

Perfil de pacientes em terapia intravítrea com antiangiogênicos no instituto de olhos ciências médicas

Profile of patients in intravitreal therapy with antiangiogenics at the Medical Sciences Institute of Eyes

Leonardo Santos Resende^{1*}, Isabella Cristina Tristão Pinto¹, Larissa Lima Magalhães¹, Maria Isabel Passos Simões Dias Sampaio Tom Back², Virginia de Souza Leolino Mares², Roberto Ferreira de Almeida Araújo¹, Bruna Stefane Silva Cotta¹, Frederico Braga Pereira².

RESUMO

INTRODUÇÃO: A terapia intravítrea com antiangiogênicos é uma grande revolução na abordagem das vasculopatias retinianas. Seus benefícios incluem: ganhos na acuidade visual, diminuição do risco de perda de visão futura e ausência de danos consideráveis à retina. Este trabalho avaliou pacientes submetidos à terapia intravítrea com antiangiogênicos no Instituto de Olhos Ciências Médicas. **OBJETIVOS:** Construir o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes, especificar a conduta terapêutica, a evolução e as eventuais complicações ao longo do tratamento. **MÉTODOS:** Trata-se de estudo descritivo que coletou e analisou dados clínicos contidos em prontuário médico, avaliando todo o histórico de aplicações intravítreas dos pacientes acompanhados de 6 de abril (2017) até 28 de fevereiro (2018). **RESULTADOS:** A amostra foi constituída por 56 pacientes (84 olhos), com média de idade de $66,23 \pm 9,88$ anos. A maioria do sexo feminino (53,6%) e procedente de Belo Horizonte (69,6%). A hipertensão foi relatada por 85,7% e a diabetes mellitus por 76,8%. Ocorreram 261 aplicações (média de $3,08 \pm 1,55$ por olho). O fármaco mais utilizado foi o bevacizumabe (84,3%). As principais indicações: retinopatia diabética não proliferativa com edema macular (57,1%), degeneração macular relacionada à idade exsudativa (17,9%) e retinopatia diabética proliferativa (9,5%). Efeitos adversos ocorreram em 3,5% das aplicações, sem relato de efeitos graves. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a acuidade visual inicial e final dos pacientes. **CONCLUSÕES:** Foram aplicadas menos injeções ao longo do tempo do que em estudos controlados. Os resultados visuais obtidos na prática clínica foram inferiores aos encontrados em estudos clínicos controlados.

Palavras-chave: Retina; Drogas Antiangiogênicas; Injeção Intravítrea; Edema Macular; Neovascularização Retiniana.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Intravitreal therapy with antiangiogenics is a major revolution in the treatment of retinal vasculopathies. Its benefits include: gains in visual acuity, decreased risk of loss of vision in the future and no significant damage to the retina. This study evaluated patients submitted to intravitreal therapy with antiangiogenics at the Medical Sciences Institute of Eyes. **OBJECTIVES:** Construct the epidemiological and clinical profile of the patients; specify the therapeutic decision, the evolution and the possible complications throughout the treatment. **METHODS:** Descriptive study that collected and analyzed clinical data contained in medical records, evaluating the entire history of intravitreal applications of patients followed from April 6 (2017) until February 28 (2018). **RESULTS:** The sample consisted of 56 patients (84 eyes), with a mean age of 66.23 ± 9.88 years. The majority were females (53.6%) and were from Belo Horizonte (69.6%). Hypertension was reported by 85.7% and diabetes mellitus by 76.8%. There were 261 applications (mean of 3.08 ± 1.55 per eye). The most used drug was bevacizumab (84.3%). The main indications were: non-proliferative diabetic retinopathy with macular edema (57.1%), exudative age-related macular degeneration (17.9%) and proliferative diabetic retinopathy (9.5%). Adverse events occurred in 3.5% of the applications, without reports of serious effects. There was no statistically significant difference between the initial and the final visual acuity of the patients. **CONCLUSIONS:** Fewer injections were applied over the time than in controlled studies. The visual results obtained in clinical practice were lower than those found in controlled clinical studies.

Keywords: Retina; Angiogenesis Inhibitors; Intravitreal Injections; Macular Edema; Retinal Neovascularization.

¹ Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.

² Departamento de Retina, Instituto de Olhos Ciências Médicas.

* **Autor correspondente:** Instituto de Olhos Ciências Médicas (Fundação Educacional Lucas Machado). Rua Curitiba, 1544 - Belo Horizonte - MG.

E-mail: leonardosantosresende@gmail.com

INTRODUÇÃO E LITERATURA

A utilização de antiangiogênicos no tratamento de vasculopatias retinianas é uma das maiores revoluções da medicina moderna.^{1,2,3} Essa abordagem terapêutica gerou um grande avanço no tratamento de doenças que possuem relevância mundial, como a degeneração macular relacionada à idade (DMRI), a oclusão venosa da retina (OVR), o glaucoma neovascular e a retinopatia diabética (RD).^{2,3,4}

A DMRI é uma das maiores causas de baixa visão na atualidade e a maior causa de cegueira em indivíduos acima de 50 anos de idade em países desenvolvidos.^{3,5,6} Essa entidade nosológica tem a sua importância ressaltada devido ao envelhecimento populacional mundial e devido ao impacto na qualidade de vida do paciente.^{5,6} Antes da utilização dos antiangiogênicos na prática clínica oftalmológica, o tratamento dessa doença consistia em acompanhamento ambulatorial, com altos índices de perda de visão central, sem muitas opções terapêuticas.^{3,5,7,8} A introdução da terapia antiangiogênica intravítrea foi um marco, melhorando consideravelmente o prognóstico da DMRI a longo prazo.³

A RD é um problema de saúde pública mundial, atingindo mais de 360 milhões de pessoas.^{1,9,10} Estima-se que um terço desses indivíduos apresentam sinais de retinopatia, portanto cerca de 150 milhões de pessoas no mundo.^{1,9,10} Além de prevalente, a RD é a maior causa de cegueira adquirida em indivíduos em idade produtiva.¹¹ O edema macular diabético (EMD), manifestação da RD que prejudica a visão central, afeta aproximadamente 750.000 pessoas nos Estados Unidos, sendo uma das principais causas de perda da visão nesses pacientes.¹²

Os resultados expressivos da terapia antiangiogênica são explicados por sua atuação no processo de neoformação dos vasos sanguíneos que ocorre em muitas doenças retinianas e possui relação direta com a atuação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). O VEGF é um importante mediador da angiogênese e atua aumentando a permeabilidade vascular.^{9,12} Os antiangiogênicos atuam diretamente na relação entre o VEGF e os seus receptores; dessa forma, têm ação mais específica na angiogênese patológica e no extravasamento vascular.^{9,13}

A terapia antiangiogênica é geralmente realizada, seguindo protocolos descritos na literatura, por meio de aplicações intravítreas: mensais fixas; mensais enquanto evidência de atividade exsudativa (protocolo “pro re nata”, utilizado nos estudos ANCHOR e MARINA); mensais até que os sinais de exsudação desapareçam, com posterior aumento gradual no intervalo das aplicações (protocolo “treat-and-extend”, utilizado no estudo LUCAS).^{5,8} Os principais medicamentos para uso atualmente são: ranibizumabe (Lucentis®), bevacizumabe (Avastin®), e aflibercepte (Eylea®).¹⁴ Os três fármacos apresentam resultados similares, tanto na melhora da acuidade visual quanto na incidência de eventos adversos.^{12,15}

O bevacizumabe, indicado para tratar câncer de colo de útero, é utilizado intravítreo de maneira off-label e apresenta custo significativamente menor que os outros dois fármacos.^{12,15,16,17}

Eventos adversos relacionados às injeções intravítreas de antiangiogênicos podem ocorrer. Dentre os eventos adversos, estão: descolamento ou ruptura da retina, hemorragia subconjuntival, aumento da pressão intraocular, hemorragia vítrea, catarata, inflamação ocular (presença de células inflamatórias na câmara anterior, irite, episclerite, irite, presença de células vítreas), aparecimento de fibrose e de lesões na mácula e endoftalmite.¹² Estudos indicam um percentual de eventos adversos entre 2,2% a 5,8%.^{12,13,18,19,20} Entretanto, a literatura sugere não haver aumento no risco de eventos adversos sistêmicos e na taxa de mortalidade dos pacientes submetidos a esse tratamento.^{4,21}

Apesar da alta taxa de sucesso do tratamento antiangiogênico na oftalmologia, como pode ser observado nos estudos VISTA e VIVID – ganho de 15 letras ou mais em 38,3% (VISTA) e em 38,2% (VIVID) dos pacientes tratados com antiangiogênicos contra 13,0% (VISTA) e 12,1% (VIVID) nos pacientes tratados com laser –, alguns casos não apresentam boa resposta após as aplicações.^{2,7,22} No paciente pouco responsivo, deve ser considerado a descontinuidade da terapia devido ao alto custo e aos riscos inerentes ao procedimento.^{7,22} Outros aspectos a serem considerados na terapia intravítrea antiangiogênica são: durante o tratamento, muitos pacientes não respondem à aplicação dessas substâncias; esses procedimentos são relativamente invasivos e caros e podem ser necessárias reaplicações depois de um tempo determinado de acordo com o protocolo a ser seguido.^{14,16}

Este trabalho avaliou o perfil clínico e epidemiológico e a evolução dos pacientes submetidos à terapia intravítrea com antiangiogênicos no Instituto de Olhos Ciências Médicas (IOCM). No IOCM, os pacientes submetidos à terapia antiangiogênica recebem uma aplicação intravítrea mensal por três meses; com exceção dos acometidos por OVR, os quais são selecionados para receber uma aplicação mensal por seis meses. Após essas aplicações, os pacientes são avaliados por meio de: tomografia de coerência óptica (OCT), retinografia, angiofluoresceinografia e acuidade visual. Continua-se o tratamento mensal somente enquanto houver atividade exsudativa (esquema de tratamento se necessário), sendo reavaliado a cada mês subsequente.

MATERIAL OU CASUÍSTICA

Os participantes do estudo são pacientes em tratamento com aplicações intravítreas de antiangiogênicos no IOCM. Foi utilizada a amostragem por conveniência e os critérios de inclusão deste estudo foram: pacientes maiores de 18 anos em terapia intravítrea com antiangiogênicos no serviço de retina do IOCM, que concordaram em participar do estudo – no período de 6 de abril de 2017 até 28 de fevereiro de 2018.

Os critérios de exclusão foram: prontuário indisponível ou incompleto, pacientes menores de 18 anos.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo transversal, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 64691016.5.00000.5134).

Foram estudados os prontuários de 56 pacientes (84 olhos). A coleta dos dados foi realizada em formulário criado e padronizado pelos pesquisadores. Os prontuários foram acessados por meio do Sistema Informatizado do IOCM e foi realizada uma entrevista com os participantes, após assinatura do Termo de Compromisso Livre e Esclarecido (TCLE).

O dados foram organizados em tabela, utilizando o programa Microsoft Excel. As variáveis categóricas (qualitativas) foram apresentadas como frequências absolutas e relativas. As variáveis numéricas (quantitativas) foram apresentadas por média \pm desvio-padrão (DP), no caso de terem distribuição normal, ou mediana \pm distância interquartilica (DI), caso contrário. A normalidade das variáveis foi avaliada via teste de Shapiro-Wilk. A comparação da acuidade visual na avaliação inicial e final foi realizada via teste de Wilcoxon para amostras pareadas. A análise foi desenvolvida no programa R versão 3.3.2, ao nível de 5% de significância.

RESULTADOS

A amostra de 56 pacientes foi constituída por: 69,6% indivíduos procedentes de Belo Horizonte e 30,4% indivíduos procedentes do interior de Minas Gerais. Quanto ao sexo, 53,6% dos participantes eram do sexo feminino e 46,4% do sexo masculino. Em relação às comorbidades, houve relato de hipertensão arterial em 85,7% e de diabetes mellitus em 76,8%. A idade média dos avaliados foi de $66,23 \pm 9,88$ anos.

Foi observado que mais da metade dos olhos avaliados foram tratados previamente com fotocoagulação a laser (FL) e cerca de um quinto já havia sido tratado com injeções intravítreas de antiangiogênicos em outro serviço (Tabela 1).

TABELA 1. Histórico de tratamento dos pacientes avaliados

Variáveis	N (%)
FL prévia (N = 81) ^A	58 (71,6%)
Antiangiogênico prévio (N = 83) ^{A, B}	15 (18,1%)

^AN obtido de prontuários que continham essas informações.

^BRealizado em outros serviços de retina. Legenda: FL, fotocoagulação a laser.

A principal indicação de tratamento foi a RD não proliferativa (RDNP) com edema macular (EM), seguido por DMRI exsudativa, RD proliferativa (RDP) e OVR (Tabela 2). O EM esteve presente em todos os casos de RDNP e de OVR tratados com antiangiogênicos.

TABELA 2. Motivo do tratamento com injeções intravítreas de antiangiogênicos

RDNP com EM	48 (57,1%)
DMRI exsudativa	15 (17,9%)
RDP	8 (9,5%)
OVR com EM	6 (7,1%)
Estrias angioides com membrana neovascular subretiniana e EM	5 (6,0%)
EM de origem desconhecida	1 (1,2%)
Membrana neovascular subretiniana EM	1 (1,2%)

Legenda: EM, edema macular; RDP, retinopatia diabética proliferativa; DMRI, degeneração macular relacionada à idade; OVR, oclusão venosa da retina; RDP, retinopatia diabética; RDNP, retinopatia diabética não proliferativa.

Foram computadas 261 aplicações de injeções intravítreas – média de $3,08 \pm 1,55$ aplicações por olho e mediana de 3 aplicações por olho (mínimo: 1; máximo: 9) (Tabela 3). O fármaco mais utilizado nas aplicações foi o bevacizumabe (Tabela 4). O Ozurdex, implante de dexametasona de liberação lenta, também foi computado nas aplicações intravítreas realizadas no serviço, mas não é uma droga antiangiogênica (Tabela 4).

TABELA 3. Número de aplicações intravítreas, por olho avaliado

Uma	12 (14,3%)
Duas	14 (16,7%)
Três	37 (44%)
Quatro até nove	21 (25%)
Total	84 (100%)

TABELA 4. Fármacos utilizados nas aplicações intravítreas, por olho avaliado.

Aplicação	ranibizumabe	bevacizumabe	afibercepte	Ozurdex ^A
Primeira (n=84)	2 (2,4%)	82 (97,6%)	-	-
Segunda (n=72)	6 (8,3%)	65 (90,3%)	-	1 (1,4%)
Terceira (n=58)	12 (20,7%)	45 (77,6%)	1 (1,7%)	-
Quarta (n=21)	8 (38,1%)	12 (57,1%)	-	1 (4,8%)
Quinta (n=13)	6 (46,2%)	7 (53,8%)	-	-
Sexta (n=10)	4 (40%)	6 (60%)	-	-
Sétima (n=1)	-	1 (100%)	-	-
Oitava (n=1)	-	1 (100%)	-	-
Nona (n=1)	-	1 (100%)	-	-
Total (n=261)	38 (14,6%)	220 (84,3%)	1 (0,3%)	2 (0,6%)

^A: O Ozurdex não é uma droga antiangiogênica

A acuidade visual dos pacientes foi convertida para LogMAR, tanto na avaliação inicial quanto na avaliação final (Tabela 5).

Efeitos adversos foram observados em 9 (3,5%) aplicações. Estes foram divididos em: aumento da pressão intraocular (4 ocorrências) e hemorragia subconjuntival (5 ocorrências). Não ocorreram eventos adversos graves.

DISCUSSÃO

A idade média da população avaliada foi de 66,23 ± 9,88, resultado similar ao de outros trabalhos nacionais e internacionais.^{12,23} Barros et al. – em 2015 – realizou um estudo retrospectivo seccional avaliando aplicações intravítreas com ranibizumabe, em 180 pacientes, em um serviço especializado no Rio de Janeiro e encontrou a idade média da população de 65,38 ± 10,82 anos.²³ Podemos correlacionar a idade média encontrada a comorbidades como hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus, encontradas em mais de três quartos dos pacientes avaliados, visto que essas doenças tem o envelhecimento como um de seus fatores de risco e a faixa etária encontrada neste estudo inclui principalmente pessoas idosas.¹⁰

Mais da metade dos olhos avaliados havia recebido FL. No tratamento da RDP e da RDNP com EM, presentes em 56 (66,6%) olhos avaliados, é comum o uso combinado de ciclos de antiangiogênicos, associados à FL. Estudos realizados com o ranibizumabe, no tratamento de RD com EM, mostraram que o fármaco é mais efetivo quando em monoterapia ou em combinação com a FL, em comparação com a FL isolada.² Em pacientes que receberam combinação de ranibizumabe e FL, o melhor desfecho visual a longo prazo foi alcançado com o início das injeções, seguido por laser diferido seis meses depois.¹

A maioria dos olhos tratados (84,5%) teve como indicação de tratamento a RD ou a DMRI exsudativa. A terapia antiangiogênica é o tratamento de escolha para a DMRI exsudativa e para o EMD.^{1,13,20,21,24} Na RDP, o tratamento considerado o padrão-ouro ainda é a FL.²⁵ Porém, o uso da terapia antiangiogênica, em casos complicados com EM vem revelando maior eficácia e menores efeitos adversos em comparação à monoterapia com FL.^{9,14,20,26} Além disso, os antiangiogênicos são eficazes no tratamento de outras doenças oculares, como a OVR.^{9,27}

A OVR é uma desordem vascular que leva ao bloqueio da circulação sanguínea retiniana e acomete principalmente indivíduos entre 50 a 70 anos, sendo considerada a terceira maior causa de retinopatia vascular;

TABELA 5. Acuidade visual dos pacientes avaliados (LogMAR)

Variável	Avaliação inicial ^A	Avaliação final ^B	P-valor
Acuidade visual ^C	0,7 ± 0,46	0,6 ± 0,6	0,068
< 1,0	35 (45,4%)	40 (60,6%)	
1,0-1,3	27 (35,1%)	17 (25,8%)	
> 1,3 (CD ou pior)	15 (19,5%)	9 (13,6%)	

^AN: 77 olhos. ^BN: 66 olhos. ^CAcuidade visual dos pacientes que tiveram resultados diferentes de CD (mediana ± DI).
Legenda: CD, visão de conta-dedos. O p-valor refere-se ao teste de Wilcoxon para amostras pareadas.

o que é condizente com o fato de ter sido a quarta maior causa de aplicação intravítrea de antiangiogênicos e com a faixa etária encontrada no presente estudo.²⁷ Em indivíduos que cursam com OVR, são encontrados níveis intraoculares de VEGF significativamente elevados.²⁷ Dessa forma, a administração de antiangiogênicos constitui uma excelente alternativa para impedir a progressão da doença e obter benefício terapêutico.²⁷

Em relação ao número de aplicações, observou-se uma média de aproximadamente 3 injeções por olho. Percebe-se que a média de injeções encontrada na prática é bem menor do que a aplicada em estudos clínicos controlados.²⁸ No IOCM, os pacientes submetidos à terapia antiangiogênica recebem inicialmente três aplicações intravítreas - uma a cada mês - durante três meses. Após esse tratamento inicial, os pacientes são avaliados por meio de OCT, retinografia, angiоfluoresceinografia e acuidade visual. Com base nos resultados, determina-se se a doença está controlada e o tratamento pode ser encerrado ou se novas aplicações serão necessárias.

Caso seja recomendado administrar mais injeções, o paciente recebe uma aplicação mensal e é reavaliado para determinar se o tratamento deve parar (doença controlada) ou não. Muitas vezes, os pacientes recebem as primeiras três injeções, mas têm o tratamento retardado por limitações operacionais que podem incluir: o tempo para a obtenção de exames complementares necessários para a tomada de decisão clínica, o tempo para aquisição dos fármacos e a disponibilidade de vaga para o agendamento de novas consultas, dificuldade para o transporte ao IOCM (alguns pacientes não moram em Belo Horizonte).

O fármaco mais utilizado no IOCM é o bevacizumabe. Uma das suas vantagens é o custo-benefício em relação às outras drogas.¹⁷ Segundo dados do *Medicare*, o custo aproximado para uma injeção é de 1.950 dólares para o aflibercepte (2,0 mg), de 1.200 dólares para o ranibizumabe (0,3 mg) e de 50 dólares para o bevacizumabe (considerando que 10 mg são usados para reembalar uma dose de 1,25 mg).¹² Avaliando-se menor custo e os resultados similares apresentados pelas três drogas, é possível compreender a razão para a maior utilização do bevacizumabe.¹⁷

O percentual de uso de bevacizumabe no IOCM foi de 84,3%. Foram encontradas três pesquisas que analisaram todas as aplicações de antiangiogênicos realizadas em um serviço durante um período de tempo em clínicas nos Estados Unidos.¹⁹ Nesses trabalhos, o antiangiogênico mais utilizado também foi o bevacizumabe.¹⁹ Os percentuais relatados nesses três estudos internacionais foram: 90%, 56% e 56%.¹⁹ Logo, nota-se que o percentual de uso do medicamento de menor custo está dentro da faixa de variação dos percentuais relatados em clínicas estadunidenses.¹⁹

Neste estudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre a acuidade visual final e a acuidade visual inicial dos pacientes. Isso também foi relatado em um estudo que comparou os resultados na prática clínica com os resultados obtidos em estudos clínicos controlados.²⁸ Sabe-se também que existem pacientes que não respondem às aplicações isoladas de antiangiogênicos, podendo ser necessárias, muitas vezes, a FL associada.^{14,16} Além disso, algumas limitações encontradas na prática in vivo podem explicar as diferenças dos desfechos, em comparação com os ensaios clínicos, como as variações em: tempo de doença de base, controle clínico da doença de base, acuidade visual no início do tratamento.²⁸

A taxa de eventos adversos ocorridos no IOCM no período avaliado (3,5%) está de acordo com vários estudos, que encontraram percentual de eventos adversos, considerando tanto eventos leves quanto graves, entre 2,2% a 5,8%.^{12,13,18} Além disso, os eventos adversos mais frequentes no presente estudo (hemorragia subconjuntival e aumento da pressão intraocular) também foram os de maior ocorrência em estudos nacionais e internacionais.^{12,13,18,19,20} A taxa de eventos adversos graves observada em estudos variou entre 0,01% e 0,03%, o que condiz, considerando o número amostral (261 aplicações), com a não ocorrência de nenhum desses eventos neste estudo.^{12,13,18,19,20} Isso também foi observado em um estudo brasileiro que coletou os dados fornecidos por 38% dos oftalmologistas associados à Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo, no qual 65% dos oftalmologistas retinólogos relataram nunca terem observado uma complicação grave decorrente da aplicação do antiangiogênico.²⁰

CONCLUSÕES

Este trabalho avaliou o perfil clínico e epidemiológico e a evolução dos pacientes submetidos à terapia intravítrea com antiangiogênicos no IOCM. Destaca que foram aplicadas menos injeções ao longo do tempo do que em estudos controlados. Também observa-se que, apesar da relevância da terapia intravítrea antiangiogênica, os resultados visuais obtidos na prática clínica podem ser inferiores aos resultados visuais encontrados em estudos clínicos controlados. Além disso, o serviço não apresentava dados indicando o perfil dos pacientes submetidos ao tratamento, logo o presente estudo pode ser útil para a avaliação da demanda e para aprimorar as indicações da terapia.

REFERÊNCIAS

1. Cheung N, Wong IY, Wong TY. Ocular anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: overview of clinical efficacy and evolving applications. *Diabetes Care*. 2014 Abr; 37 (4):900-5.
2. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*. 2015 Out; 122 (10):2044-52.
3. Schmid MK, Thiel MA, Bachmann LM, Schlingemann RO. A decade of anti-VEGF drugs in ophthalmology - successes and challenges. *Journal Of Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2015 Nov; 6 (6).
4. Thulliez M, Angoulvant D, Pisella PJ, Bejan-Angoulvant T. Overview of systematic reviews and meta-analyses on systemic adverse events associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor medication use. *JAMA Ophthalmology*. 2018 Mai; 136 (5):557-66.
5. Wykoff CC, Croft DE, Brown DM, Wang R, Payne JF, Clark L, et al. Prospective trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration: TREX-AMD 1-Year results. *Ophthalmology*. 2015 Dez; 122 (12):2514-22.
6. Pennington KL, DeAngelis MM. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye and Vision*. 2016 Dez; 3(34).
7. Blinder KJ, Dugel PU, Chen S, Jumper JM, Walt JG, Hollander DA, et al. Anti-VEGF treatment of diabetic macular edema in clinical practice: effectiveness and patterns of use (ECHO Study Report 1). *Clinical Ophthalmology*. 2017 Fev; 11:393-401.
8. 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 Jul; 148 (1):43-58.
9. Gupta N, Mansoor S, Sharma A, Sapkal A, Sheth J, Falatoonzadeh P, et al. Diabetic retinopathy and VEGF. *The Open Ophthalmology Journal*. 2013 Fev; 7:4-10.
10. Elman MJ, Qin H, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Ferris FL 3rd, et al.; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2012 Nov; 119(11):2312-8.
11. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Michels S, Midena E, Kitchens JW, Prenner JL, et al. The role of anti-VEGF therapy in the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina*. 2016 Jun; 47 (6 Suppl):S4-S14.
12. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015 Mar; 372 (13):1193-1203.
13. Tah V, Orlans HO, Hyer J, Casswell E, Din N, Sri Shanmuganathan V, et al. Anti-VEGF therapy and the retina: an update. *Journal Of Ophthalmology*. 2015 Ago; 2015: 627674.
14. Bolinger MT, Antonetti DA. Moving Past anti-VEGF: novel therapies for treating diabetic retinopathy. *International Journal Of Molecular Sciences*. 2016 Set; 17 (9):1498-1521.
15. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2016 Jun; 123(6):1351-9.
16. Stewart, MW. Treatment of diabetic retinopathy: recent advances and unresolved challenges. *World Journal Of Diabetes*. 2016 Ago; 7(16):333-41.
17. Ross EL, Hutton DW, Stein JD, Bressler NM, Jampol LM, Glassman AR; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Cost-effectiveness of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for diabetic macular edema treatment: analysis from the diabetic retinopathy clinical research network comparative effectiveness trial. *JAMA Ophthalmology*. 2016 Ago; 134(8):888-96.
18. Falavarjani KG, Nguyen QD. Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literature. *Eye*. 2013 Jul; 27(7):787-94.
19. Emerson G. American Society of Retina Specialists' Comments FDA Drug Compounding Listening Session. Apresentado em: American Society of Retina Specialists Annual Meeting; 2015; Chicago.
20. Shiroma HF, Farah ME, Takahashi WY, Gomes AMV, Goldbaum M, Rodrigues EB. Survey: technique of performing intravitreal injection among members of the Brazilian Retina and Vitreous Society (SBRV). *Arq. bras. oftalmol*. 2015 Fev; 78(1):32-5.
21. Singer MA, Kermany DS, Waters J, Jansen ME, Tyler L. Diabetic macular edema: it is more than just VEGF. *F1000research*. 2016 Mai; 5:1019-22.

22. Mira F, Paulo M, Henriques F, Figueira J. Switch to aflibercept in diabetic macular edema patients unresponsive to previous anti-VEGF therapy. *Journal of ophthalmology*. 2017 Mar; 2017: 5632634.
23. Barros GSS, Marcos AAA, Moraes GN, Leite EHM, Junior ASC. Perfil epidemiológico das aplicações intravítreas de Ranibizumab. *Rev Bras Oftalmol*. 2018; 77(3):128-32.
24. Yee KH, Sanjay S. Anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular oedema: is it effective? *European Medical Journal. Diabetes*. 2017; 5(1): 118-25.
25. Lu L, Jiang Y, Jaganathan R, Hao Y. Current advances in pharmacotherapy and technology for diabetic retinopathy: a systematic review. *Journal of Ophthalmology*. 2018 Jan; 2018: 1694187.
26. Régnier S, Malcolm W, Allen F, Wright J, Bezlyak V. Efficacy of anti-VEGF and laser photocoagulation in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: a systematic review and network meta-analysis. *Public Library of Science (PLoS)*. 2014 Jul; 9(7): e102309
27. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusion: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology* 2012 Abr; 119(4):802-9.
28. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Cortez R, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2015 Fev; 99(2):220-6.