatment of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 48, 61-78.
- Nowak, J. Z. (2006). Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacological Reports*, 58, 353-363.
- Ohno-Matsui, K., Morita, I., Tombran-Tink, J., Mrazek, D., Onodera, M., Uetam, T., et al. (2001). Novel mechanism for age-related macular degeneration: an equilibrium shift between the angiogenesis factors VEGF and PEDF. *Journal of Cellular Physiology*, 189, 323-333.
- Omenn, G. S., Goodman, G. E., Thornquist, M. D., Balmes, J., Cullen, M. R., Glass, A., et al. (1996). Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*, 334, 1150-1155.
- Parier, V., & Soubrane, G. (2008). La dégénérescence maculaire liée à l'âge. *La Revue de Médecine Interne*, 29, 215-223.

- Regillo, C. D., Brown, D. M., Abraham, P., Yue, H., Ianchulev, T., Schneider, S. et al. (2008). Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. *American Journal of Ophthalmology*, *145*, 239-248.
- Resnikoff, S., Pascolini, D., Etya'ate, D., Kocur, I., Pararajasegaram, R., Pokharel, G. P., et al. (2004). Global data on visual impairment in the year 2002. *Bulletin of the World Health Organization*, *82* (11), 844-851.
- Riviera, A., Fisher, S. A., Friysche, L. G., Keilhauer, C. N., Lichtner, P., Meitinger, T., et al. (2005). Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Human Molecular Genetics*, *14*, 3227-3236.
- Rodrigues, E. B., Rossi, E. E., Júnior, A. G., Meyer, C. H., & Ho, A. C. (2006). Tratamento da forma neovascular de degeneração macular relacionada à idade com drogas antiangiogênicas. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, *69*, 756-765.
- Rosenfeld, P. J., Brown, D. M., Heier, J. S., Boyer, D. S., Kaiser, P. K., Chung, C. Y., et al. (2006a). Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The New England Journal of Medicine*, *355*, 1419-1431.
- Rosenfeld, P. J., Heier, J. S., Hantsbarger, G., & Shams, N. (2006b). Tolerability and efficacy of multiple escalating doses of ranibizumab (lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, *113*, 623-632.
- Rosenfeld, P. J., Schwartz, S. D., Blumenkranz, M. S., Miller, J. W., Haller, J. A., Reimann, J. D., et al. (2005). Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, *112*, 1048-1053.
- Rothenbuehler, S. P., Waeber, D., Brinkmann, C. K., Wolf, S., & Wolf-Schnurrbusch, U. (2009). Effects of ranibizumab in patients with subfoveal choroidal neovascularization attributable to age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology*, *147*, 831-837.
- Rudolf, M., Clark, M. E., Chimento, M. F., Li, C. M., Medeiros, N. E., & Curcio, C. A. (2008). Prevalence and morphology of druse types in the macula and periphery of eyes with age-related maculopathy. *Investigative Ophthalmology and Vision Science*, *49*, 1200-1209.
- Sarks, S., Cherepanoff, S., Killingsworth, M., & Sarks, J. (2007). Relationship of basal laminar deposit and membranous debris to the clinical presentation of early age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology and Vision Science*, *48*, 968-977.
- Schachat, A. P., Hyman, L., Leske, M. C., Connel, A. M., Wu, S. Y. (1995). Features of age-related macular degeneration in black population. *Archives of Ophthalmology*, *113*, 728-735.

- Schaumberg, D. A., Christen, W. G., Hankinson, S. E., & Glynn, R. J. (2001). Body mass index and the incidence of visually significant age-related maculopathy in men. *Archives of Ophthalmology*, 119, 1259-1265.
- Schmidt-Erfurth, U. M., & Pruenste, C. (2007). Management of neovascular age-related macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research*, 26, 437-451.
- Schimtz-Valckenberg, S., Fleckenstein, M., Scholl, H. P., & Holz, F. G. (2009). Fundus autofluorescence and progression of age-related macular degeneration. *Survey of Ophthalmology*, 54, 96-117.
- Scholl, H. P., Fleckenstein, M., Issa, P. C., Keilhauer, C., Holz, F. G., & Weber, B. H. (2007). Review – An update on the genetics of age-related macular degeneration. *Molecular Vision*, 13, 196-205.
- Seddon, J. M., Cote, J., Davis, N., & Rosner, B. (2003). Progression of age-related macular degeneration – association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Archives of Ophthalmology*, 121, 785-792.
- Shikhar, R., & Rentz, A. M. (2004). Satisfaction with medication: an overview of conceptual, methodologic, and regulatory issues. *Value in Health*, 7, 204-215.
- Simonelli, F., Zarrilli, F., Mazzeo, S., Verde, V., Romano, N., Savoia, M., et al. (2002). Serum oxidative and antioxidant parameters in a group of Italian patients with age-related maculopathy. *Clinica Chimica Acta*, 320, 111-115.
- Smith, W., Assink, J., Klein, R., Mitchell, P., Klaver, C. C., Klein, B. E., et al. (2001). Risk factors for age-related macular degeneration – Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*, 108, 697-704.
- Smith, W., Mitchell, P., & Leeder, S. R. (2000). Dietary fat and fish intake and age-related maculopathy. *Archives of Ophthalmology*, 118, 401-404.
- Smith, W., Mitchell, P., Leeder, S. R., & Wang, J. J. (1998). Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy – the Blue Mountains eye study. *Archives of Ophthalmology*, 116, 583-587.
- Smith, W., Mitchell, P., Webb, K., & Leeder, S. R. (1999). Dietary antioxidants and age-related maculopathy – the Blue Mountains eye study. *Ophthalmology*, 106, 761-767.
- Snow, K. K., Cote, J., Yang, W., Davis, N. J., & Seddon J. M. (2002). Association between reproductive and hormonal factors and age-related maculopathy in postmenopausal women. *American Journal of Ophthalmology*, 134, 842-848.
- Snow, K. K., & Seddon, J. M. (1999). Do age-related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents? *Ophthalmic Epidemiology*, 6, 125-143.
- Solberg, Y., Rosner, M., & Belkin, M. (1998). The association between cigarette smoking and ocular diseases. *Survey of Ophthalmology*, 42, 535-547.

- Speight, J. (2005). Assessing patient satisfaction: concepts, applications, and measurement. *Value in Health*, 8, Supplement 1, S6-S8.
- Spitzer, M. S., Ziemssen, F., Bartz-Schmidt, K. U. Gelisken, F., & Szurman, P. (2008). Treatment of age-related macular degeneration: focus on ranibizumab. *Clinical Ophthalmology*, 2, 1-14.
- Stone, E. M. (2007). Macular Degeneration. *Annual Review of Medicine*, 58, 477-490.
- Streiner, D. L., & Norman, E. R. (1998). *PDQ Epidemiology*. S.I. : PMPH – USA.
- Submacular Surgery Trials Research Group (2004a). Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: ophthalmic findings – SST report No. 11. *Ophthalmology*, 111, 1967-1980.
- Submacular Surgery Trials Research Group (2004b). Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration: ophthalmic findings – SST report No. 13. *Ophthalmology*, 111, 1993-2006.
- Taylor, H. R., West, S., Muñoz, B., Rosenthal, F. S., Bressler, S. B., & Bressler, N. M. (1992). The long-term effects of visible light on the eye. *Archives of Ophthalmology*, 110, 99-104.
- Tan, J. S., Mitchell, P., Kifley, A., Flood, V., Smith, W., & Wang, J. J. (2007). Smoking and the long-term incidence of age-related macular degeneration – the Blue Mountains eye study. *Archives of Ophthalmology*, 125, 1089-1095.
- Thakkestian, A., Bowe, S., McEvoy, M., Smith, W., & Attia, J. (2006). Association between apolipoprotein E polymorphism and age-related macular degeneration: A HuGe review and meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*, 164, 813-822.
- The Eye Disease Case-Control Study Group (1992). Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology*, 110, 1701-1708.
- The Royal College of Ophthalmologists (2009). *Age-related Macular Degeneration – Guidelines for management*. Consultado em 15 de Março de 2009 através de <http://www.rcophth.ac.uk>
- Thomas, D., & Duguidz, G. (2004). Optical coherence tomography – a review of the principles and contemporary uses in retinal investigation. *Eye*, 18, 561-570.
- Tomany, S. C., Cruickshanks, K. J., Klein, R., Klein, B. E., Knudtson, M. D. (2004a). Sunlight and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Archives of Ophthalmology*, 122, 750-757.
- Tomany, S. C., Wang, J. J., van Leeuwen, R., Klein, R., Mitchell, P., Vingerling, J. R., et al. (2004b). Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology*, 111, 1280-1287.

- Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group (1999). Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: One-year results of 2 randomized clinical trials – TAP report 1. *Archives of Ophthalmology*, 117, 1329-1345.
- Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group (2001). Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: Two-year results of 2 randomized clinical trials – TAP report 2. *Archives of Ophthalmology*, 119, 198-207.
- Ulvik, S. O., Seland, J. H., & Wentzel-Larsen, T. (2005). Refraction, axial length and age-related maculopathy. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 83, 419-423.
- VandenLangenberg, G. M., Mares-Perlman, J. A., Klein, R., Klein, B. E., Brady, W. E., & Palta, M. (1998). Associations between antioxidant and zinc intake and the 5-year incidence of early age-related maculopathy in the Beaver Dam Eye Study. *American Journal of Epidemiology*, 148, 204-214.
- van Leeuwen, R., Ikram, M., Vingerling, J., Witteman, J. C. M., Hofman, A., & de Jong, P. T. M. (2003). Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy – the Rotterdam Study. *Investigative Ophthalmology and Vision Science*, 44, 3771-3777.
- van Leeuwen, R., Tomany, S. C., Wang, J. J., Klein, R., Mitchell, P., Hofman, A., et al. (2004). Is medication use associated with incidence of early age-related maculopathy? *Ophthalmology*, 111, 1169-1175.
- van Wijngaarden, P., Coster, D. J., & Williams, K. A. (2005). Inhibitors of ocular neovascularization – promises and potential problems. *Journal of the American Medical Association*, 293, 1509-1513.
- van Wijngaarden, P., & Qureshi, S. H. (2008). Inhibitors of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the management of neovascular age-related macular degeneration: a review of current practice. *Clinical and Experimental Optometry*, 91, 427-437.
- Varma, R., Fraser-Bell, S., Tan, S., Klein, R., & Azen, S. P. (2004). Prevalence of age-related macular degeneration in Latinos – the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*, 111, 1288-1297.
- VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group (2006a). Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 113, 1508-1521.

- VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group (2006b). Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: Two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology*, 113, 992-1001.
- Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group (2001). Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization – Verteporfin in photodynamic therapy report 2. *American Journal of Ophthalmology*, 131, 541-560.
- Wachtlim, J. (2006). Localization of Choroidal Neovascularization. In H. Heimann, U. Kellner, & M. H. Foerster (Eds.), *Atlas of fundus angiography* (pp. 44-45). S.I.: Thieme.
- Wang, J. J., Klein, R., Smith, W., Klein, B. E. K., Tomany, S., & Mitchell, P. (2003). Cataract surgery and the 5-year incidence of late-stage age-related maculopathy – pooled findings from the Beaver Dam and Blue Mountains eye studies. *Ophthalmology*, 110, 1960-1967.
- Wang, J. J., Mitchell, P., & Klein, R (2007). Epidemiology of age-related macular degeneration – Early in the 21st century. In J. Tombran-Tink, & C. J. Barnstable (Eds.), *Retinal degenerations: biology, diagnostics, and therapeutics* (pp. 23-60). Totowa: Humana Press.
- Wang, J. J., Mitchell, P., & Smith, W. (1998). Refractive error and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 39, 2167-71.
- West, S., Rosenthal, F., Bressler, N., Bressler, S. B., Munoz, B., Fine, S. L., et al. (1989). Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology*, 107, 875-079.
- West, S., & Sommer, A. (2001). Prevention of blindness and priorities for the future. *Bulletin of the World Health Organization*, 79 (3), 244-248.
- Witmer, A. N., Vrensen, G. F., Van Noorden, C. J., & Schlingemann, R. O. (2003). Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Progress in Retinal and Eye Research*, 22, 1-29.
- Yang, Z., Camp, N. J., Sun, H., Tong, Z., Gibbs D., Cameron, D. J., et al. (2006). A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science*, 314, 992-993.
- Yates, J. R., Sepp, T., Matharu, B. K., Khan, J. C., Thurlby, D. A., Shahid H., et al. (2007). Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*, 357, 553-561.
- Zarbin, M. A. (2004). Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology*, 122, 598-614.

ANEXO A

Acordo para Utilização do Questionário MacTSQ



Health Psychology
Research Limited

Department of Psychology
Royal Holloway
University of London
Egham, Surrey
TW20 0EX
United Kingdom

Tel: +44 (0)1784 443915/443714
Fax: +44 (0)1784 471168

www.healthpsychologyresearch.com

Ref: CB45
CB/JB

17th July 2009

Maria João Azevedo Lourenço
Hospital Internacional Medimar
Ophthalmology
Avda. Denia 78
03016 Alicante
Spain

Dear Maria João

Agreement for use of MacTSQ

Thank you for confirming the details needed to complete the agreement.

The agreement has now been finalised and four copies are enclosed. Please would you and Rafael Perez Cambrodi sign and return two copies to my administrator Janet Bayfield; the others are for you each to keep. When Janet receives two signed copies back, she will send you a pdf copy of the questionnaire(s) for photocopying for this study.

I would be very glad to receive copies of any manuscripts intended for publication or other reports arising from your work and seeing how the questionnaire performs. Please ensure if any reports/ manuscripts contain the questionnaire that a 'for information only' copy is used. If possible please send the manuscripts/ reports electronically to Janet (janet.bayfield@rhul.ac.uk) who will pass them on to me.

With all good wishes.

Yours sincerely

Clare Bradley PhD
Professor of Health Psychology

Encs

ANEXO B

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INYECCION INTRAOCULAR DE LUCENTIS (RANIBIZUMAB)

INDICACIONES

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la principal causa de ceguera en las personas mayores de 50 años. Hay dos tipos de degeneración macular: seca y húmeda. En la forma húmeda de DAME, unos vasos anómalos crecen en la parte posterior del ojo. A veces, estos vasos sangran o acumulan líquido a su alrededor produciendo un edema que causa visión borrosa o distorsionada. Sin tratamiento, la pérdida de visión puede ser rápida y severa.

POSIBLES BENEFICIOS Y LIMITACIONES

LUCENTIS produce una inhibición del crecimiento de los vasos anómalos que causa la DMAE. También se usa para tratar el edema de la mácula causado por DMAE.

El objetivo del tratamiento es prevenir la disminución de la visión. Aunque algunos pacientes pueden ganar visión, la medicación puede no recuperar la visión que ya se ha perdido e incluso puede no conseguir el objetivo de prevenir la pérdida de mas visión causada por la enfermedad.

¿QUÉ LE VAMOS A HACER?

La operación consistirá en introducir dentro de la parte posterior del ojo (cuerpo vítreo), con una aguja muy fina una pequeña cantidad del fármaco. Muchas veces se necesita mas de una inyección en el intervalo de tiempo apropiado, para estabilizar el proceso.

¿QUÉ OTRAS ALTERNATIVAS HAY?

Sin tratamiento, estas enfermedades, pueden llevar a una gran pérdida de visión e incluso a la ceguera. Existen otras formas de tratamiento disponibles para la degeneración macular, como la terapia fotodinamica con Visudine, y la inyección dentro del ojo de un fármaco llamado Macugen, que también disminuyen la pérdida de visión, pero la mayoría de los pacientes no consiguen mejorar su visión.

¿QUÉ RIESGOS TIENE?

Complicaciones de **LUCENTIS** en otras partes del cuerpo

Un pequeño número de pacientes (menos de un 4%) experimentaron coágulos sanguíneos (accidentes tromboembólicos como ataques cardiacos o cerebrales) después de la administración de Lucentis y otros tuvieron subida de tensión arterial, aunque no hubo evidencia de que Lucentis fuera el causante de estas complicaciones. Siempre que una medicación es usada en un gran numero de pacientes, un pequeño porcentaje puede sufrir enfermedades que no tienen relación con el tratamiento. Por ejemplo, los pacientes con diabetes tienen ya un alto riesgo de ataque cardiaco o cerebral. Si uno de estos pacientes siendo tratado con Lucentis sufre un ataque cardiaco o cerebral, este puede ser debido a la diabetes y no al tratamiento con Lucentis

Riesgo de las inyecciones intravítreas

Cualquier medicación tiene el potencial de producir reacciones alérgicas en un pequeño número de personas.

Las derivadas del acto quirúrgico y de la preparación del ojo: irritación, hemorragia conjuntival, enrojecimiento, alteración corneal. Son frecuentes, leves y generalmente se resuelven solas.

Los secundarios a la inyección intraocular: hemorragia vítrea, daño al cristalino, infección intraocular, desprendimiento de retina, glaucoma, hipotensión ocular. Son complicaciones más infrecuentes pero más graves y que pueden precisar para su tratamiento cirugía intraocular

Además se me han explicado los riesgos posibles de la anestesia tópica o en colirio que se me va a aplicar

DECLARACIONES Y FIRMAS

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene más duda sobre su enfermedad no tenga reparo en preguntarlo. Le atenderemos con mucho gusto. Le informamos que tiene derecho a revocar su decisión y retirar su consentimiento

1.- Relativo al paciente:

D/D^a.....con DNI.....

He sido informado/a suficientemente del procedimiento que se me va a realizar, explicándome sus riesgos, complicaciones y alternativas; la he comprendido y he tenido tiempo suficiente para valorar mi decisión. Por tanto, estoy satisfecho/a con la información recibida. Por ello, doy mi consentimiento para que me realice dicho procedimiento por el médico responsable. Mi aceptación es voluntaria y puede retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno, sin que esta decisión repercuta en mis cuidados posteriores.

Se que se pueden tomar fotografías o filmaciones de la cirugía y que posteriormente pueden ser vistas por otro personal médico, doy mi consentimiento para que se tomen fotografías o videos. Pero debe cumplirse siempre, que jamás se empleara ni mi nombre ni el de mi familia para identificar las fotos o videos y que su uso se limitara siempre a fines didácticos.

Firma del paciente:

Fecha:/...../.....

2. Relativo al médico:

Dr./Dra. He informado al paciente y/o tutor o familiar del objeto y naturaleza del procedimiento que se le va a realizar explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles.

Firma del medico:

Fecha:/...../.....

3. Relativo a los familiares y tutores:

El paciente D./D^a. no tiene capacidad para decidir en este momento.

D./D^a. con DNI y en calidad de he sido informado/a suficientemente del procedimiento que se le va a realizar. Por ello, doy expresamente mi consentimiento. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno.

Firma del tutor o familiar:

Fecha:/...../.....

5. How unpleasant did you find your most recent treatment for MD?

- not at all unpleasant..... 6
- 5
- 4
- 3
- 2
- 1
- very unpleasant..... 0

6. How apprehensive did you feel about your most recent treatment for MD?

- not at all apprehensive 6
- 5
- 4
- 3
- 2
- 1
- very apprehensive..... 0

This copy is for information only - for use, please contact Professor Bradley
MacTSQ © Prof Clare Bradley 8.6.06. Standard UK English (rev 20.6.08) Page 4 of 11
Health Psychology Research, Dept of Psychology, Royal Holloway, University of London, Egham Hill, Egham, TW20 0EX, UK.

17th July 2009

(1) HEALTH PSYCHOLOGY RESEARCH LTD
(2) RAFAEL PEREZ CAMBRODÍ, MsOpt
And (3) MARIA JOÃO AZEVEDO LOURENÇO

Ref: CB45

AGREEMENT

for the use of the **Macular Disease Treatment Satisfaction Questionnaire (MacTSQ)** (Standard UK English (rev. 20.6.08)) in a study of 'Efficiency of Ranibizumab in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration' at Medimar International Hospital, Alicante, Spain.

Please return TWO signed copies of this Agreement to:
Mrs Janet Bayfield
Health Psychology Research Ltd
Department of Psychology
Royal Holloway, University of London
Egham, Surrey, TW20 0EX, U.K.

THIS AGREEMENT dated 17th July 2009 is made **BETWEEN:**

- (1) **HEALTH PSYCHOLOGY RESEARCH LTD.**, Orchard Building, Royal Holloway, University of London, Egham, Surrey TW20 0EX ("HPR Ltd"); and
- (2) **RAFAEL PEREZ CAMBRODÍ** of Ophthalmology Department, Medimar International Hospital, Avda. Denia 78, 03016 Alicante, Spain (Rafael Perez Cambrodi) ("Licensee")
- (3) **MARIA JOÃO AZEVEDO LOURENÇO** of the University of Beira Interior, Rua Marquês d'Avila e Bolama, 6201-001 Covilhã, Portugal (Maria Joao Azevedo Lourenço) ("Licensee")

Together, parties (2) and (3) "Licensees"

WHEREAS:

- Licensees intend to carry out a study using questionnaire(s) in which the copyright is owned by Prof Clare Bradley (Prof Bradley), and
- Prof Bradley has authorised HPR Ltd to sub-licence her questionnaires, and
- HPR Ltd agrees to grant Licensees a licence to use questionnaire(s) defined below, strictly on a non-commercial basis in the study described in the Protocol attached hereto subject to the terms of this agreement.

NOW THEREFORE THE PARTIES HEREBY AGREE AS FOLLOWS:

1. Definitions

- 1.1 "Questionnaire(s)" shall mean:
 - **Macular Disease Treatment Satisfaction Questionnaire (MacTSQ)** (Standard UK English (rev. 20.6.08)) and any modifications thereto or any adaptations or translations thereof.
- 1.2 "Study" shall mean 'Efficiency of Ranibizumab in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration' as set out in the Protocol attached hereto.
- 1.3 "Licence Period" shall mean from the date of the last signature to this Agreement until one year after the completion of the Study, or until three years from the date of last signature, whichever shall be sooner.

2. Copyright and Licences Thereto

- 2.1 Ownership of all copyrights in the Questionnaire(s) vests in Prof Bradley, and nothing in this Agreement shall be construed either expressed or implied as conferring any transfer of or rights of ownership upon Licensees in the Questionnaire(s).
- 2.2 Prof Bradley hereby grants to Licensees a non-exclusive non-transferable royalty-free licence during the Study to use the Questionnaire(s) only for their own internal non-commercial research purposes to:
 - use the Questionnaire(s) in the Study;

- make copies of the Questionnaire(s) from a master copy submitted to them only where reasonably necessary for the purpose of carrying out the Study. The integrity of the Questionnaire(s) is important and Licensees undertake to make no alterations or amendments of any kind to the Questionnaire(s) (including but not limited to, shrinking by photocopier or scanner), and that they will be used in the Study exactly as supplied unless expressly agreed in writing in advance with Prof Bradley. Amendment is any alteration to the wording, format or font as supplied, or any transfer of the Questionnaire(s) to a different medium, including but not limited to an electronic format or web page. If the Questionnaire(s) are amended in any way, once such amendment is expressly agreed in writing, Licensees will supply Prof Bradley with an amended version of the Questionnaire(s) for approval. Licensees hereby agree not to use an amended version of the Questionnaire(s) until Prof Bradley has expressly approved the amended version in writing. Questionnaire(s) for amendment will be supplied by HPR Ltd in pdf format.

Licensees undertake not to supply nor to make available to any third party any Questionnaire(s), instructions or translations thereof supplied under this Agreement, including but not limited to, the publication in or attachment to any website or e-mail, except that for the purposes of the Study. Questionnaire(s) may be inserted into a website accessible only to parties to this Agreement and participants in the Study;

- supply to respondents only the number of copies of the Questionnaire(s) as is strictly necessary for the purpose of carrying out the Study. If you have to distribute additional Questionnaire(s) to other administrators the additional Questionnaires should have a covering letter with the following statement (this statement should be in the covering letter to administrators of the questionnaire not to patients and not included in the Questionnaires themselves):

"Copyright in these questionnaires is owned by Prof Clare Bradley of Health Psychology Research Ltd. Your use of the questionnaires is strictly limited to the particular study you are undertaking for Rafael Perez Cambrodí and Maria Joao Azevedo Lourenço and you are not authorised to make additional copies of the questionnaires without the express written permission of Prof Bradley. These questionnaires are in continual development and it is important to ensure that any new study uses the most up-to-date version. Please contact Prof Bradley if you require further information about the questionnaires and their continued development or if you wish to make further use of the questionnaires outside the scope of the study you are undertaking for Rafael Perez Cambrodí and Maria Joao Azevedo Lourenço."

- 2.3 Questionnaire(s) may be provided "For Information". These are intended for review and assessment, and may be used for submission to Ethics Committees and Review Boards. "For Information" Questionnaire(s) should be used for inclusion in protocols, manuscripts and theses and attention should be drawn to the copyright statement on the questionnaire(s) directing future potential users to www.healthpsychologyresearch.com for access to the questionnaire(s).**
- 2.4 "For Use" Questionnaire(s) may be used only in the study for which they are licensed. They may not be sent to Ethics Committees or Review Boards, included in protocols, manuscripts or theses (where "For Information" Questionnaires are the only versions that can be included)**

or passed on to others, except for the purposes of the study for which they have been licensed.

3. Acknowledgements

- 3.1 Licensees hereby undertake to acknowledge the source of the Questionnaire(s) in any communication reporting on their use or any publication generated directly or indirectly through use of the Questionnaire(s).

4. Publication

- 4.1 Licensees shall in confidence supply Prof Bradley with a copy of the text of any proposed communication or publication concerning the Questionnaire(s) authored by Licensees or research collaborators to whom they send copies of the Questionnaire(s), no later than thirty days prior to any proposed submission for publication or dissemination of the same.

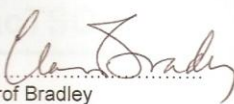
5. Representations, Liability and Indemnities

- 5.1 Licensees understand that the Questionnaire(s) are experimental in nature. Neither Prof Bradley nor HPR Ltd make any representations or extend any warranties of any kind, either express or implied, as to the quality or fitness for a particular purpose of the Questionnaire(s) or concerning any advice or information relating to the Questionnaire(s) and their use.
- 5.2 Neither Prof Bradley nor HPR Ltd shall be liable in any way for the use made of the Questionnaire(s) by Licensees pursuant to licences granted to it under this agreement, and Licensees hereby agree to defend, indemnify, and hold Prof Bradley and HPR Ltd harmless from any loss, claim, damage, or liability howsoever caused arising out of any of Licensees research projects involving the Questionnaire(s).

6. Termination

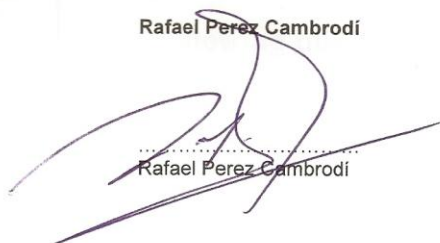
- 6.1 This Agreement may be terminated by HPR Ltd with immediate effect by giving written notice to the Licensees if:
- 6.1.1 either Licensee is in breach of any provision of this Agreement and (if it is capable of remedy) the breach has not been remedied within 30 days after the Licensees have received a notice specifying the breach and requiring its remedy; or
- 6.1.2 there is any unreasonable delay in starting or completing the Study.
- 6.2 On termination of this Agreement the Licence Period will automatically come to an end and any licences granted under this Agreement shall terminate.

Health Psychology Research Ltd


Prof Bradley

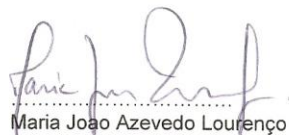
Director of HPR Ltd
Position 17-7-09
Date

Rafael Perez Cambrodi


Rafael Perez Cambrodi

Chief of Optometry
Position 29-7-09
Date

Maria Joao Azevedo Lourenço


Maria Joao Azevedo Lourenço

Master Student
Position 30-7-09
Date

PROTOCOL
(Important – the Protocol sets out the scope of the study and must be appended hereto)

\\StudentStudyAgrt\Rev.26.1.09

MacTSQ

The following questions are about your experience of treatment for macular disease (MD). MD includes macular degeneration and can cause loss of central vision.

Your eye treatment may include:

- medications (e.g. tablets, eye drops);
- visits to an eye clinic for check-ups;
- visits to an eye clinic for treatment.

In this questionnaire, please:

- think about your recent MD treatment at the hospital;
- think about the treatment for your MD, not for any other eye problems you may have e.g. short or long sight or cataracts;
- answer each question by putting an "X" in the box next to one of the numbers from 6 to 0 or sometimes 7 to 0.

1. How satisfied are you with the treatment for your MD?

- very satisfied 6
- 5
- 4
- 3
- 2
- 1
- very dissatisfied 0

2. How bothered are you by any side effects or after effects you experienced with the treatment for your MD?

- none experienced 7
- not at all bothered 6
- 5
- 4
- 3
- 2
- 1
- very bothered 0

This copy is for information only - for use, please contact Professor Bradley
MacTSQ © Prof Clare Bradley 8.6.06. Standard UK English (rev 20.6.08) Page 2 of 11
Health Psychology Research, Dept of Psychology, Royal Holloway, University of London, Egham Hill, Egham, TW20 0EX, UK.

3. How bothered are you by any discomfort or pain from the treatment for your MD?

- no discomfort experienced..... 7
- not at all bothered 6
- 5
- 4
- 3
- 2
- 1
- very bothered..... 0

4. How well do you feel the treatment for your MD is working?

- very well 6
- 5
- 4
- 3
- 2
- 1
- very badly..... 0

This copy is for information only - for use, please contact Professor Bradley
MacTSQ © Prof Clare Bradley 8.6.06. Standard UK English (rev 20.6.08) Page 3 of 11
Health Psychology Research, Dept of Psychology, Royal Holloway, University of London, Egham Hill, Egham, TW20 0EX, UK.

To: Mrs Janet Bayfield,
Administrative Assistant,
Health Psychology Research,
Dept of Psychology,
Royal Holloway,
University of London,
Egham, Surrey, TW20 0EX.

Re: Application for a Licence to use MacTSQ

Study Title: Efficiency of Ranibizumab in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration

Student Name and Title: Maria João Azevedo Lourenço

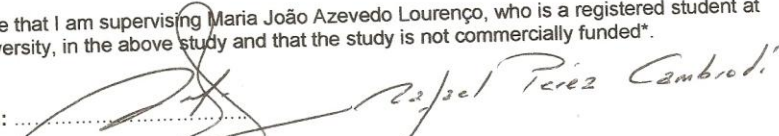
Student Status: Master Student

Supervisor's Name and Title: Rafael Perez Cambrodí, MsOpt

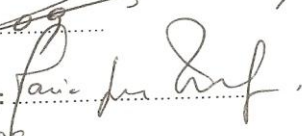
Supervisor's Position: Chief of Optometry

Department: Ophthalmology of Medimar International Hospital (Alicante, Spain)

I declare that I am supervising Maria João Azevedo Lourenço, who is a registered student at the university, in the above study and that the study is not commercially funded*.

Signed:  Rafael Perez Cambrodí

Date: 10-7-09

Signed (by student): 

Date: 10-7-09

* "Commercially funded" means a monetary contribution from a commercial organisation. Grants and contributions from Foundations, Charities and Academic Institutions are excluded.

7. How satisfied are you with any cost to you associated with the treatment for your MD?

- no cost to me 7
- very satisfied 6
- 5
- 4
- 3
- 2
- 1
- very dissatisfied 0

8. How difficult is your journey to the eye clinic where you had your most recent treatment for MD?

- very easy 6
- 5
- 4
- 3
- 2
- 1
- very difficult 0

This copy is for information only - for use, please contact Professor Bradley
MacTSQ © Prof Clare Bradley 8.6.06. Standard UK English (rev 20.6.08) Page 5 of 11
Health Psychology Research, Dept of Psychology, Royal Holloway, University of London, Egham Hill, Egham, TW20 0EX, UK.

9. How satisfied are you with the safety of the treatment for your MD?

- very satisfied 6
- 5
- 4
- 3
- 2
- 1
- very dissatisfied ... 0

For information only

This copy is for information only - for use, please contact Professor Bradley
MacTSQ © Prof Clare Bradley 8.6.06. Standard UK English (rev 20.6.08) Page 6 of 11
Health Psychology Research, Dept of Psychology, Royal Holloway, University of London, Egham Hill, Egham, TW20 0EX, UK.

10. Were you given any written information designed to prepare you for your MD treatment e.g. information about

- procedures..... yes no
- possible side effects/ risks yes no
- expected benefits..... yes no

If you answered 'no' to all of the above, please go straight to 10b.
If you answered 'yes' to any of the above, please complete 10a and 10b.

10a. If yes, was the information given to you long enough before your treatment to allow you to make best use of it?

yes no

10b. How satisfied are you with the information provided about the treatment for your MD?

- very satisfied 6
- 5
- 4
- 3
- 2
- 1
- very dissatisfied... 0

This copy is for information only - for use, please contact Professor Bradley

MacTSQ © Prof Clare Bradley 8.6.06. Standard UK English (rev 20.6.08)

Page 7 of 11

Health Psychology Research, Dept of Psychology, Royal Holloway, University of London, Egham Hill, Egham, TW20 0EX, UK.

11. If further treatment for your MD were necessary, how satisfied would you be to continue or repeat the treatment?

- very satisfied 6
- 5
- 4
- 3
- 2
- 1
- very dissatisfied ... 0

For information only

This copy is for information only - for use, please contact Professor Bradley
MacTSQ © Prof Clare Bradley 8.6.06. Standard UK English (rev 20.6.08) Page 8 of 11
Health Psychology Research, Dept of Psychology, Royal Holloway, University of London, Egham Hill, Egham, TW20 0EX, UK.

12. Have you had a fluorescein angiogram (when dye is injected into your arm or hand and then the back of the eye is photographed)?

yes no → If 'no' please go to item 13
↓

12a. How satisfied are you with the experience of fluorescein angiography?

- very satisfied 6
- 5
- 4
- 3
- 2
- 1
- very dissatisfied ... 0

For information only

13. How satisfied are you with the time spent at the hospital on each treatment day?

- very satisfied 6
- 5
- 4
- 3
- 2
- 1
- very dissatisfied 0

14. How satisfied are you with the time taken by the course of treatment for your MD?

- very satisfied 6
- 5
- 4
- 3
- 2
- 1
- very dissatisfied 0

This copy is for information only - for use, please contact Professor Bradley

MacTSQ © Prof Clare Bradley 8.6.06. Standard UK English (rev 20.6.08) Page 10 of 11
Health Psychology Research, Dept of Psychology, Royal Holloway, University of London, Egham Hill, Egham, TW20 0EX, UK.

15. Would you encourage someone else with MD like yours to have your kind of treatment?

- yes, I would definitely encourage them 6
- 5
- 4
- 3
- 2
- 1
- no, I would definitely not encourage them 0

16. Are there any other aspects of the treatment for your MD, causing satisfaction or dissatisfaction, that have not been covered already?

yes no

If 'yes', please describe in the box provided.

Thank you for completing this questionnaire.

Summary Protocol

- Title of the Study
Efficiency of Ranibizumab in Patients with Neovascular Age-related Macular Degeneration
- Purpose or prediction of the study
The aim of this study is to demonstrate the stabilization or improvement of visual acuity after treatment with ranibizumab, on a variable-dose regimen, and to assess the satisfaction with this treatment, in patients with Neovascular Age-related Macular Degeneration (nAMD)
- Study design
Quasi-experimental Study, with one group pre/post-test design and convenience trial
- Number of participants
6 participants
- Inclusion Criteria
Age \geq 50 years
English Nationality
Signed informed consent form
Visual Acuity 0.5-0.05 (decimal equivalent) obtained with Bailey-Lovie logMAR distance cards
Active subfoveal choroidal neovascularization attributable to nAMD
- Exclusion Criteria
Previous treatments for nAMD of the study eye, in the 6 months before the study
Any coexisting ocular condition that may compromise the visual acuity during the study
History of cardiovascular or cerebrovascular event, in the 6 months before the study
- Summary of the method
Full clinical assessment of visual function at each visit (medical and ocular history, distance and near logMAR visual acuity with Bailey-Lovie reading cards, refraction check, binocular ophthalmoscopy, fundus photography, OCT), at baseline will be taken an fluoresceine angiography.
Monthly follow-up examinations, after the first treatment, with one intravitreal injection of Ranibizumab (0.5mg). Re-treatment monthly if necessary.

To be aware of the morphologic effects of the treatment, it will be analysed the scan OCT at baseline and compared with the results at the end of the treatment. Also it will be compared the visual acuity before and after the treatment with Ranibizumab. To understand patient satisfaction, shortly after the final treatment, will be administered by phone the MacTSQ questionnaire.

- Location

At the Ophthalmology Department of Medimar International. Hospital, in Alicante (Spain).

