

# Tratamento da DMRI exsudativa: revisão das drogas antiangiogênicas

## *Wet-AMD treatment: a review in the anti-VEGF drugs*

Carlos Alexandre de Amorim Garcia Filho<sup>1</sup>, Fernando Marcondes Penha<sup>1</sup>, Carlos Alexandre de Amorim Garcia<sup>2</sup>

### RESUMO

Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) exsudativa é a principal causa de perda visual severa em indivíduos acima de 50 anos nos países desenvolvidos. O fator de crescimento endotelial (VEGF) é considerado um dos mais importantes reguladores da angiogênese e da permeabilidade vascular. Drogas com atividade antiVEGF tem se mostrado eficaz em preservar ou melhorar a acuidade visual (AV) ao inibir a permeabilidade vascular e o crescimento neovascular nos pacientes tratados. Este artigo de revisão descreve o atual uso terapêutico das medicações antiVEGF para DMRI exsudativa e fornece uma visão geral do futuro da terapia antiangiogênica.

**Descritores:** Degeneração macular/quimioterapia; Fator idade; Neovascularização de coróide/quimioterapia; Acuidade visual/fisiologia; Fator A de crescimento do endotélio vascular/antagonistas & inibidores; Inibidores da angiogênese/uso terapêutico

### ABSTRACT

Neovascular age-related macular degeneration is the leading cause of severe, irreversible vision loss in individuals over 50 years in developed countries. Vascular endothelial growth factor (VEGF) has been shown to play a role in the regulation of choroidal neovascularization and vascular permeability. Anti-VEGF drugs have been shown to preserve or improve visual acuity by inhibiting vascular permeability and arresting the growth of neovascularization in the vast majority of treated patients. This review describes the current literature on the use of this therapeutic approach in the management of neovascular AMD and gives an overview of the future directions.

**Keywords:** Macular degeneration/drug therapy; Age effect; Choroidal neovascularization/drug therapy; Visual acuity/physiology; Vascular endothelial growth factor A/antagonists & inhibitors; Angiogenesis inhibitors/therapeutic use

---

<sup>1</sup>Bascom Palmer Eye Institute, University of Miami, FL, USA;

<sup>2</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) – Natal (RN), Brasil.

Os autores declaram inexistir conflitos de interesses

Recebido para publicação em 15/2/2011 - Aceito para publicação em 29/3/2011

## INTRODUÇÃO

**D**oenças exsudativas da retina, como degeneração macular relacionada à idade (DMRI), retinopatia diabética com edema macular (EMD) e oclusão venosa da retina (OVR) são as principais causas retinianas de diminuição da acuidade visual nos países desenvolvidos, incluindo a população economicamente ativa e os idosos<sup>(1-3)</sup>.

A forma neovascular da DMRI é responsável por grande parte dos casos de perda visual severa nesses pacientes, sendo caracterizada pelo crescimento de vasos anormais na região macular, que surge a partir da circulação da coróide e penetra através da membrana de Bruch ou primariamente da circulação da retina. Ambas as formas de neovascularização levam a uma alteração da arquitetura da retina e coróide resultando em acúmulo de fluido no espaço sub-retiniano, intrarretiniano ou abaixo do epitélio pigmentar da retina (EPR)<sup>(4,5)</sup>.

### Angiogênese

#### Fator de crescimento vascular endotelial (VEGF)

O VEGF é de fundamental importância na angiogênese normal, estando também associado ao processo de neovascularização patológica. A angiogênese normal e patológica envolve um complexo equilíbrio de reguladores positivos e negativos. O VEGF-A é considerado um dos mais importantes reguladores da angiogênese e permeabilidade vascular<sup>(6-8)</sup>.

#### Resposta fisiológica e patológica do VEGF

O VEGF tem diferentes funções na cascata da angiogênese. O VEGF regula a mitose das células endoteliais<sup>(6)</sup> e sua taxa de sobrevivência<sup>(9)</sup>, e atrai as células progenitoras derivadas da medula óssea<sup>(10)</sup>.

Além de promover a angiogênese, o VEGF-A é o mais potente indutor da permeabilidade vascular, aproximadamente 50.000 vezes mais que histamina<sup>(8)</sup>.

Em doenças neovasculares oculares, o edema resultante dos neovasos e do aumento da permeabilidade vascular promove alteração da estrutura retiniana, sendo responsável por parte da baixa acuidade visual.

Estudos clínicos anteriores suportam a evidência de que o VEGF está envolvido na patogênese das doenças neovasculares oculares. Níveis elevados de expressão de VEGF-A foram encontrados no EPR<sup>(11)</sup>, fibroblastos<sup>(12)</sup> e membranas neovasculares<sup>(13)</sup> removidas cirurgicamente de pacientes com DMRI. Um aumento da expressão do VEGF-A também foi encontrado no humor aquoso e no vítreo de pacientes com neovascularização sub-retiniana, retinopatia diabética, oclusão venosa da retina, descolamento de retina e retinopatia da prematuridade.<sup>14-17</sup>

A associação entre a neovascularização patológica e os níveis elevados de VEGF formaram uma base racional para o desenvolvimento de drogas com ação inibitória do VEGF.

### Drogas antiangiogênicas

Drogas que inibem o VEGF-A incluem o pegaptanib sódico (Macugen; Eyetech, Inc.) e o Ranibizumabe (Lucentis; Genentech / Roche), sendo ambas aprovadas pelo FDA (Food and Drug Administration) para o tratamento da membrana neovascular sub-retiniana (MNVSR) secundária à DMRI. O bevacizumabe (Avastin; Genentech/Roche) é outro agente antiVEGF utilizado de forma *off-label* para o tratamento da DMRI exsudativa.

#### Pegaptanib

O pegaptanib é um oligonucleotídeo que atua como um anticorpo no espaço extracelular inibindo as formas de VEGF maiores que 165 aminoácidos, não se ligando portanto a isoforma VEGF<sub>161</sub>, nem a seus produtos proteolíticos biologicamente ativos<sup>(18,19)</sup>. Desta forma o Macugen bloquearia somente a isoforma VEGF<sub>165</sub> e outras isoformas maiores, relacionadas ao processo de angiogênese patológica<sup>(20-24)</sup>.

O estudo multicêntrico fase III VISION (VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization) incluiu todos os subtipos angiográficos de MNVSR secundária a DMRI com lesões de até 12 diâmetros papilares e acuidade visual entre 20/40 e 20/320. Os pacientes receberam injeção intravítrea (IV) de pegaptanib sódico (0.3mg, 1mg ou 3mg) ou simulação a cada 6 semanas no primeiro ano do estudo<sup>(25,26)</sup>.

No total foram incluídos 1186 pacientes e os resultados mostraram uma diminuição na perda visual, nos pacientes tratados com pegaptanib. Dos olhos tratados, 70% apresentaram perda visual menor que 15 letras comparado com 55% do grupo controle<sup>(26-27)</sup>. Além disso 5% dos pacientes tratados com pegaptanib apresentaram ganho de 15 ou mais letras comparado com 2% no grupo controle<sup>(26)</sup>. A dose de 0.3mg se apresentou mais eficaz que as doses de 1mg ou 3mg, sendo esta aprovada pelo FDA e disponível comercialmente<sup>(26)</sup>.

#### Bevacizumabe

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (93% humano e 7% murino) com atividade contra o VEGF-A, que atua inibindo todas as suas isoformas e seus produtos proteolíticos. A utilização do bevacizumabe é aprovada pelo FDA para o tratamento do câncer colo-retal, câncer de mama, pulmão e rim<sup>(28)</sup>.

O uso ocular de bevacizumabe para o tratamento de doenças neovasculares e exsudativas é *off-label*. Estudos experimentais em coelhos mostraram que o bevacizumabe apresenta uma meia vida de 4 a 6 dias quando injetado intravítreo<sup>(29-31)</sup>. Estudo em humanos mostrou que a meia vida do bevacizumabe era de 3 dias quando injetado intravítreo, promovendo um bloqueio completo do VEGF por um período mínimo de 4 semanas após a injeção intravítrea<sup>(32)</sup>. Outros estudos mostraram que a meia vida era de 6.7 a 9.8 dias<sup>(33-34)</sup>. A meia vida do bevacizumabe no olho é incerta e fatores como o grau de

liquefação vítrea ou a presença do cristalino podem influenciar a permanência da droga no meio intravítreo.

Embora o uso sistêmico (5mg/kg intravenoso) de bevacizumabe tenha se mostrado eficaz na redução da espessura foveal e ter melhorado a AV em pacientes com DMRI exsudativa, o seu uso sistêmico foi abandonado devido ao menor volume da droga utilizado para administração intraocular, o custo do tratamento e os efeitos adversos sistêmicos da medicação<sup>(35-38)</sup>. O primeiro paciente com MNVSR secundária a DMRI tratado com bevacizumabe intravítreo (1mg, dose única) apresentou redução da espessura retiniana e diminuição da metamorfopsia<sup>(39)</sup>.

Outros estudos retrospectivos<sup>(40-54)</sup> e prospectivos<sup>(55-65)</sup> foram publicados, com doses de bevacizumabe variando de 1 a 1,5mg para o tratamento de DMRI exsudativa. Todos demonstraram melhora estatisticamente significante da AV, melhora do padrão angiográfico, resolução do edema da retina em até 90% dos casos e uma boa margem de segurança do tratamento.

Um estudo prospectivo, randomizado comparando bevacizumabe com Terapia Fotodinâmica (PDT) para o tratamento de MNVSR predominantemente clássica secundária a DMRI mostrou que em 6 meses de acompanhamento todos os 32 olhos (100%) do grupo bevacizumabe perdeu menos de 15 letras de acuidade visual comparado com 73.3% do grupo tratado com PDT ( $p=0.002$ )<sup>(66)</sup>. Outro estudo mostrou o efeito do tratamento prévio com PDT na resposta à injeção do bevacizumabe<sup>(67)</sup>. Os autores compararam 80 olhos sem tratamento prévio com 29 olhos que haviam sido submetidos a tratamento prévio com PDT. Os resultados mostraram que ambos os grupos obtiveram melhora anatômica e funcional semelhante. Entretanto, o grupo tratado com PDT prévio necessitou de menor número médio de injeções (4.22) que o grupo sem tratamento prévio (6.13)<sup>(67)</sup>. A vantagem de se utilizar a terapia combinada é reduzir o número de injeções de anti-VEGF ou melhorar a eficácia do tratamento em doenças exsudativas como a vasculopatia polipoidal<sup>(66-68)</sup>.

Efeitos adversos relacionados ao uso intravítreo de bevacizumabe foram raros, sendo os mais comuns hemorragia subconjuntival, endoftalmite, uveíte e rotura do EPR. Um estudo retrospectivo envolvendo 1173 pacientes e 4303 injeções mostrou que 18 (1.5%) apresentaram efeitos adversos sistêmicos, sendo 5 (0.5%) complicado com morte. Entre os efeitos adversos oculares, 838 apresentaram hemorragia subconjuntival (19% de 4303 injeções), aumento da pressão intraocular, endoftalmite e descolamento de retina em 7 casos (0.16%)<sup>(53)</sup>.

O bevacizumabe vem sendo usado de forma *off-label* em oftalmologia e os estudos têm mostrado segurança e eficácia similar ao ranibizumabe para o tratamento da DMRI exsudativa.

### Ranibizumabe

Ranibizumabe é um fragmento de anticorpo humanizado que atua inibindo todas as isoformas de

VEGF-A, bem como os produtos proteolíticos biologicamente. Por ser uma molécula de menor tamanho (48kD) o ranibizumabe penetra facilmente na retina. Porém quando comparado com o bevacizumabe não apresentou diferenças na penetração na retina e na segurança do uso intraocular em coelhos<sup>(69)</sup>.

Estudos clínicos fase III [MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the treatment of Neovascular AMD) e ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic CNV in AMD)] fornecem nível de evidência I para o uso do ranibizumabe no tratamento da DMRI exsudativa.<sup>70-77</sup> O estudo PIER (A Phase IIIb, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Sham Injection-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab in Subjects with Subfoveal Choroidal Neovascularization with or without Classic CNV Secondary to Age-Related Macular Degeneration)<sup>(78)</sup> e o estudo SAILOR (Safety and Tolerability of Ranibizumab in Naive and Previously Treated Subjects With CNV Secondary to AMD)<sup>(79)</sup> reforçam a eficácia e segurança do tratamento com ranibizumabe. Estudos clínicos como o PrONTO (Prospective OCT Imaging of Patients With Neovascular AMD Treated With Intraocular Lucentis) fornecem informações adicionais sobre a dosagem e estratégia de tratamento para pacientes com MNVSR secundária a DMRI<sup>(80-81)</sup>.

Os estudos clínicos fase III MARINA<sup>(70)</sup> e ANCHOR<sup>(71)</sup> estabeleceram o ranibizumabe como a primeira droga aprovada pelo FDA que previne a perda visual ou a melhora da AV em todos os tipos de MNVSR secundária a DMRI. O estudo MARINA mostrou que, aos 12 e 24 meses de seguimento, 90 a 95% dos pacientes tratados com ranibizumabe perderam menos de 15 letras de AV comparados com 53 a 64% do grupo controle; o mesmo estudo também mostrou que 25 a 34% dos pacientes tratados com ranibizumabe ganharam mais de 15 letras de AV comparado com 4 a 5% no grupo controle<sup>(70)</sup>. O estudo ANCHOR, que comparou o ranibizumabe com PDT, em pacientes com MNVSR predominantemente clássica, obteve resultados semelhante, com 90 a 96% dos pacientes do grupo tratado com ranibizumabe perdendo menos de 15 letras de visão aos 12 e 24 meses comparado com 64 a 66% no grupo tratado com PDT. Os pacientes do grupo tratado com ranibizumabe apresentaram maior porcentagem de pacientes com ganho de 15 ou mais letras quando comparado com o grupo tratado com PDT (41% x 6%, respectivamente)<sup>(71)</sup>.

Estudos clínicos como o PIER, o SAILOR e o PrONTO estudaram estratégias alternativas com injeções menos frequentes. O estudo PrONTO avaliou regime de 3 doses mensais de ranibizumabe (0.5mg) seguido de retratamento baseado nos achados do OCT em 40 pacientes com MNVSR secundária a DMRI<sup>(80)</sup>. Com 1 ano de seguimento 95% dos pacientes tratados tiveram perda inferior a 15 letras e 35% dos pacientes ganharam mais de 15 letras de visão, com um ganho médio de

9.3 letras. O número médio de injeções no primeiro ano de seguimento foi 5.6 (3 – 13), sendo os principais critérios de reinjeção a perda de 5 ou mais letras e a presença de fluido na mácula. Os resultados se mostraram consistentes aos 24 meses de acompanhamento com média de ganho de visão de 11.1 letras e um número médio de 10 injeções<sup>(80)</sup>. O estudo PrONTO revelou uma alternativa viável de retratamento baseado nos achados do OCT.

O estudo PIER avaliou a eficácia e segurança do uso de ranibizumabe (0.3mg e 0.5mg) em 3 doses mensais iniciais seguido de reinjeção a cada 3 meses. Os resultados do primeiro ano de acompanhamento mostraram que os pacientes tratados com ranibizumabe perderam menos de 15 letras de AV em maior número destes, quando comparados ao grupo controle (83.3% no grupo de 0.3mg; 90.2% no grupo de 0.5mg; e 49.2% no grupo controle). Entretanto não houve diferença na quantidade de pacientes que ganharam mais de 15 letras (11.7% no grupo de 0.3mg; 13.1% no grupo de 0.5mg; e 9.5% no grupo controle)<sup>(78)</sup>.

Os resultados do estudo PIER mostraram segurança semelhante aos estudos MARINA e ANCHOR. Porém em termos de eficácia se mostrou inferior, possivelmente porque os pacientes requerem doses mais frequentes do que a cada 3 meses. A estratégia de retratamento baseado nas imagens do OCT (PrONTO) se mostrou mais eficaz que a estratégia com intervalo fixo (PIER). Outra estratégia que vem sendo utilizada é o “treat and extend”, que consiste em ampliar o intervalo entre as injeções enquanto não existir líquido na mácula ou em um intervalo fixo máximo de 3 meses<sup>(82,83)</sup>.

Em relação a segurança do uso do ranibizumabe, um estudo de revisão com os dados de 3252 pacientes do ANCHOR, MARINA, PIER e SAILOR, incluindo mais de 28500 injeções intravítreas de ranibizumabe revelou taxa de endoftalmite presumida de 0.05% e de uveíte de 0.03%<sup>(84)</sup>.

Em resumo, o tratamento com injeções mensais de ranibizumabe se mantém como padrão ouro, com nível de evidência I, dando suporte a inibição do VEGF para o tratamento da DMRI exsudativa. Intervalos maiores que 1 mês não obtiveram resultados de AV semelhantes a injeção mensal. Esquemas de retratamento baseado em métodos de imagem se mostraram mais eficazes que o tratamento com intervalos longos pré-estabelecidos. A estratégia “treat and extend” se mostrou como uma alternativa à injeção mensal.

### Ranibizumabe x Bevacizumabe

Os atuais estudos têm mostrado que o ranibizumabe é o tratamento mais eficaz para a DMRI exsudativa com nível de evidência I. Entretanto, vários estudos retrospectivos e prospectivos envolvendo o bevacizumabe mostraram excelentes resultados anatômicos e funcionais. Ambas as drogas são derivadas da mesma classe de anticorpo monoclonal, mas o bevacizumabe apresenta menor custo e alguns estudos mostraram uma meia vida intravítrea mais prolongada.

Um estudo retrospectivo, comparou 324 pacientes tratados com bevacizumabe e 128 tratados com ranibizumabe. Após 12 meses, ambos os grupos apresentaram melhora da AV sem diferença estatisticamente significativa (27.3% x 20.2%, respectivamente). Em relação ao número de injeções, o grupo tratado com bevacizumabe recebeu menos injeções que o grupo do ranibizumabe (4.4 x 6.2, respectivamente)<sup>(85)</sup>.

Estes resultados sugerem que o resultado entre o tratamento com ranibizumabe ou bevacizumabe são semelhantes, sendo necessário estudos clínicos prospectivos e randomizados que confirmem estes achados. Vários estudos encontram-se em andamento na tentativa de comparar os resultados anatômicos e funcionais entre essas diferentes medicações, assim como a relação custo x efetividade de seu tratamento.

### Novos agentes inibidores do VEGF

O VEGF-Trap Eye é uma proteína solúvel que se combina com componentes da matriz extracelular dos receptores 1 e 2 do VEGF<sup>(86)</sup>. Dados experimentais mostraram que o VEGF-Trap penetra em todas as camadas da retina com uma afinidade 200x maior que a do ranibizumabe<sup>(86,87)</sup>. O VEGF-Trap foi avaliado em ensaios clínicos fase 1 e 2, e atualmente encontra-se em fase 3. Os estudos fase 1 e 2 mostraram segurança e uma melhora anatômica e funcional, especialmente nas doses de 0.5 e 2mg<sup>(88,89)</sup>. O estudo VIEW (VEGF-Trap Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD) compara o uso do VEGF-Trap com o regime mensal de 0.5mg de ranibizumabe (NCT00509795).

KH902 (Chengdu Kanghong Biotechnology) é uma outra proteína de fusão que se combina com componentes da matriz extracelular dos receptores 1 e 2 do VEGF<sup>(90)</sup>. KH902 tem maior afinidade pelo VEGF com uma meia vida maior no meio intravítreo<sup>(90,91)</sup>.

Pazopanib (GW786034/GlaxoSmithKline) é um inibidor de receptores tirosina quinase que foi desenvolvido para uso tópico no tratamento de DMRI exsudativa<sup>(92)</sup>.

Esta próxima geração de anti-angiogênicos pode ser mais eficaz, se ligando ao VEGF com maior afinidade, bloqueando o sinal do receptor do VEGF ou atuando em diferentes proteínas que possam estimular a angiogênese. Isto pode se refletir em melhores resultados anatômicos e funcionais ou em um menor número de injeções.

## CONCLUSÃO

Grandes avanços no tratamento da DMRI exsudativa ocorreram nos últimos anos. O desenvolvimento dos agentes antiangiogênicos tem prevenido a perda visual com bons resultados anatômicos e funcionais. Os resultados dos estudos clínicos em andamento poderão elucidar dúvidas sobre os diferentes regimes de tratamento, as doses utilizadas e o custo-efetividade das medicações disponíveis.

## REFERÊNCIAS

- Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol*. 1995;39(5):367-74.
- Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care*. 2003;26(9):2653-64. Review.
- Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(5):726-32.
- Campochiaro PA, Soloway P, Ryan SJ, Miller JW. The pathogenesis of choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Mol Vis*. 1999;5:34. Review.
- Yannuzzi LA, Negrão S, Iida T, Carvalho C, Rodriguez-Coleman H, Slakter J, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina*. 2001;21(5):416-34. Comment in: *Retina*. 2002;22(4):509-11; author reply 512.
- Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*. 1989;246(4935):1306-9.
- Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J, Connolly DT. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science*. 1989;246(4935):1309-12.
- Senger DR, Connolly DT, Van de Water L, Feder J, Dvorak HF. Purification and NH<sub>2</sub>-terminal amino acid sequence of guinea pig tumor-secreted vascular permeability factor. *Cancer Res*. 1990;50(6):1774-8.
- Alon T, Hemo I, Itin A, Pe'er J, Stone J, Keshet E. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med*. 1995;1(10):1024-8.
- Csaky KG, Baffi JZ, Byrnes GA, Wolfe JD, Hilmer SC, Flippin J, Cousins SW. Recruitment of marrow-derived endothelial cells to experimental choroidal neovascularization by local expression of vascular endothelial growth factor. *Exp Eye Res*. 2004;78(6):1107-16.
- Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkvliet S, de Jong PT. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(2):154-62.
- Kvanta A, Alverer PV, Berglin L, Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37(9):1929-34.
- Rakic JM, Lambert V, Devy L, Lutun A, Carmeliet P, Claes C, et al. Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(7):3186-93.
- Wells JA, Murthy R, Chibber R, Nunn A, Molinatti PA, Kohner EM, Gregor ZJ. Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in the vitreous of patients with subretinal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(4):363-6.
- Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK, Yeo KT. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1994;118(4):445-50.
- Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331(22):1480-7. Comment in: *N Engl J Med*. 1994;331(22):1519-20.
- Noma H, Minamoto A, Funatsu H, Tsukamoto H, Nakano K, Yamashita H, Mishima HK. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(3):309-15.
- Jayasena SD. Aptamers: an emerging class of molecules that rival antibodies in diagnostics. *Clin Chem*. 1999;45(9):1628-50.
- shida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Ahmed E, Carrasquillo KG, et al. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(5):2155-62.
- Blaauwgeers HG, Holtkamp GM, Rutten H, Witmer AN, Koolwijk P, Partanen TA, et al. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. *Am J Pathol*. 1999;155(2):421-8.
- Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer*. 2007;96(12):1788-95.
- Nishijima K, Ng YS, Zhong L, Bradley J, Schubert W, Jo N, et al. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *Am J Pathol*. 2007;171(1):53-67. Comment in: *Am J Pathol*. 2007;171(1):14-8.
- Starita C, Patel M, Katz B, Adamis AP. Vascular endothelial growth factor and the potential therapeutic use of pegaptanib (macugen) in diabetic retinopathy. *Dev Ophthalmol*. 2007;39:122-48.
- Verheul HM, Hammers H, van Erp K, Wei Y, Sanni T, Salumbides B, et al. Vascular endothelial growth factor trap blocks tumor growth, metastasis formation, and vascular leakage in an orthotopic murine renal cell cancer model. *Clin Cancer Res*. 2007;13(14):4201-8.
- Gonzales CR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis. *Retina*. 2005;25(7):815-27.
- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2805-16. Comment in: *N Engl J Med*. 2004;351(27):2863-5. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1720-1; author reply 1720-1. *ACP J Club*. 2005;143(1):18.
- VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group, Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, Patel M. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006;113(9):1508.e1-25.
- National Cancer Institute. FDA Approval for Bevacizumab [Internet]. [cited 2010 May 4]. Available in: <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-bevacizumab>.
- Bakri SJ, Kitzmann AS. Retinal pigment epithelial tear after intravitreal ranibizumab. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(3):505-7.
- Miyake T, Sawada O, Kakinoki M, Sawada T, Kawamura H, Ogasawara K, Ohji M. Pharmacokinetics of bevacizumab and its effect on vascular endothelial growth factor after intravitreal injection of bevacizumab in macaque eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(3):1606-8.
- Nomoto H, Shiraga F, Kuno N, Kimura E, Fujii S, Shinomiya K, et al. Pharmacokinetics of bevacizumab after topical, subconjunctival, and intravitreal administration in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(10):4807-13.
- Beer PM, Wong SJ, Hammad AM, Falk NS, O'Malley MR, Khan S. Vitreous levels of unbound bevacizumab and unbound vascular endothelial growth factor in two patients. *Retina*. 2006;26(8):871-6.
- Krohne TU, Eter N, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(4):508-12.
- Zhu Q, Ziemssen F, Henke-Fahle S, Tatar O, Szurman P, Aisenbrey S, Schneiderhan-Marra N, Xu X; Tübingen Bevacizumab Study Group, Grisanti S. Vitreous levels of bevacizumab and vascular endothelial growth factor-A in

- patients with choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 2008;115(10):1750-5, 1755.e1.
35. Geitzenauer W, Michels S, Prager F, Kornek G, Vormittag L, Rosenfeld P, Schmidt-Erfurth U. [Early effects of systemic and intravitreal bevacizumab (avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2006;223(10):822-7. German.
  36. Geitzenauer W, Michels S, Prager F, Rosenfeld PJ, Kornek G, Vormittag L, Schmidt-Erfurth U. Comparison of 2.5 mg/kg and 5 mg/kg systemic bevacizumab in neovascular age-related macular degeneration: twenty-four week results of an uncontrolled, prospective cohort study. *Retina*. 2008;28(10):1375-86.
  37. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*. 2005;112(6):1035-47.
  38. Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Michels S, Marcus EN, Lenchus JD, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*. 2006;113(11):2002.e1-12.
  39. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005;36(4):331-5. Comment in: *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005;36(4):270-1.
  40. Aggio FB, Farah ME, Silva WC, Melo GB. Intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration after multiple treatments. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245(2):215-20.
  41. Chen CY, Wong TY, Heriot WJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration: a short-term study. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(3):510-2.
  42. Cleary CA, Jungkim S, Ravikumar K, Kelliher C, Acheson RW, Hickey-Dwyer M. Intravitreal bevacizumab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration, 6- and 9-month results. *Eye (Lond)*. 2008;22(1):82-6. Comment in: *Eye (Lond)*. 2009;23(9):1755-7.
  43. Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CJ, Wilson DJ, Francis PJ, Stout JT, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2007;27(4):439-44.
  44. Ghazi NG, Knape RM, Kirk TQ, Tiedeman JS, Conway BP. Intravitreal bevacizumab (avastin) treatment of retinal angiomatous proliferation. *Retina*. 2008;28(5):689-95.
  45. Goff MJ, Johnson RN, McDonald HR, Ai E, Jumper JM, Fu A. Intravitreal bevacizumab for previously treated choroidal neovascularization from age-related macular degeneration. *Retina*. 2007;27(4):432-8.
  46. Jonas JB, Libondi T, Ihloff AK, Harder B, Kreissig I, Schlichtenbrede F, et al. Visual acuity change after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration in relation to subfoveal membrane type. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85(5):563-5.
  47. Jonas JB, Neumaier M. Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in exudative age-related macular degeneration and diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmic Res*. 2007;39(3):139-42.
  48. Madhusudhana KC, Hannan SR, Williams CP, Goverdhan SV, Rennie C, Lotery AJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for the treatment of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: results from 118 cases. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(12):1716-7.
  49. Melamud A, Stinnett S, Fekrat S. Treatment of neovascular age-related macular degeneration with intravitreal bevacizumab: efficacy of three consecutive monthly injections. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(1):91-5.
  50. Pedersen R, Soliman W, Lund-Andersen H, Larsen M. Treatment of choroidal neovascularization using intravitreal bevacizumab. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85(5):526-33.
  51. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Dubovy SR, Davis JL, Flynn HW Jr, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26(5):495-511.
  52. Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klanclnik JM Jr, Meyerle CB, Yannuzzi LA, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26(4):383-90.
  53. Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arevalo JF, Berrocal MH, Farah ME, Maia M, Roca JA, Rodriguez FJ; Pan American Collaborative Retina Group (PACORES). Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(1):81-7.
  54. Yoganathan P, Deramo VA, Lai JC, Tibrewala RK, Fastenberg DM. Visual improvement following intravitreal bevacizumab (Avastin) in exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26(9):994-8.
  55. Aisenbrey S, Ziemssen F, Völker M, Gelissen F, Szurman P, Jaissle G, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245(7):941-8.
  56. Algvere PV, Steén B, Seregard S, Kvanta A. A prospective study on intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration of different durations. *Acta Ophthalmol*. 2008;86(5):482-9.
  57. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006;113(3):363-372.e5. Comment in: *Ophthalmology*. 2007;114(2):400; author reply 400-1.
  58. Azad RV, Khan MA, Chanana B, Azad S. Intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration in an Indian population. *Jpn J Ophthalmol*. 2008;52(1):52-6.
  59. Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, Haddad ZA, El Haïbi CP, Nouredin BN. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(1):1-9.
  60. Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal A, Jaafar RF, Saab M, Nouredin BN. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a one-year prospective study. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):249-56. Comment in: *Am J Ophthalmol*. 2008;145(5):937; author reply 938.
  61. Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal AR, Jaafar RF, Saad A, Nouredin BN. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: the second year of a prospective study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(1):59-65.e1. Comment in: *Am J Ophthalmol*. 2009;148(1):1-3.
  62. Costa RA, Jorge R, Calucci D, Cardillo JA, Melo LA Jr, Scott IU. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): results of a phase 1 dose-escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(10):4569-78.
  63. Giansanti F, Virgili G, Bini A, Rapizzi E, Giacomelli G, Donati MC, et al. Intravitreal bevacizumab therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: 6-month results of an open-label uncontrolled clinical study. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17(2):230-7.
  64. Lazic R, Gabric N. Intravitreally administered bevacizumab (Avastin) in minimally classic and occult choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245(1):68-73.
  65. Weigert G, Michels S, Sacu S, Varga A, Prager F, Geitzenauer W, Schmidt-Erfurth U. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy versus photodynamic therapy plus intravitreal triamcinolone for neovascular age-related macular degenera-

- tion: 6-month results of a prospective, randomised, controlled clinical study. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(3):356-60.
66. Lazic R, Gabric N. Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114(6):1179-85.
  67. Carneiro AM, Falcão MS, Brandão EM, Falcão-Reis FM. Intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration with or without prior treatment with photodynamic therapy: one-year results. *Retina*. 2010;30(1):85-92.
  68. Hara R, Kawaji T, Inomata Y, Tahara J, Sagara N, Fukushima M, Tanihara H. Photodynamic therapy alone versus combined with intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration without polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(7):931-6.
  69. Zayit-Soudry S, Alfasi M, Goldstein M, Moisseiev J, Axer-Siegel R, Pollack A, et al. Variability among retina specialists in evaluating fluorescein angiograms of patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2007;27(6):798-803.
  70. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31. Comment in: *N Engl J Med*. 2006;355(14):1409-12. *N Engl J Med*. 2007;356(7):748-9; author reply 749-50. *N Engl J Med*. 2007;356(7):747-8; author reply 749-50. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1493-5.
  71. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-44. Comment in: *N Engl J Med*. 2006;355(14):1409-12. *N Engl J Med*. 2007;356(7):748-9; author reply 749-50. *N Engl J Med*. 2007;356(7):747-8; author reply 749-50. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1493-5.
  72. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116(1):57-65.e5. Comment in: *Ophthalmology*. 2009;116(8):1593.
  73. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, Bhisitkul RB, Shapiro H, Acharya NR; MARINA Study Group. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114(2):246-52.
  74. Bressler NM. Antiangiogenic approaches to age-related macular degeneration today. *Ophthalmology*. 2009;116(10 Suppl):S15-23. Review.
  75. Cacho I, Dickinson CM, Reeves BC, Harper RA. Visual acuity and fixation characteristics in age-related macular degeneration. *Optom Vis Sci*. 2007;84(6):487-95.
  76. Chang TS, Bressler NM, Fine JT, Dolan CM, Ward J, Klesert TR; MARINA Study Group. Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(11):1460-9.
  77. Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, Hudson HL, Holz FG, Shapiro H, et al. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(6):850-7.
  78. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. Feb 2008;145(2):239-248.
  79. Michels M, Francom S, Wilson LJ. Systemic safety and risk factors associated with intravitreal ranibizumab in patients with choroidal neovascularization (CNV) secondary to age-related macular degeneration (AMD). 26th Annual Meeting of the American Society of Retina Specialists. Maui, Hawaii; 2008.
  80. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(1):43-58.e1. Comment in: *Am J Ophthalmol*. 2009;148(1):1-3.
  81. Rothenbuehler SP, Waeber D, Brinkmann CK, Wolf S, Wolf-Schnurrbusch UE. Effects of ranibizumab in patients with subfoveal choroidal neovascularization attributable to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(5):831-7.
  82. Engelbert M, Zweifel SA, Freund KB. "Treat and extend" dosing of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for type 3 neovascularization/retinal angiomatous proliferation. *Retina*. 2009;29(10):1424-31.
  83. Spaide R. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(4):679-80. Comment on: *Am J Ophthalmol*. 2007;143(4):566-83.
  84. Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26(8):859-70. Comment in: *Retina*. 2007;27(8):1154-6; author reply 1156-8.
  85. Fong DS, Custis P, Howes J, Hsu JW. Intravitreal bevacizumab and ranibizumab for age-related macular degeneration a multicenter, retrospective study. *Ophthalmology*. 2010;117(2):298-302.
  86. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(17):11393-8.
  87. Cao J, Song H, Renard RA, et al. Systemic or intravitreal administration of VEGF Trap suppresses vascular leak and leukostasis in the retinas of diabetic rats. ARVO meeting abstracts May 1, 2006; 47: 1626.
  88. Nguyen QD, Shah SM, Browning DJ, Hudson H, Sonkin P, Hariprasad SM, et al. A phase I study of intravitreal vascular endothelial growth factor trap-eye in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116(11):2141-8. e1.
  89. Benz MS, Nguyen QD, Chu K, Cahn A, Grimes I, Ingerman A, Cedarbaum. CLEAR-IT-2: Interim results of the Phase II, randomized, controlled dose-and interval-ranging study of repeated intravitreal VEGF trap administration in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:E-Abstract 4549.
  90. Zhang M, Zhang J, Yan M, Li H, Yang C, Yu D. Recombinant anti-vascular endothelial growth factor fusion protein efficiently suppresses choroidal neovascularization in monkeys. *Mol Vis*. 2008;14:37-49.
  91. Zhang M, Yu D, Yang C, Xia Q, Li W, Liu B, Li H. The pharmacology study of a new recombinant human VEGF receptor-fc fusion protein on experimental choroidal neovascularization. *Pharm Res*. 2009;26(1):204-10.
  92. Kumar R, Knick VB, Rudolph SK, Johnson JH, Crosby RM, Crouthamel MC, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation from mouse to human with pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor with potent antitumor and antiangiogenic activity. *Mol Cancer Ther*. 2007;6(7):2012-21.

#### Endereço para correspondência:

Carlos Alexandre de Amorim Garcia Filho  
4747 Collins Avenue, Unit 1105  
Miami Beach, FL, USA, 33140  
E-mail: caagf@yahoo.com.br