

Ana Sofia Martins Penedones

Monitorização da Segurança dos Medicamentos Biológicos Oftálmicos

Dissertação apresentada na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para a obtenção do grau de Mestre em Biotecnologia Farmacêutica sob a orientação científica do Professor Doutor Francisco Batel Marques

Setembro de 2013



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Agradecimentos

Várias pessoas contribuíram para a concretização deste projeto. A todos, o meu sincero agradecimento:

Ao meu orientador, Professor Doutor Francisco Batel Marques, pela oportunidade em integrar o seu grupo de trabalho. Pelo desafio proposto, pelos bons ensinamentos e orientação científica. Por todos os conselhos e paciência demonstrados.

Ao Dr. Carlos Alves e Dr. Diogo Mendes, colaboradores no *Centre for Health Technology Assessment and Drug Research (CHAD)* e na Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC), na AIBILI, pela disponibilidade e paciência no esclarecimento de qualquer dúvida, pelos seus ensinamentos e boa disposição.

À Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem (AIBILI), instituição que me acolheu neste último ano, pela forma como fui recebida e a todos os seus colaboradores pela simpatia e disponibilidade demonstradas.

A todos os meus amigos e colegas que me acompanham desde o início desta fase académica. Por todas as trocas de ideias, momentos de discussão e desabafos. Por toda a motivação, pela interajuda, amizade e companheirismo. Por todos os cafés de final do dia!

Aos meus colegas de casa, por todos os serões dispensados a discutir este projeto, por todos os conselhos e palavras de alento. Por todas as vivências partilhadas, amizade e cumplicidade vividas.

Às minhas amigas de sempre, que apesar da sua ausência, se mantiveram presentes com as suas palavras de motivação e incentivo.

À minha família, em especial aos meus pais e irmã, pelos esforços e dedicação, por acreditarem em mim e incentivarem as minhas escolhas.

Obrigada a todos!

Resumo

Introdução

Os medicamentos biológicos têm características distintas dos restantes medicamentos que tornam o seu perfil de segurança único, requerendo diferentes necessidades de monitorização. Recentemente, três medicamentos biológicos foram aprovados na área da oftalmologia.

Objetivo

O objetivo deste estudo é monitorizar a segurança dos medicamentos biológicos oftálmicos através da identificação e caracterização dos medicamentos biológicos; caracterização do alvo terapêutico e indicações terapêuticas para as quais estão indicados; identificação da iatrogenia medicamentosa associada; e identificação dos indicadores de segurança que permitam monitorizar a segurança do tratamento na prática clínica.

Métodos

A identificação dos medicamentos biológicos foi feita a partir da base de dados Infomed. A caracterização dos medicamentos e das respetivas indicações terapêuticas foi baseada no respetivo resumo das características do medicamento (RCM). O estudo da iatrogenia medicamentosa foi dividido em dois períodos: pré e pós-comercialização. No período pré-comercialização foram revistos os ensaios clínicos aleatorizados e controlados (RCT) de fase III. No período pós-comercialização foram revistos os RCT e os casos de reações adversas descritos na literatura e analisaram-se as notificações espontâneas suspeitas europeias desde a data de aprovação de cada medicamento até 31 de maio de 2013.

Resultados

Identificaram-se três medicamentos biológicos indicados em oftalmologia: pegaptanib, ranibizumab e VEGF Trap-eye. Estes são inibidores do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e estão indicados no tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular, edema macular diabético (EDM) e edema macular secundário de oclusão do ramo da veia central da retina (ORVCR) e oclusão da veia central da retina (OVCR).

A percentagem de doentes que sofreu um evento adverso foi elevada. Porém, a proporção de eventos adversos graves foi baixa. Os eventos adversos oculares foram os mais frequentes, sendo os mais significativos flocos vítreos, hemorragia ocular, pressão intraocular (PIO) aumentada, dor ocular e opacidade do vítreo. Eventos adversos como endoftalmite foram associados ao procedimento de injeção. Não foram identificados eventos adversos sistémicos significativos. Os eventos adversos tromboembólicos e os relacionados com a

inibição sistêmica do VEGF (hipertensão e hemorragia não-ocular) foram numericamente superiores nos grupos de doentes tratados com os medicamentos em estudo, contudo não foram significativos.

O estudo dos dados pós-comercialização confirmou a incidência de eventos como PIO aumentada, dor ocular, hemorragia ocular e endoftalmite; e identificou novos riscos como rasgaduras do epitélio pigmentado da retina (EPR) e reações de hipersensibilidade.

Parece existir uma relação entre a incidência de alguns efeitos adversos com fatores intrínsecos ao doente.

Não existem dados que avaliem a incidência de eventos adversos tromboembólicos e os relacionados com a inibição sistêmica do VEGF na prática clínica, nem o impacto desta terapêutica em longo tempo de latência.

Não foram identificadas orientações sobre monitorização da segurança do tratamento com estes medicamentos.

Conclusões

Existem efeitos adversos associados ao tratamento com os medicamentos biológicos oftálmicos que devem ser monitorizados na prática clínica. Devido à falta de orientações na prática clínica que permitam monitorizar estes, deve ser elaborado um plano de monitorização da segurança durante o tratamento.

Palavras-Chave

medicamento biológico; oftalmologia; segurança; iatrogenia; monitorização.

Abstract

Introduction

Biologics have different characteristics compared with other medicines that contribute to a unique safety profile, requiring a different approach in their management. Recently, three biologics were approved for treatment of ophthalmic diseases.

Aim

The aim of this study is to monitor the safety of ophthalmic biologics through the identification and characterization of them; characterization of therapeutic target and their therapeutic indications; identification of iatrogenic drug; and identification of safety parameters to clinical monitoring.

Methods

Biologics were identified through Infomed database. The biologics and their therapeutic indications characterization were based on their respective summary of product characteristics (SPC). The study of iatrogenic drug was divided into two periods: pre- and post-marketing. Randomized and controlled trials (RCT) of phase III were reviewed to study pre-marketing safety of biologics. To study post-marketing safety, all RCT and case reports available were also reviewed and, additionally, all European spontaneous reports available since biologics approval date to 31 may 2013 were analysed.

Results

Three biologics were identified for treatment of ophthalmic diseases: pegaptanib, ranibizumab and VEGF Trap-eye.

All of biologics are inhibitors of vascular endothelial growth factor (VEGF) and are approved for treatment of age-related macular degeneration (AMD), diabetic macular edema (DME) and macular edema secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO) and central retinal vein occlusion (CRVO).

The percentage of patients who suffer an adverse event was high. However, the proportion of these which was considered serious was low. Ocular adverse events were most frequent than systemic adverse events, being the most significant vitreous floaters, ocular hemorrhage, increased intraocular pressure (IOP), ocular pain and vitreous opacity. Some adverse events such as endophthalmitis were related to injection procedure. None of the systemic adverse events were significant. Thromboembolic adverse events and those related with systemic inhibition of VEGF (such as hypertension and non-ocular hemorrhage) were numerically superior on the biologic treatment group, though they are not significant.

The post-marketing safety study confirmed the incidence of certain adverse events such as increased IOP, ocular pain, ocular hemorrhage and endophthalmitis; and new safety concerns were identified such as retinal pigmented epithelial (RPE) tears and hypersensitivity reactions.

The occurrence of some adverse events seems to be related to patient intrinsic factors.

There's no data available that evaluate the incidence of thromboembolic adverse events and those related with systemic inhibition of VEGF on clinical practice, neither long-term safety studies.

No safety management recommendations available for treatment with ophthalmic biologics were identified.

Conclusions

There are some adverse effects related to ophthalmic biologics' treatment that must be monitored in clinical practice. Due to lack of orientations in clinical practice to monitor them, it must be done a safety management plan during the treatment with these medicines.

Key-words

biologics; ophthalmology; safety; iatrogenesis; management/monitoring.

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Abstract	v
Índice	vii
Lista de Abreviaturas	ix
Índice de Figuras	xi
Índice de Tabelas	xiii
I. Introdução	1
II. Objetivos.....	7
III. Material e Métodos	11
IV. Resultados.....	17
A. <i>Enquadramento Teórico</i>	19
1. Identificação dos Medicamentos Biológicos aprovados em Oftalmologia.....	21
2. Caracterização dos Medicamentos Biológicos Oftálmicos.....	23
2.1. Pegaptanib	23
2.2. Ranibizumab.....	23
2.3. VEGF Trap-eye.....	24
3. Caracterização do Alvo Terapêutico e Indicações Terapêuticas dos Medicamentos Biológicos Oftálmicos	25
3.1. Degenerescência Macular relacionada com a Idade Neovascular.....	27
3.2. Edema Macular Diabético.....	28
3.3. Oclusão do Ramo da Veia Central da Retina e Oclusão da Veia Central da Retina	29
B. <i>Monitorização da Segurança</i>	31
4. Identificação da iatrogenia medicamentosa na fase pré-comercialização dos medicamentos biológicos oftálmicos.....	33
4.1. Pegaptanib	33
4.2. Ranibizumab.....	37
4.3. VEGF Trap-eye.....	46
5. Identificação da iatrogenia medicamentosa na fase pós-comercialização dos medicamentos biológicos oftálmicos.....	51
5.1. Pegaptanib	51

5.2. Ranibizumab.....	55
5.3. VEGF Trap-eye	63
<i>C. Plano de Monitorização da Segurança</i>	<i>67</i>
6.Plano de Monitorização dos Medicamentos Biológicos Oftálmicos.....	69
6.1. Pegaptanib.....	70
6.2. Ranibizumab	70
6.3. VEGF Trap-eye	71
V. Discussão.....	73
VI. Conclusão	85
VII. Referências Bibliográficas	89

Lista de Abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AIT	Ataque isquêmico transitório
ANCHOR	<i>Anti-VEGF antibody for the treatment of predominantly classic Choroidal neovascularization in AMD</i>
APTC ATE	<i>Antiplatelet Trialist's Collaboration arterial thromboembolic events</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BRAVO	<i>ranibizumaB for the treatment of macular edema following bRAnch retinal Vein Occlusion: evaluation of efficacy and safety</i>
CRUISE	<i>ranibizumab for the treatment of macular edema after Central Retinal vein occlusion Study: Evaluation of efficacy and safety</i>
DCI	Denominação Comum Internacional
DMI	Degenerescência Macular relacionada com a Idade
EA	Eventos Adversos
ECG	Electrocardiograma
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMD	Edema Macular Diabético
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EPR	Epitélio Pigmentado da Retina
EUA	Estados Unidos da América
EXCITE	<i>Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration</i>
F_c	<i>Fragment cristallizable</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FOCUS	<i>Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration</i>
HARBOR	<i>Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration</i>
HORIZON	<i>An open-label extension trial of ranibizumab for choroidal Neovascularization secondary to age-related macular degeneration</i>
IgG	<i>Immunoglobulin G</i>
IMS	<i>Intercontinental Marketing Services</i>
LUMINOUS	<i>Observe the Effectiveness and Safety of Ranibizumab in Real Life Setting</i>
MARINA	<i>Minimally classic/occult trial of the anti-VEGF Antibody Ranibizumab In the treatment of Neovascular Age-related macular degeneration</i>
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
ORVCR	Oclusão do Ramo da Veia Central da Retina
OVCR	Oclusão da Veia Central da Retina
PEG	<i>Polyethylene glycol</i>

PIER	<i>a Phase IIIb, multicenter, randomized, double-masked, sham Injection-controlled study of the Efficacy and safety of Ranibizumab</i>
PIO	<i>Pressão Intraocular</i>
PIGF	<i>Placental Growth Factor</i>
PRN	<i>Pro re nata</i>
RAM	<i>Reação Adversa Medicamentosa</i>
RCM	<i>Resumo das Características do Medicamento</i>
RCT	<i>Randomized and Controlled Trials</i>
RESTORE	<i>Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema</i>
RISE/RIDE	<i>A Study of Ranibizumab Injection in Subjects with Clinically Significant Macular Edema With Center Involvement Secondary to Diabetes Mellitus</i>
SAILOR	<i>Safety Assessment of Intravitreal Lucentis fOR AMD</i>
SECURE	<i>Long-term safety of ranibizumab 0,5 mg in neovascular age-related macular degeneration</i>
SUSTAIN	<i>Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration</i>
TNF - α	<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
UE	<i>União Europeia</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VEGFR	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i>
VGFT-OD-0910	<i>Extension Study of the Use of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Trap-eye in Wet Age-Related Macular Degeneration</i>
VIEW	<i>VEGF Trap-eye: Investigation of Efficacy and safety in Wet AMD</i>
VISION	<i>VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization</i>
VPDT	<i>Verteporfin Photodynamic Therapy</i>

Índice de Figuras

Figura 1 - A - Oclusão do Ramo da Veia Central da Retina; B - Oclusão da Veia Central da Retina. (Adaptado de Ehlers <i>et al</i> , 2011)	29
Figura 2 - Representação do número de casos individuais em função da faixa etária dos indivíduos afetados.	52
Figura 3 - Reações adversas medicamentosas que ocorreram durante o tratamento com Macugen® (pegaptanib), agrupadas por classes de sistemas de órgãos, de acordo com o dicionário MedDRA®.	52
Figura 4 - Representação do número de casos individuais em função da faixa etária dos indivíduos afetados.	60
Figura 5 - Reações adversas medicamentosas que ocorreram durante o tratamento com Lucentis® (ranibizumab), agrupadas por classes de sistemas de órgãos, de acordo com o dicionário MedDRA®.	61
Figura 6 - Representação do número de casos individuais em função da faixa etária dos indivíduos afetados.	63
Figura 7 - Reações adversas medicamentosas que ocorreram durante o tratamento com Eylea® (VEGF Trap-eye), agrupadas por classes de sistemas de órgãos, de acordo com o dicionário MedDRA®.	64

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Medicamentos aprovados em Oftalmologia, em Portugal.	21
Tabela 2 – Medicamentos aprovados em Oftalmologia, em Portugal (continuação).....	22
Tabela 3 – Eventos adversos que ocorreram no Estudo VISION (3 anos).....	33
Tabela 4 – Eventos adversos oculares que ocorreram no Estudo VISION (3 anos).....	34
Tabela 5 – Eventos adversos relacionados com o procedimento de injeção que ocorreram no Estudo VISION (2 anos).....	34
Tabela 6 – Eventos adversos sistémicos que ocorreram no Estudo VISION (2 anos).	35
Tabela 7 – Eventos Adversos relacionados com a inibição sistémica do VEGF que ocorreram no estudo VISION (2 anos).....	35
Tabela 8 – Eventos adversos que ocorreram nos Estudos MARINA, ANCHOR e PIER (1 ano).....	38
Tabela 9 – Eventos adversos oculares que ocorreram nos estudos MARINA, ANCHOR e PIER (1 ano).	38
Tabela 10 – Eventos adversos relacionados com o procedimento de injeção que ocorreram nos estudos MARINA e ANCHOR (1 ano).....	39
Tabela 11 – Eventos adversos sistémicos que ocorreram nos estudos MARINA e ANCHOR (1 ano).	39
Tabela 12 – Eventos adversos relacionados com a inibição sistémica do VEGF que ocorreram nos estudos MARINA e ANCHOR (2 anos).....	40
Tabela 13 – Eventos adversos que ocorreram no estudo RESTORE.	41
Tabela 14 – Eventos adversos oculares e eventos adversos sistémicos que ocorreram no estudo RESTORE.....	42
Tabela 15 – Eventos adversos graves e número de mortes que ocorreram nos estudos RISE e RIDE.	42
Tabela 16 – Eventos adversos oculares que ocorreram nos estudos RISE e RIDE.	43
Tabela 17 – Eventos adversos relacionados com a inibição sistémica do VEGF nos estudos RISE e RIDE.....	43
Tabela 18 – Eventos adversos que ocorreram nos estudos BRAVO e CRUISE (análise integrada).....	44
Tabela 19 – Eventos adversos que ocorreram nos estudos VIEW1 e VIEW2 (1 ano).....	46
Tabela 20 – Eventos adversos oculares que ocorreram nos estudos VIEW1 e VIEW2 (análise integrada às 52 semanas e às 96 semanas (fim do estudo)).....	47
Tabela 21 – Eventos adversos relacionados com o procedimento de injeção que ocorreram nos estudos VIEW1 e VIEW2 (1 ano).	47
Tabela 22 – Eventos adversos sistémicos que ocorreram nos estudos VIEW1 e VIEW2 (1 ano).....	48

Tabela 23 – Eventos Adversos relacionados com a inibição sistémica do VEGF que ocorreram nos estudos VIEW 1 e VIEW 2 (1 ano).....	49
Tabela 24 – Reações adversas ao pegaptanib reportadas na literatura.	51
Tabela 25 – Reações adversas medicamentosas oculares que ocorreram durante o tratamento com Macugen® (pegaptanib) (>3%).....	53
Tabela 26 – Reações adversas relacionadas com o procedimento de injeção durante o tratamento com Macugen® (pegaptanib).....	53
Tabela 27 – Reações adversas medicamentosas sistémicas que ocorreram durante o tratamento com Macugen® (pegaptanib) (>3%).....	53
Tabela 28 – Reações Adversas relacionadas com a inibição sistémica do VEGF ao Macugen® (pegaptanib).....	54
Tabela 29 – Resumo dos eventos adversos que ocorreram no estudo HORIZON.....	58
Tabela 30 – Reações adversas à administração de ranibizumab, para o tratamento da DMI neovascular, reportadas na literatura.	59
Tabela 31 – Reações adversas à administração de ranibizumab, para o tratamento de ORVCR e OVCR, reportadas na literatura.....	60
Tabela 32 – Reações adversas medicamentosas oculares que ocorreram durante o tratamento com Lucentis® (ranibizumab) (>3%).....	61
Tabela 33 – Reações adversas relacionadas com o procedimento de injeção durante o tratamento com Lucentis® (ranibizumab).....	62
Tabela 34 – Reações adversas medicamentosas sistémicas que ocorreram durante o tratamento com Lucentis® (ranibizumab) (>3%).....	62
Tabela 35 – Reações Adversas relacionadas com a inibição sistémica do VEGF ao Lucentis® (ranibizumab).....	62
Tabela 36 – Reações adversas medicamentosas oculares que ocorreram durante o tratamento com Eylea® (VEGF Trap-eye) (>3%).....	64
Tabela 37 – Reações adversas relacionadas com o procedimento de injeção durante o tratamento com Eylea® (VEGF Trap-eye).....	65
Tabela 38 – Reações adversas medicamentosas sistémicas que ocorreram durante o tratamento com Eylea® (VEGF Trap-eye) (>3%).....	65
Tabela 39 – Reações Adversas relacionadas com a inibição sistémica do VEGF ao Eylea® (VEGF Trap-eye).	65
Tabela 40 – Indicadores de segurança avaliados nos ensaios clínicos analisados.	69

I. Introdução

Um medicamento biológico é um «medicamento cuja substância ativa foi produzida através ou é derivada de um organismo vivo»¹. Deste modo, os medicamentos biológicos poderão ser desde medicamentos derivados do sangue e plasma humanos ou medicamentos imunológicos, a medicamentos de terapia avançada ou outros desenvolvidos por processos biotecnológicos.²

Desde a elucidação da estrutura do ADN (ácido desoxirribunocleico) em 1953, vários grupos de investigação demonstraram o potencial terapêutico de algumas moléculas biológicas, com o primeiro medicamento biológico, a insulina recombinante Humulin[®], a ser aprovado em 1982 pela FDA (*Food and Drug Administration*), nos Estados Unidos da América (EUA).² Com o avanço tecnológico e descoberta de novas técnicas estão já disponíveis no mercado mundial mais de 200 medicamentos biológicos, com indicações terapêuticas aprovadas nas mais diversas áreas terapêuticas.³

Em oftalmologia, porém, o mercado de medicamentos biológicos não é extenso. Existem apenas três medicamentos com aprovações para utilização nesta área: pegaptanib (Macugen[®]), o primeiro aptâmico a ser aprovado⁴; ranibizumab (Lucentis[®]), um anticorpo monoclonal; e VEGF Trap-eye (Eylea[®]), uma proteína terapêutica recombinante.

Na Europa, os medicamentos biológicos, por serem produzidos por processos biotecnológicos, e à semelhança de outro tipo de medicamentos, para serem utilizados na prática clínica, têm de ser aprovados, através de um procedimento centralizado, pela agência europeia reguladora do medicamento (EMA, *European Medicines Agency*).⁵ Deste modo, e mediante a apresentação de resultados que demonstrem a sua qualidade, eficácia e segurança, o medicamento será aprovado para uma determinada indicação terapêutica, numa população específica, e sob determinadas condições que se encontram descritas no Resumo das Características do Medicamento (RCM).

A segurança de um medicamento avalia o potencial para ocorrer efeitos indesejáveis¹. Este é um conceito dinâmico que depende de fatores intrínsecos ao fármaco, fatores intrínsecos ao doente, da patologia, ou da combinação de fatores, como por exemplo interações medicamentosas. Reflete a parte do risco da relação benefício-risco¹.

A iatrogenia medicamentosa é definida pelo conjunto dos efeitos indesejáveis (eventos e reações adversas) resultantes da ação do medicamento. Pirmohamed *et al*, estimaram que esta é responsável por 6,5% das admissões hospitalares no Reino Unido.⁶ Uma meta-análise situa a iatrogenia medicamentosa entre a 4^a e a 6^a causa de morte nos Estados Unidos.⁷

Não só devido à morbidade e mortalidade associadas, mas também devido aos elevados custos a que a iatrogenia medicamentosa está relacionada, todos os indicadores que permitam prevenir esta, devem ser monitorizados, evitando, por conseguinte, a ocorrência de eventos adversos e reações adversas medicamentosas.⁸

Os medicamentos biológicos diferem dos restantes fármacos não só no seu processo de produção, mas também no tamanho, estrutura, estabilidade e potencial imunogénico. Estas diferentes características tornam o perfil de segurança dos medicamentos biológicos distinto, requerendo diferentes necessidades de monitorização.⁹⁻¹¹

Um evento adverso pode ser definido como qualquer ocorrência não desejável associada ao uso de um medicamento, podendo ou não estar relacionado com este. Exemplos de eventos adversos são sinais (ex.: resultado laboratorial anormal), sintomas ou doenças.¹²

Uma reação adversa pode ser definida como uma reação nociva e não intencional a um medicamento e que pode ocorrer dentro ou fora das indicações terapêuticas aprovadas, tais como utilização *off-label*, *overdose* ou erros de medicação, ou por exposição ocupacional.¹³

Para avaliar a segurança de um medicamento e definir a sua relação risco-benefício é importante a deteção dos sinais de iatrogenia. Um sinal é um conjunto de informações provenientes de uma ou mais fontes que sugere uma associação causal entre um evento ou uma reação e um medicamento.¹²

Existem vários métodos de deteção de sinais, os quais podem ser divididos em pré e pós-comercialização. Antes de obter a Autorização de Introdução no Mercado (AIM), um medicamento é avaliado nos estudos pré-clínicos e nos ensaios clínicos. Este último método, porém, apresenta desvantagens, nomeadamente, tem baixo poder estatístico, critérios de inclusão da população muito restritos e o reduzido tamanho e duração do ensaio. Estas limitações dificultam a deteção de reações adversas, principalmente aquelas associadas ao consumo prolongado do medicamento, bem como as reações adversas inesperadas e raras e as interações medicamentosas.¹⁴⁻¹⁶

Após entrada no mercado, o medicamento pode ser avaliado através de estudos de segurança pós-AIM. Exemplos destes estudos são ensaios clínicos pós-AIM, estes com maior número de doentes ou participantes; estudos observacionais; estudos de monitorização prescrição-evento; meta-análises; bases de dados; notificações espontâneas; e publicações de casos na literatura. Estes métodos e procedimentos permitem identificar, caracterizar e quantificar os problemas de segurança associados ao consumo do medicamento, que, devido

às limitações dos ensaios clínicos, na fase pré-comercialização, não foram possíveis de identificar. Por se enquadrarem na prática clínica, os estudos pós-comercialização apresentam informação mais robusta, gerando evidência que confirmará o perfil de segurança do medicamento.¹⁷

II. Objetivos

O presente trabalho teve como objetivo geral monitorizar a segurança dos medicamentos biológicos com indicações terapêuticas aprovadas em oftalmologia.

Os objetivos específicos foram os seguintes:

1. Identificar os medicamentos biológicos aprovados em oftalmologia;
2. Caracterizar os medicamentos biológicos oftálmicos;
3. Caracterizar o alvo terapêutico e as indicações terapêuticas para as quais estão aprovados os medicamentos biológicos oftálmicos;
4. Identificar a iatrogenia medicamentosa na fase pré-comercialização dos medicamentos biológicos oftálmicos;
5. Identificar a iatrogenia medicamentosa na fase pós-comercialização dos medicamentos biológicos oftálmicos;
6. Desenvolver um plano de monitorização de segurança a adotar na prática clínica.

III. Material e Métodos

Com vista a atingir os objetivos propostos, o estudo da segurança dos medicamentos biológicos oftálmicos foi organizado em três partes:

A. Enquadramento Teórico (compreende a identificação e caracterização dos medicamentos biológicos com aprovações em oftalmologia, bem como a descrição do alvo terapêutico e indicações terapêuticas para as quais estão aprovados);

B. Monitorização da Segurança (compreende a identificação dos eventos e reações adversas para cada medicamento biológico, pré e pós-comercialização);

C. Plano de Monitorização da Segurança (compreende a identificação dos indicadores de segurança a monitorizar na prática clínica).

Os procedimentos e o material usado para suportar o estudo encontram-se descritos abaixo.

Identificação dos Medicamentos Biológicos aprovados em Oftalmologia

A fim de identificar os medicamentos biológicos aprovados com indicações terapêuticas em oftalmologia foi feita uma pesquisa no Infomed. O Infomed é uma base de dados de medicamentos de uso humano aprovados em Portugal.

A pesquisa envolveu todos os medicamentos do grupo farmacoterapêutico “Medicamentos usados em afeções oculares”.

Os medicamentos aprovados em oftalmologia resultantes da pesquisa foram divididos em classes e subclasses terapêuticas, consoante a sua classificação farmacoterapêutica, e encontram-se descritos de acordo com a sua denominação comum internacional (DCI).

Os medicamentos biológicos e as suas indicações terapêuticas foram identificados após consulta do RCM de cada um dos medicamentos.

Caracterização dos Medicamentos Biológicos Oftálmicos

Os medicamentos biológicos identificados indicados em oftalmologia foram caracterizados quanto à sua aprovação, designação comercial, forma farmacêutica, posologia, mecanismo de ação e descrição das suas indicações terapêuticas de acordo com os seus RCM e EPAR (Relatório de Avaliação Público Europeu).

Caracterização do Alvo Terapêutico e Indicações Terapêuticas dos Medicamentos Biológicos aprovados em Oftalmologia

Após identificação do alvo terapêutico e das indicações terapêuticas dos medicamentos biológicos aprovados em oftalmologia a partir dos respetivos RCM, estes foram caracterizados com base na literatura.

O alvo terapêutico foi descrito quanto à sua apresentação, funções fisiológicas e funções patológicas.

As indicações terapêuticas foram descritas quanto à sua apresentação, fatores de risco, fisiopatologia e enquadramento do alvo terapêutico, epidemiologia e tratamento disponível.

Identificação da iatrogenia medicamentosa na fase pré-comercialização dos medicamentos biológicos oftálmicos

Com o objetivo de documentar a segurança pré-comercialização dos medicamentos biológicos aprovados em oftalmologia foi realizada uma pesquisa bibliográfica na *Medline* até 31 de maio de 2013 para identificar todos os ensaios clínicos aleatorizados e controlados (RCT) de fase III e fase IV.

Constam no período pré-comercialização, todos os RCT realizados antes do medicamento ter recebido AIM ou que tenham contribuído para a sua obtenção.

Após revisão dos ensaios clínicos selecionados foram identificados os eventos adversos associados ao tratamento que ocorreram com maior frequência, dispostos da seguinte forma:

- Para a indicação terapêutica “Degenerescência Macular relacionada com a Idade” foram apurados os eventos adversos oculares mais frequentes (representam todos os eventos que ocorreram em mais de 15% dos doentes para os medicamentos pegaptanib e ranibizumab); a taxa de ocorrência dos eventos adversos relacionados com o procedimento: endoftalmite, catarata traumática e descolamento da retina; os eventos adversos sistêmicos ocorridos (>5%) agrupados por classes de sistemas de órgãos; e os eventos adversos relacionados com a inibição sistêmica do VEGF;
- Para a indicação terapêutica “Edema Macular Diabético” foram apurados os oito eventos adversos oculares, eventos adversos sistêmicos mais frequentes e os eventos adversos relacionados com a inibição sistêmica do VEGF;
- Para as indicações terapêuticas “Oclusão do Ramo da Veia Central da Retina” e “Oclusão da Veia Central da Retina” foram apurados os eventos adversos descritos nos ensaios clínicos.

Os eventos adversos encontram-se descritos consoante os termos médicos do dicionário MedDRA® (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) versão 12.1.

Os eventos adversos descritos como relacionados com a inibição sistêmica do VEGF avaliados são hipertensão, eventos tromboembólicos e hemorragia não-ocular.

Os eventos adversos tromboembólicos foram classificados de acordo com a terminologia APTC ATE (*Antiplatelet Trialists' Collaboration arterial thromboembolic events*), que define os eventos tromboembólicos como “enfarte do miocárdio não-fatal”, “acidente vascular cerebral (AVC) não-fatal” e “morte por causa vascular ou causa desconhecida”.

Identificação da iatrogenia medicamentosa na fase pós-comercialização dos medicamentos biológicos oftálmicos

Com o objetivo de documentar a segurança pós-comercialização dos medicamentos biológicos aprovados em oftalmologia foi realizada uma pesquisa bibliográfica na *Medline* até 31 de maio de 2013 dos RCT realizados em pós-comercialização, incluindo os de extensão ou *follow-up*, bem como de todos os casos reportados na prática clínica.

Adicionalmente à pesquisa dos casos reportados na literatura foram também pesquisadas notificações espontâneas de reações adversas aos medicamentos em estudo.

Para o estudo das notificações espontâneas consideraram-se os dados europeus. As notificações espontâneas estudadas foram, deste modo, acedidas a partir dos relatórios *web* da base de dados europeia de notificações espontâneas graves suspeitas de medicamentos autorizados por procedimento centralizado, *EudraVigilance*, desde a data de obtenção de AIM de cada medicamento biológico até 31 de maio de 2013.

A pesquisa de notificações de reações adversas medicamentosas (RAM) suspeitas foi feita por designação comercial para os três medicamentos biológicos oftálmicos, visto que uma das substâncias ativas, aflibercept (VEGF Trap-eye), está aprovada sob duas designações comerciais diferentes com indicações terapêuticas distintas.

Cada notificação espontânea corresponde a um caso individual (único indivíduo). Contudo, cada caso individual pode corresponder a mais do que uma reação adversa medicamentosa.

Da análise dos relatórios *web* de cada medicamento, caracterizaram-se os casos individuais em função da idade de ocorrência da reação adversa; foram apuradas as reações adversas oculares que ocorreram mais de 3% no total das reações notificadas; as reações adversas consideradas nos ensaios clínicos como relacionadas com o procedimento de injeção; as reações adversas sistêmicas que ocorreram mais de 3% no total das reações notificadas; as reações adversas relacionadas com a inibição sistêmica do VEGF, que incluem as reações adversas tromboembólicas; e os casos positivos para presença de anticorpos.

A classificação das reações adversas tromboembólicas foi a mesma usada nos ensaios clínicos, terminologia APTC ATE (*Antiplatelet Trialists' Collaboration arterial thromboembolic events*).

As reações adversas encontram-se descritas segundo os termos médicos do dicionário MedDRA® versão 12.1.

Plano de Monitorização dos Medicamentos Biológicos Oftálmicos

O plano de monitorização da segurança de um medicamento é composto pelos indicadores de segurança e pelos potenciais riscos que podem ocorrer durante o tratamento, de modo a minimizar ou evitar a iatrogenia associada.

Os indicadores de segurança servem para identificar ou prevenir a ocorrência de eventos adversos, reações adversas ou complicações associadas.

Após revisão da metodologia dos ensaios clínicos selecionados, foram apurados os indicadores de segurança que foram avaliados nestes, sendo potenciais indicadores de segurança a ser avaliados na prática clínica. Os indicadores de segurança encontram-se divididos em “Clínicos”, “Laboratoriais”, e “Imagiológicos”.

Com base nos RCT de fase III e fase IV, nos casos reportados na literatura, e nas notificações espontâneas analisadas, foram identificadas as potenciais reações adversas medicamentosas que devem ser monitorizadas durante o tratamento com os medicamentos biológicos oftálmicos.

A compilação desta informação permitiu construir um plano de monitorização da segurança do tratamento com estes medicamentos.

IV. Resultados

A. Enquadramento Teórico

I. Identificação dos Medicamentos Biológicos aprovados em Oftalmologia

Da pesquisa efetuada no Infomed, resultaram noventa e um medicamentos e associações medicamentosas com indicações terapêuticas aprovadas em oftalmologia. Apenas três desses são medicamentos biológicos (3,3%): aflibercept, pegaptanib e ranibizumab (Tabela 1 e Tabela 2).

Os medicamentos biológicos pertencem à classe terapêutica dos “Outros medicamentos e produtos usados em oftalmologia” e à subclasse terapêutica dos “Outros medicamentos”.

Tabela 1 – Medicamentos aprovados em Oftalmologia, em Portugal.¹⁸

15.1. Anti-infecciosos tópicos		
15.1.1. Antibacterianos		
Azitromicina	Dexametasona + Tobramicina	Ofloxacina
Cefuroxima	Fluorometolona + Neomicina	Oxitetraciclina
Ciprofloxacina	Gentamicina	Prednisolona + Cloranfenicol
Cloranfenicol	Gentamicina + Indometacina	Prednisolona + Neomicina
Dexametasona + Framicetina	Levofloxacina	Prednisolona + Neomicina + Polimixina B
Dexametasona + Gentamicina	Moxifloxacina	Prednisolona + Neomicina + Sulfacetamida
Dexametasona + Gentamicina + Tetrizolina	Neomicina + Polimixina B	Tobramicina
Dexametasona + Neomicina	Norfloxacina	Ácido fusídico
15.1.2. Antifúngicos		15.1.3. Antivíricos
Clotrimazol	Aciclovir	
	Ganciclovir	
15.2. Anti-inflamatórios		
15.2.1. Corticosteróides		
Acetonido de fluocinolona	Dexametasona + Tobramicina	Prednisolona + Neomicina
Dexametasona	Fluorometolona	Prednisolona + Neomicina + Polimixina B
Dexametasona + Framicetina	Fluorometolona + Neomicina	Prednisolona + Neomicina + Sulfacetamida
Dexametasona + Gentamicina	Prednisolona	Rimexolona
Dexametasona + Gentamicina + Tetrizolina	Prednisolona + Cloranfenicol	Triamcinolona
15.2.2. Anti-inflamatórios não esteróides		
Bendazac	Diclofenac	Indometacina
Bromofenac	Flurbiprofeno	Nepafenac
Cetorolac	Gentamicina + Indometacina	
15.2.3. Outros anti-inflamatórios, descongestionantes e antialérgicos		
Antazolina + Nafazolina	Emedastina	Levocabastina
Azelastina	Epinastina	Nedocromil
Cetotifeno	Fenilefrina	Olopatadina
15.3. Midriáticos e ciclopégicos		
Fenilefrina + Tropicamida	15.3.1. Simpaticomiméticos	15.3.2. Anticolinérgicos
	Fenilefrina	Atropina
		Ciclopentolato
		Tropicamida

IV. Resultados

Tabela 2 – Medicamentos aprovados em Oftalmologia, em Portugal (continuação).¹⁸

15.4. Medicamentos usados no tratamento do glaucoma		
<i>15.4.2. Simpaticomiméticos</i>	<i>15.4.3. Bloqueadores Beta</i>	<i>15.4.4. Análogos das prostaglandinas</i>
Apraclonidina	Betaxolol	Bimatoprost
Brimonidina	Carteolol	Latanoprost
Clonidina	Levobunolol	Tafluprost
	Timolol	Travoprost
15.4.5. Outros		
Acetazolamida	Brinzolamida + Timolol	Latanoprost + Timolol
Bimatoprost + Timolol	Dorzolamida	Timolol + Dorzolamida
Brinzolamida		Timolol + Travoprost
15.5. Anestésicos Locais		
Oxibuprocaina		
15.6. Outros medicamentos e produtos usados em oftalmologia		
<i>15.6.1. Adstringentes, lubrificantes e lágrimas artificiais</i>	<i>15.6.2. Medicamentos usados para diagnóstico</i>	<i>15.6.3. Outros medicamentos</i>
Acetilcisteína	Fluoresceína	AFLIBERCEPT
Carbómero	Fluoresceína + Oxibuprocaina	PEGAPTANIB
Carmelose		Pirenoxina
Hipromelose		RANIBIZUMAB
Povidona		Retinol
Álcool polivinílico		Água de Hamamelis
15.7. Medicamentos para uso intraocular		
Cloreto de acetilcolina		

Nota: Os medicamentos biológicos encontram-se destacados a negrito e maiúsculas.

2. Caracterização dos Medicamentos Biológicos Oftálmicos

2.1. Pegaptanib

O primeiro medicamento biológico aprovado para uso em oftalmologia, a 31 de janeiro de 2006, pela EMA, foi o pegaptanib e está comercializado sob a designação comercial de Macugen[®].¹⁹

Macugen[®] consiste numa injeção intravítrea de pegaptanib sódico, 0,3 mg, administrada uma vez a cada 6 semanas, no total de 9 injeções por ano.²⁰ O pegaptanib sódico é um oligonucleótido que se liga especificamente a uma determinada molécula (aptâmero) e ao qual foi adicionado um grupo polietilenoglicol (PEG) a fim de aumentar o seu tempo de semi-vida.²¹

Mecanismo de Ação

O pegaptanib, sendo um aptâmero, liga-se com elevada especificidade e afinidade à isoforma I65 do VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular) extracelular, impedindo esta isoforma de se ligar aos recetores VEGFR1 e VEGFR2 e inibindo, deste modo, a atividade angiogénica do VEGF e a progressão da doença.^{20, 21}

Indicações Terapêuticas

De acordo o seu RCM, pegaptanib (Macugen[®]) está indicado no «tratamento da degeneração macular relacionada com a idade neovascular em adultos».²⁰

2.2. Ranibizumab

A 22 de janeiro de 2007, a EMA aprovou o segundo medicamento biológico com aplicação exclusiva em oftalmologia, ranibizumab, comercializado sob a designação comercial de Lucentis[®].²² Este é o único medicamento biológico oftálmico aprovado para mais do que uma indicação terapêutica.²³

Lucentis[®] é administrado mensalmente, através de injeções intravítreas de 0,5 mg de ranibizumab. O ranibizumab é um fragmento de anticorpo monoclonal recombinante humanizado produzido através de tecnologia de ADN recombinante.^{23, 24}

Mecanismo de Ação

O ranibizumab é um antiangiogénico, que inibe o VEGF-A, ligando-se a três isoformas deste, VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ e VEGF₁₆₅, impedindo a ligação destes aos recetores VEGFR no local de ação.²³ O mecanismo de ação do ranibizumab difere do pegaptanib, ao inibir todas as isoformas humanas do VEGF, num processo chamado inibição *pan*-VEGF.

Indicações Terapêuticas

De acordo com o seu RCM, ranibizumab (Lucentis®) está indicado no «tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade neovascular, tratamento da perda de visão devida a edema macular diabético, e tratamento da perda de visão devida a edema macular secundário a oclusão da veia retiniana». ²³

2.3. VEGF Trap-eye

Mais recentemente, a 22 de novembro de 2012, a EMA aprovou o aflibercept (ou VEGF Trap-eye), que está comercializado sob a designação comercial de Eylea® (aflibercept ou VEGF Trap-eye). ²⁵

O VEGF Trap-eye ou aflibercept é uma proteína terapêutica produzida por tecnologia de ADN recombinante, «constituída por porções dos domínios extracelulares dos recetores 1 e 2 do VEGF humano fundidas com a porção F_c da IgG1 humana e produzida em células KI do ovário de hamster chinês». ²⁶

O tratamento com Eylea® consiste em 2 mg de VEGF Trap-eye, iniciando com uma injeção intravítrea por mês durante três doses consecutivas, seguidas de uma injeção a cada dois meses. ²⁶ Este regime de tratamento pode ser explicado pela estrutura da molécula (com maior peso molecular que o ranibizumab) que permite uma maior afinidade de ligação ao VEGF, resultando num intervalo entre as injeções intravítreas maior. ²⁷

Mecanismo de Ação

O VEGF Trap-eye liga-se a todas as isoformas do VEGF-A e ao PlGF (fator de crescimento placentar) interferindo com as suas funções biológicas ao impedir que estes se liguem aos recetores VEGFR1. ^{26, 27} O VEGF Trap-eye distingue-se do aflibercept, substância activa usada em oncologia, pelo seu processo de produção, que tem mais um passo de purificação, de modo a evitar o máximo de reações adversas oculares. ²⁸ Assim, a designação usada para esta substância activa, neste trabalho, será VEGF Trap-eye.

Indicações Terapêuticas

De acordo com o seu RCM, VEGF Trap-eye (Eylea®) está indicado «em adultos para o tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade neovascular». ²⁶

3. Caracterização do Alvo Terapêutico e Indicações Terapêuticas dos Medicamentos Biológicos Oftálmicos

Uma das moléculas envolvidas na patogênese das doenças oculares é o VEGF. Tem sido, também, para esta molécula que os mais recentes tratamentos desenvolvidos em oftalmologia se direcionam.

A administração de medicamentos inibidores do VEGF pode constituir uma boa alternativa terapêutica para travar a progressão dessas doenças e conseguir um benefício terapêutico.

Os três medicamentos biológicos aprovados nesta área terapêutica são inibidores do VEGF, isto é, inibem os vários passos de síntese ou de ação do VEGF.²⁹ Neste caso atuam na migração do VEGF para o seu local de ação.

Fator de Crescimento do Endotélio Vascular

A angiogênese consiste na formação de novos vasos a partir de estruturas pré-existentes através de um processo que envolve uma cascata de reações de vários recetores por fatores de crescimento, como o VEGF.³⁰⁻³²

A angiogênese inicia com a vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, seguida de ativação e proliferação de células do endotélio vascular, e consequente formação de novos vasos. Esta é desencadeada por situações em que há desequilíbrio entre fatores angiogénicos e fatores antiangiogénicos, levando à produção de fatores pro-angiogénicos como o VEGF e à diminuição da produção de fatores antiangiogénicos como o VEGFR1 e o VEGFR2 (recetores do VEGF).³⁰⁻³²

O VEGF circulante liga-se a três membros da família dos recetores tirosina cinase, VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3, tendo os dois primeiros um papel importante na angiogênese. A ligação ao VEGFR1 induz a libertação de fatores de crescimento e o recrutamento de células do endotélio vascular. No entanto, é a ligação ao VEGFR2 que traduz um sinal mitogénico e proliferativo, responsáveis pelo processo da angiogênese.^{31, 33, 34}

Existem cinco subgrupos da família do VEGF: VEGF-A; VEGF-B; VEGF-C; VEGF-D; e o factor de crescimento placentar PlGF1 e PlGF2. O VEGF-A é o que assume maior relevância na angiogênese, também conhecido simplesmente como VEGF. O gene do VEGF-A é constituído por 8 exões os quais após *splicing* traduzem diferentes isómeros. As principais isoformas no ser humano são o VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉ e VEGF₂₀₆. O isómero mais comum e que assume maior importância é o VEGF₁₆₅.³⁰⁻³³

O VEGF desempenha um papel fisiológico importante, não só como indutor da angiogênese, mas também ao promover a vasodilatação e aumento da permeabilidade

vascular, resultando em hipotensão, regulando, assim, a pressão arterial; ao atuar como fator pró-inflamatório e como agente neuroprotetor; ao reduzir a morte celular em situações de isquemia cerebral; ao atuar na formação de trombos, quando é libertado pelas plaquetas aquando a sua interação com as células do endotélio vascular^{28, 35}; na função visual, ao estar envolvido na homeostasia ocular¹⁴; entre outras funções.

Na angiogénese patológica, o VEGF também assume funções relevantes. Em resposta a condições de hipóxia ou inflamação, este tem um papel importante na formação de novos vasos no desenvolvimento de tumores, causando destruição de tecidos; na neovascularização ou na mediação do processo inflamatório, ao aumentar a permeabilidade vascular, características de algumas doenças oculares; entre outras.³¹

O VEGF assume, assim, um papel importante, quer na angiogénese fisiológica, quer na angiogénese patológica. A produção e inibição do VEGF são, deste modo, cruciais na homeostasia celular.

VEGF nas Doenças Oculares

O VEGF é produzido por vários tipos de células, incluindo células na retina, tais como células do epitélio pigmentado da retina (EPR) e células do endotélio vascular.³⁰

Em 1994, pela primeira vez, foram reportados níveis elevados de VEGF no fluido ocular de vários doentes com doença neovascular.³⁶ Facto explicado pela produção e ação do VEGF em resposta a fenómenos de isquémia, infeções, trauma e inflamação presentes em certas doenças.³⁰

A seguir a este, outros estudos³² identificaram e confirmaram o papel do VEGF na patogénese de doenças oculares como a Degenerescência Macular relacionada com a Idade neovascular; Edema Macular Diabético; e na Oclusão do Ramo da Veia Central da Retina e Oclusão da Veia Central da Retina.

3.1. Degenerescência Macular relacionada com a Idade Neovascular

A Degenerescência Macular relacionada com a Idade (DMI) é uma doença crônica, progressiva, e uma das maiores causas de cegueira do mundo em pessoas com idades superiores a 50 anos.³⁷⁻³⁹

A idade avançada constitui o principal fator de risco. Outro fator de risco com grande correlação é o tabagismo. As doenças cardiovasculares têm também sido associadas ao desenvolvimento desta doença³⁷⁻³⁹, assim como, causas genéticas^{39, 40}.

Fisiopatologia

O envelhecimento da mácula origina o aparecimento de drusas, depósitos de material extracelular, identificadas como manchas de pigmento amarelado, são o primeiro achado clínico desta doença. Este e outros achados clínicos permitem classificar a DMI em três estádios: precoce, intermediária, e tardia. A perda de visão ocorre nos últimos estádios da doença, podendo nestes existir uma de duas formas: forma não-exsudativa ou atrófica; ou forma exsudativa ou neovascular.³⁸⁻⁴⁰

A forma neovascular é responsável pela maioria dos casos de perda de visão e de cegueira (90% dos casos). Caracteriza-se pela formação de novos vasos sanguíneos através da elevada expressão do VEGF derivado do EPR, como consequência do desequilíbrio metabólico que as células da retina, como o EPR, sofrem, devido às drusas. Estes novos vasos são incompetentes e permitem vazamentos, hemorragias sub-retinianas e exsudatos duros, que irão comprometer a retina, prejudicando a visão central.^{37, 39}

Epidemiologia

Estima-se que a prevalência da DMI vá aumentar devido ao envelhecimento da população e à melhoria dos diagnósticos.^{37, 41} Entre a forma exsudativa e a forma não-exsudativa, a primeira é a menos prevalente, representando 20% dos casos.³⁷

Uma meta-análise de estudos em populações caucasianas em três continentes, estimou que DMI tardia afeta 1,5% das pessoas com idade superior ou igual a 40 anos.⁴²

Alguns estudos demonstram diferenças na prevalência em diferentes etnias, como no *Baltimore Eye Study*, no qual a DMI tardia foi 9 a 10 vezes mais prevalente em doentes caucasianos do que em doentes negros.⁴³

Tratamento

Atualmente, as alternativas terapêuticas para tratar esta doença vão desde alternativas convencionais como ablação da área neovascularizada com fotocoagulação a

laser, indução de trombose vascular com terapia fotodinâmica com verteporfina, cirurgia, ao tratamento mais recente com injeções intravítreas de antiangiogénicos.⁴¹

3.2. Edema Macular Diabético

A retinopatia diabética é a principal causa de cegueira em adultos. Uma das complicações da retinopatia diabética é o Edema Macular Diabético (EMD), podendo existir no estadió de retinopatia não-proliferativa ou no estadió de retinopatia proliferativa.^{44, 45}

Fisiopatologia

O EMD apresenta uma patogénese complexa e multifactorial. O principal fator de risco associado é a hiperglicémia crónica.⁴⁵

Estados persistentes de hiperglicémia crónica levam à formação de produtos finais derivados de glicosilação avançada, os quais quando em excesso danificam o endotélio vascular, ativando estados de inflamação e consequente sobreprodução de VEGF. Este atuará no endotélio vascular, aumentando a permeabilidade vascular e comprometendo a barreira hemato-retiniana, levando à extravasão de fluidos para o centro da retina e consequente acumulação e formação de edema macular.⁴⁴

Outros fatores de risco estão associados como a hipertensão arterial, dislipidémia, anemia, entre outros que causam disfunções no endotélio vascular.⁴⁵

Epidemiologia

O EMD é a principal causa de perda de visão central nos doentes diabéticos, com idades compreendidas entre os 20 e os 72 anos⁴⁵, sendo os doentes com Diabetes *mellitus* tipo I os mais afetados.⁴⁶

Estima-se que afete 7% dos doentes diabéticos em todo o mundo. Afeta mais a população afro-americana (10,4%) do que a população caucasiana (8,4%) ou a população asiática (5,0%).⁴⁷ A diferença da prevalência entre as etnias pode dever-se aos fatores de risco associados à doença, como a obesidade e fatores socioeconómicos.⁴⁵

Tratamento

Nos estadios iniciais da retinopatia diabética, intervenções como um bom controlo glicémico e da pressão arterial, podem evitar a progressão da doença para as suas complicações, como o EMD, ao prevenir a acumulação de lípidos e minimizar a lesão no endotélio vascular.^{48, 49}

Em estadios mais avançados o tratamento do EMD consiste em fotocoagulação a laser, utilização *off-label* de corticosteróides por via intravítrea, e, recentemente,

administração de injeções intravítreas de inibidores do VEGF em utilização *off-label*, como o bevacizumab (Avastin®) ou com aprovação, como o ranibizumab (Lucentis®).⁴⁸⁻⁵⁰

3.3. Oclusão do Ramo da Veia Central da Retina e Oclusão da Veia Central da Retina

A oclusão da veia da retina é a segunda causa mais comum de doenças do endotélio vascular da retina, a seguir à retinopatia diabética. Esta doença caracteriza-se por uma oclusão da veia da retina, semelhante a um evento tromboembólico, que resulta em perda de visão devida a edema macular, hemorragia ou isquémia.^{51, 52}

Fisiopatologia

Dependendo do local de oclusão, podem existir duas formas de oclusão da veia da retina, influenciando as características clínicas, prognóstico e tratamento de cada uma delas: Oclusão do Ramo da Veia Central da Retina (ORVCR) e Oclusão da Veia Central da Retina (OVCR).⁵²⁻⁵⁵

Na ORVCR pode ocorrer oclusão do ramo da veia da retina que irriga um dos quadrantes da retina, oclusão do ramo que irriga parte da mácula ou oclusão do ramo que irriga a retina periférica (Figura 1a).⁵² A maior causa de perda de visão em doentes com ORVCR é o edema macular resultante da sua patogénese.⁵³

Na OVCR há hemorragias nos 4 quadrantes da retina (Figura 1b). Pode ser classificada em dois tipos, de acordo com a ocorrência de fenómenos de isquémia, em OVCR isquémica (30% dos casos) ou OVCR não-isquémica (restantes 70%). Em ambas, há hemorragias, contudo no tipo isquémico são mais frequentes devido à maior permeabilidade vascular.^{52, 54}

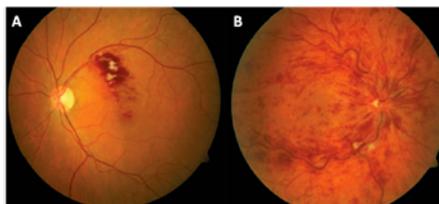


Figura 1 - A - Oclusão do Ramo da Veia Central da Retina; B - Oclusão da Veia Central da Retina. (Adaptado de Ehlers et al, 2011 (52))

A patogénese da ORVCR e da OVCR envolve compressão da veia da retina e lesão no endotélio vascular. A ORVCR ocorre sempre no local de cruzamento da artéria da retina com a veia da retina, enquanto a OVCR ocorre na lâmina crivosa. Nestes locais há compressão da artéria sobre a veia que, juntamente, com o estreitamento da veia nesse local, origina um fluxo sanguíneo turbulento. Este danifica o endotélio vascular, torna-o mais permeável, levando à extravasão de fluidos e pequenas moléculas para o centro da retina que provocam edema macular. As alterações na estrutura dos capilares estão associadas à

sobreprodução de certas substâncias químicas que atuam sobre o endotélio vascular, como o VEGF.^{52-54, 56}

O principal fator de risco associado a estas doenças é a idade. Outros incluem hipertensão arterial, hiperlipidemia, Diabetes *mellitus*, arteriosclerose e qualquer condição que envolva o endotélio vascular.^{52-54, 56}

Epidemiologia

Num estudo realizado por Rogers *et al*⁵⁷, que combinou dados de estudos feitos em diferentes populações em todo o mundo, estimou-se que a oclusão da veia da retina afetava 16,4 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo a prevalência de ORVCR superior à OVCR (ORVCR afeta 4,42/1000 pessoas vs. OVCR afeta 0,80/1000 pessoas).

A prevalência da doença não varia consoante o género. No entanto, parece variar com a etnia, apesar de existirem poucos estudos que o confirmem, sendo que a prevalência por etnia variará de acordo com a prevalência dos fatores de risco associados a cada uma das etnias.^{55, 57}

A prevalência da oclusão da veia da retina aumenta com a idade^{55, 57}, sendo o seu aparecimento raro em pessoas com idade inferior a 50 anos. Aproximadamente 5% das pessoas com mais de 80 anos tem um tipo de oclusão da veia da retina.⁵⁵

Os novos casos incidem maioritariamente na ORVCR em oposição a OVCR e surgem também nas idades mais avançadas.⁵⁵

Tratamento

O tratamento da oclusão da veia da retina destina-se a prevenir ou a tratar as sequelas derivadas da oclusão e depende da causa ou da severidade da doença.

As intervenções que atuam na prevenção ou nos fatores causais são os agentes antitrombóticos e agentes trombolíticos, tanto na ORVCR como na OVCR, a descompressão do nervo óptico na OVCR, entre outras.⁵²

O tratamento disponível que atua diretamente nas sequelas consiste em fotocoagulação a laser, tratamento *standard* desde 1984 para tratar os doentes com ORVCR; administração intravítrea de corticosteroides, como triamcinolona, a qual demonstrou taxas elevadas de reações adversas; um implante intravítreo de dexametasona, a primeira alternativa farmacológica aprovada, em 2010, para tratar os dois tipos de oclusão da veia da retina; administração intravítrea de ranibizumab, aprovada em 2011; e vitrectomia *pars plana*.^{52-54, 56}

B. Monitorização da Segurança

4. Identificação da iatrogenia medicamentosa na fase pré-comercialização dos medicamentos biológicos oftálmicos

4.1. Pegaptanib

Dois ensaios clínicos aleatorizados, em dupla ocultação e controlados de fase III, denominados Estudo VISION - *VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization*⁵⁸⁻⁶⁰, demonstraram a eficácia e segurança do pegaptanib em humanos.

O estudo VISION teve a duração de três anos. No primeiro ano de estudo, os doentes foram aleatorizados em quatro grupos, três grupos de tratamento com pegaptanib (0,3 mg; 1 mg; 3 mg) e um grupo controlo com tratamento simulado.⁵⁸ No segundo ano de estudo, os doentes foram divididos em três coortes. A coorte 1 correspondeu a todos os doentes que continuaram o mesmo tratamento do primeiro ano; a coorte 2 correspondeu a todos os doentes que descontinuaram o tratamento; e a coorte 3 incluiu todos os doentes que estavam no grupo de tratamento simulado e passaram a receber tratamento com pegaptanib.⁵⁹ No terceiro ano, os doentes foram re-aleatorizados: os que recebiam 0,3 mg ou 1 mg de pegaptanib continuaram o tratamento, e os que recebiam 3 mg ou tratamento simulado foram aleatorizados para os grupos de 0,3 mg ou 1 mg.⁶⁰

A partir de dados do primeiro ano, em 1190 doentes, foi possível demonstrar uma redução no número de doentes que desenvolviam perda severa de visão (22% no grupo de controlo vs. 10% no grupo com 0,3 mg de pegaptanib), demonstrando eficácia na inibição da progressão da doença. Contudo, a proporção de doentes que apresentaram uma melhoria significativa não diferiu da do grupo controlo.^{58, 59}

Relativamente à segurança, o estudo VISION demonstrou que o pegapatnib apresenta um perfil de segurança favorável. O pegaptanib foi bem tolerado nos três grupos de diferentes doses, não existindo diferenças significativas entre os grupos. A taxa de descontinuação devido à ocorrência de eventos adversos foi baixa e comparável com o grupo de controlo (Tabela 3).⁵⁹

Tabela 3 – Eventos adversos que ocorreram no Estudo VISION (3 anos).⁵⁸⁻⁶⁰

Tempo População Intervenção	1º ano (54 semanas)				2º ano [#] (48 semanas)				3º ano (54 semanas)	
	892 doentes Pegaptanib		298 doentes Controlo		374 doentes Pegaptanib		51 doentes Controlo		161 doentes Pegaptanib	
Eventos Adversos	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
EA Total	860	96,4%	283	95,0%	349	93,3%	46	90,2%	142	88,2%
EA Oculares*	809	90,7%	260	87,2%	282	75,4%	39	76,4%	84	52,2%
EA graves	169	18,9%	45	15,0%	63	16,8%	14	27,5%	27	16,8%
Descontinuação devido a EA	9	1,0%	4	1,3%	15	4,0%	2	3,9%	5	3,1%

*eventos adversos que ocorreram no olho de estudo; # Coorte 1; EA=Eventos Adversos

No primeiro ano de estudo foram expostos 892 doentes a pegaptanib, dos quais 860 (96%) sofreram um evento adverso, 169 (18,9%) dos quais foi um evento adverso grave (Tabela 3). A incidência dos eventos adversos diminuiu ligeiramente nos dois anos seguintes e, em geral, foi semelhante à incidência de eventos adversos no grupo controlo (no segundo ano de estudo, a taxa de eventos adversos graves foi superior no grupo controlo).⁵⁹

Os eventos adversos que ocorreram com maior frequência foram os eventos adversos oculares (809 casos em 892 doentes (91%), no primeiro ano). Na Tabela 4 encontram-se descritos os eventos adversos oculares que ocorreram com maior frequência, no olho de estudo, ao longo dos três anos, tais como dor ocular, aparecimento de flocos vítreos, queratite pontilhada e pressão intraocular aumentada 30 minutos após a injeção. Os investigadores do estudo classificaram a maioria dos eventos adversos oculares como sendo transitórios, com severidade ligeira a moderada.⁵⁹

Tabela 4 – Eventos adversos oculares que ocorreram no Estudo VISION (3 anos).⁵⁸⁻⁶⁰

Tempo População Intervenção	1º ano [#] (54 semanas)				2º ano (48 semanas)				3º ano (54 semanas)	
	892 doentes Pegaptanib		298 doentes Controlo		374 doentes Pegaptanib		51 doentes Controlo		161 doentes Pegaptanib	
EA Oculares	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Dor ocular	299	33,5%	83	27,9%	93	24,9%	9	17,6%	27	16,8%
Flocos Vítreos	294	33,0%	23	7,7%	83	22,2%	2	3,9%	18	11,2%
Queratite pontilhada	286	32,1%	79	26,5%	86	23,0%	14	27,5%	41	25,5%
PIO aumentada	177	19,8%	8	2,7%	90	24,1%	4	7,8%	32	19,9%
Catarata	177	19,8%	53	17,8%	47	12,6%	8	15,8%	23	14,3%
Acuidade visual reduzida	166	18,6%	71	23,8%	-	-	-	-	10	6,2%
Opacidade do vítreo	165	18,5%	29	9,7%	46	12,3%	6	11,8%	13	8,1%

EA=Eventos Adversos; PIO=Pressão Intraocular; #EA cuja incidência foi >15% no grupo 0,5R.

Os eventos adversos oculares graves, como endoftalmite, descolamento da retina e catarata traumática, foram descritos em menos de 1% dos doentes (Tabela 5). Estes foram atribuídos pelos investigadores como relacionados com o procedimento de injeção.^{59, 60}

Tabela 5 – Eventos adversos relacionados com o procedimento de injeção que ocorreram no Estudo VISION (2 anos).⁵⁸⁻⁶⁰

Intervenção População Tempo	Pegaptanib			
	892 doentes 1º ano (54 semanas)		374 doentes 2º ano (48 semanas)	
Evento Adverso	Casos	%	Casos	%
Endoftalmite	12	1,3%	0	0,0%
Catarata traumática	5	0,6%	0	0,0%
Descolamento da retina	6	0,7%	4	1,1%

A nível sistémico não ocorreram eventos adversos relevantes. Os eventos adversos sistémicos mais frequentes foram nasofaringite, hipertensão e cefaleia. A frequência dos eventos adversos mais comuns diminuiu no segundo ano (Tabela 6).^{58, 59} O risco de ocorrência de eventos adversos sistémicos foi similar ao risco no grupo controlo^{58, 59} (Tabela

6) e os eventos adversos sistêmicos observados no terceiro ano foram coincidentes com os dos anos anteriores.⁶⁰

A taxa de mortes, no primeiro ano, foi de 2% (19/892 doentes), a qual diminui no segundo (0,5% - 2/374 doentes) e no terceiro ano de estudo (1% - 6/51 doentes).⁵⁹

Tabela 6 – Eventos adversos sistêmicos que ocorreram no Estudo VISION (2 anos).^{58, 59}

Tempo	1º ano (54 semanas)				2º ano (48 semanas)					
	População Intervenção		892 doentes Pegaptanib		298 doentes Controlo		374 doentes Pegaptanib		51 doentes Controlo	
Eventos Adversos Sistêmicos	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
<i>Infeções e infestações</i>										
Infeção do trato urinário	-	-	-	-	13	3,5%	3	5,9%		
Infeção do trato respiratório	-	-	-	-	15	4,0%	2	3,9%		
Influenza	-	-	-	-	12	3,2%	2	3,9%		
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>										
Anemia	-	-	-	-	16	4,3%	2	3,9%		
<i>Doenças do sistema nervoso</i>										
Cefaleia	59	6,6%	11	3,7%	19	5,1%	1	2,0%		
Tonturas	-	-	-	-	9	2,4%	1	2,0%		
<i>Cardiopatias</i>										
IC congestiva	-	-	-	-	4	1,1%	4	7,8%		
Bradycardia	-	-	-	-	1	0,3%	4	7,8%		
<i>Vasculopatias</i>										
Hipertensão	69	7,7%	22	7,4%	21	5,6%	3	5,9%		
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>										
Nasofaringite	69	7,7%	19	6,4%	30	8,0%	3	5,9%		
Bronquite	39	4,4%	10	3,4%	-	-	-	-		
<i>Doenças gastrointestinais</i>										
Náusea	36	4,0%	13	4,4%	-	-	-	-		
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>										
Artralgia	36	4,0%	17	5,7%	-	-	-	-		
Dor de costas	-	-	-	-	13	3,5%	3	5,9%		
Morte	19	2,1%	6	2,0%	2	0,5%	0	0,0%		

O pegaptanib não esteve associado à ocorrência de eventos adversos sistêmicos relacionados com a inibição sistêmica do VEGF. A frequência deste tipo de eventos foi baixa (Tabela 7).^{58, 59} No terceiro ano de estudo, apenas foram registados dois enfartes do miocárdio (2%).⁶⁰

Tabela 7 – Eventos Adversos relacionados com a inibição sistêmica do VEGF que ocorreram no estudo VISION (2 anos).^{58, 59}

Tempo	1º ano (54 semanas)				2º ano (48 semanas)					
	População Intervenção		892 doentes Pegaptanib		298 doentes Controlo		374 doentes Pegaptanib		51 doentes Controlo	
Eventos Adversos	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Eventos tromboembólicos	52	5,8%	18	6,0%	18	4,8%	5	9,8%		
Eventos tromboembólicos graves	33	3,7%	11	3,7%	12	3,2%	4	7,8%		
Hipertensão	90	10,1%	31	10,4%	28	7,5%	3	5,9%		
Hemorragia não-ocular grave	7	0,8%	3	1,0%	2	0,5%	1	2,0%		

Durante os três anos do Estudo VISION não se verificaram alterações significativas nos sinais vitais ou testes laboratoriais.⁵⁸⁻⁶⁰

Não foram detetados anticorpos contra o pegaptanib, nem foi desencadeada nenhuma resposta imunológica à administração deste.⁵⁸⁻⁶⁰

4.2. Ranibizumab

i. Degenerescência Macular relacionada com a Idade Neovascular

Vários ensaios clínicos de fase III demonstraram a eficácia do ranibizumab. Nestes estudos verificou-se sempre uma melhoria da acuidade visual média nos doentes randomizados com ranibizumab, em contraste com uma perda significativa da acuidade visual nos doentes do grupo controlo.⁶¹⁻⁶⁵

Os ensaios clínicos de fase III que avaliaram a segurança do ranibizumab no tratamento da DMI neovascular foram o Estudo MARINA (*Minimally classic/occult trial of the anti-VEGF Antibody Ranibizumab In the treatment of Neovascular Age-related macular degeneration*), de 24 meses⁶¹; o Estudo ANCHOR (*Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD*), de 24 meses^{62, 63}; e o Estudo PIER (*a Phase IIIb, multicenter, randomized, double-masked, sham Injection-controlled study of the Efficacy and safety of Ranibizumab*), de 24 meses^{64, 65}.

Em todos os ensaios clínicos realizados, a população de doentes foi aleatorizada em três grupos. Um grupo de controlo com tratamento simulado ou tratamento com terapia fotodinâmica com verteporfina (VPDT) e dois grupos de tratamento mensal com ranibizumab com duas doses diferentes, 0,3 mg ou 0,5 mg.^{61, 62, 64, 65} No estudo PIER, ao contrário dos estudos MARINA e ANCHOR, nos quais o regime posológico adotado é mensal, os doentes receberam três injeções mensais consecutivas, seguidas de administrações a cada 3 meses.⁶⁴ No segundo ano do estudo PIER, os doentes dos grupos que recebiam o controlo ou 0,3 mg de ranibizumab passaram a receber 0,5 mg de ranibizumab.⁶⁵

Relativamente à segurança do tratamento com ranibizumab, a taxa de ocorrência de eventos adversos oculares e eventos adversos sistémicos foi semelhante à taxa do grupo de controlo (Tabela 8). Os eventos adversos oculares ocorreram com maior frequência. Os eventos adversos graves não foram significativos. A proporção de doentes que experienciou um evento adverso foi superior nos estudos MARINA e ANCHOR comparativamente ao estudo PIER. O número de doentes que descontinuou o tratamento devido à ocorrência de um evento adverso foi baixo (< 3%).^{61, 62, 64, 65}

IV. Resultados

Tabela 8 – Eventos adversos que ocorreram nos Estudos MARINA, ANCHOR e PIER (1 ano).²⁴

Estudo Tempo Intervenção População	MARINA				ANCHOR				PIER			
	12 meses				12 meses				12 meses			
	Controlo 236 doentes		Ranibizumab 477 doentes		VPDT 143 doentes		Ranibizumab 277 doentes		Controlo 62 doentes		Ranibizumab 120 doentes	
Eventos Adversos	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Oculares*	229	97,0%	466	97,7%	138	96,5%	261	94,2%	57	91,9%	98	81,7%
graves	12	5,1%	30	6,3%	6	4,2%	14	5,1%	9	14,5%	8	6,7%
descontinuação	8	3,4%	7	1,5%	1	0,7%	6	2,2%	9	14,5%	1	0,8%
Sistémicos	192	81,4%	412	86,4%	114	79,7%	222	80,1%	40	64,5%	86	71,7%
graves	39	16,5%	87	18,2%	28	19,6%	48	17,3%	6	9,7%	15	12,5%
descontinuação	5	2,1%	7	1,5%	6	4,2%	7	2,5%	0	0,0%	0	0,0%

VPDT=Terapia fotodinâmica com verteporfina; *eventos adversos que ocorreram no olho de estudo

Os eventos adversos oculares que ocorreram com maior frequência no primeiro ano de estudo foram hemorragia da conjuntiva, dor ocular, flocos vítreos e hemorragia da retina (Tabela 9). No entanto, o evento adverso ocular que apresenta maior preocupação é o aumento da pressão intraocular. Esta mostrou-se aumentada nos grupos com ranibizumab, 1 hora após a injeção. A sua severidade foi classificada como ligeira a moderada.^{61, 62, 64, 65}

Tabela 9 – Eventos adversos oculares que ocorreram nos estudos MARINA, ANCHOR e PIER (1 ano).²⁴

Estudo Tempo Intervenção População	MARINA [#]				ANCHOR [#]				PIER [#]			
	12 meses				12 meses				12 meses			
	Controlo 236 doentes		Ranibizumab 477 doentes		VPDT 143 doentes		Ranibizumab 277 doentes		Controlo 62 doentes		Ranibizumab 120 doentes	
EA Oculares	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Hemorragia da conjuntiva	139	58,9	337	70,6	65	45,5	179	64,6	18	29,0	53	44,2
Degeneração macular	125	53,0	174	36,5	89	62,2	100	36,1	24	38,7	24	20,0
Dor ocular	57	24,2	148	31,0	24	16,8	67	24,2	7	11,3	21	17,5
Flocos vítreos	14	5,9	112	23,5	6	4,2	41	14,8	-	-	-	-
Hemorragia da retina	101	42,8	86	18,0	76	53,1	46	16,6	23	37,1	23	19,2
Sensação corpo estranho no olho	27	11,4	80	16,8	15	10,5	18	6,5	-	-	-	-
Descolamento do vítreo	30	12,7	79	16,6	26	18,2	40	14,4	11	17,7	10	8,3
PIO aumentada	7	3,0	77	16,1	10	7,0	43	15,5	3	4,8	18	15,0

VPDT=Terapia fotodinâmica com verteporfina; EA= Eventos Adversos; PIO=Pressão Intraocular; EPR=Epitélio pigmentado da retina; #EA cuja incidência foi >15% no grupo 0,5R.

As taxas de eventos descritos como estando relacionados com o ranibizumab quer pela sua via de administração, quer pelo seu mecanismo de ação, foram baixas ou ausentes (Tabela 10).²⁴ No estudo PIER, não foram reportados casos de endoftalmite ou descolamento da retina.^{64, 65}

Tabela 10 – Eventos adversos relacionados com o procedimento de injeção que ocorreram nos estudos MARINA e ANCHOR (1 ano).²⁴

Estudo Tempo Intervenção População	MARINA 12 meses				ANCHOR 12 meses			
	Controlo 236 doentes		Ranibizumab 477 doentes		VPDT 143 doentes		Ranibizumab 277 doentes	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
EA Oculares graves								
Catarata traumática	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Endoftalmite	0	0,0%	2	0,4%	0	0,0%	1	0,4%
Descolamento da retina	0	0,0%	1	0,2%	1	0,7%	1	0,4%

VPDT=Terapia fotodinâmica com verteporfina; EA= Eventos Adversos.

A maioria dos eventos adversos oculares foi classificada como transitória, com severidade ligeira a moderada, pelos investigadores do estudo.^{61, 62, 64, 65}

Nos eventos adversos sistémicos não se registaram diferenças significativas entre o grupo de controlo e os grupos de tratamento com ranibizumab (Tabela 11).^{61, 62, 64, 65}

Tabela 11 – Eventos adversos sistémicos que ocorreram nos estudos MARINA e ANCHOR (1 ano).²⁴

Estudo Tempo Intervenção População	MARINA 12 meses				ANCHOR 12 meses			
	Controlo 236 doentes		Ranibizumab 477 doentes		VPDT 143 doentes		Ranibizumab 277 doentes	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Eventos Adversos Sistémicos								
<i>Infeções e Infestações</i>								
Infeção do trato respiratório superior	15	6,4%	26	5,5%	6	4,2%	16	5,8%
Infeção do trato urinário	12	5,1%	22	4,6%	9	6,3%	17	6,1%
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>								
Anemia	8	3,4%	16	3,4%	4	2,8%	12	4,3%
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>								
Ansiedade	1	0,4%	14	2,9%	8	5,6%	8	2,9%
<i>Doenças do sistema nervoso</i>								
Cefaleia	15	6,4%	38	8,0%	7	4,9%	22	7,9%
Tonturas	16	6,8%	16	3,4%	4	2,8%	10	3,6%
<i>Vasculopatias</i>								
Hipertensão	23	9,7%	40	8,4%	12	8,4%	12	4,3%
Pressão arterial aumentada	14	5,9%	25	5,2%	3	2,1%	10	3,6%
<i>Doenças gastrointestinais</i>								
Diarreia	12	5,1%	15	3,1%	6	4,2%	10	3,6%
Refluxo gastroesofágico	6	2,5%	12	2,5%	8	5,6%	9	3,2%
Náusea	10	4,2%	27	5,7%	7	4,9%	12	4,3%
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>								
Bronquite	12	5,1%	28	5,9%	9	6,3%	15	5,4%
Tosse	10	4,0%	36	7,5%	8	5,6%	16	5,8%
Nasofaringite	23	9,7%	39	8,2%	15	10,5%	35	12,6%
Sinusite	9	4,2%	27	5,7%	9	6,3%	14	5,1%
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>								
Artralgia	14	5,9%	25	5,2%	9	6,3%	12	4,3%
Artrite	14	5,9%	17	3,6%	5	3,5%	4	1,4%
Dor nas costas	13	5,5%	27	5,7%	13	9,1%	7	2,5%

VPDT=Terapia fotodinâmica com verteporfina.

Contudo, no estudo ANCHOR, um evento adverso sistémico, dor nas costas, destacou-se pela sua maior frequência no grupo controlo (doentes tratados com VPDT). No total, 9,0% dos doentes tratados com VPDT foram afetados em comparação com 3% dos doentes tratados com ranibizumab. No entanto, este evento adverso face ao tratamento com verteporfina encontra-se já descrito e relacionado com a perfusão deste medicamento.⁶⁶

O evento adverso sistémico relacionado com a inibição sistémica do VEGF que ocorreu com maior frequência nos grupos de tratamento com ranibizumab foi hemorragia não-ocular: 9,0% nos estudos MARINA (61) e ANCHOR (63) (Tabela 12) e 8,6% no estudo PIER⁶⁵.

Todos os outros eventos adversos característicos, tais como a hipertensão, bem como os eventos tromboembólicos, ocorreram em taxas semelhantes entre todos os grupos, nos estudos MARINA e ANCHOR (Tabela 12).^{61, 63} No estudo PIER, a taxa de hipertensão foi ligeiramente superior nos grupos de doentes tratados com ranibizumab, comparativamente ao grupo de doentes tratados com controlo (25,8% e 11,3%, respetivamente). No mesmo estudo, o grupo de tratamento com ranibizumab não registou nenhum evento tromboembólico.⁶⁵

Tabela 12 – Eventos adversos relacionados com a inibição sistémica do VEGF que ocorreram nos estudos MARINA e ANCHOR (2 anos).^{61, 63}

Estudo Tempo Intervenção População	MARINA 24 meses				ANCHOR 24 meses			
	Controlo 236 doentes		Ranibizumab 477 doentes		VPTD 143 doentes		Ranibizumab 277 doentes	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Hipertensão	38	16,1%	80	16,8%	23	16,1%	30	10,8%
Eventos tromboembólicos (APTC)								
Enfarte do miocárdio	4	1,7%	9	1,9%	2	1,4%	6	2,2%
AVC	2	0,8%	9	1,9%	2	1,4%	3	1,1%
Morte								
Causa vascular	4	1,7%	6	1,3%	3	2,1%	4	1,4%
Causa desconhecida	2	0,8%	5	1,0%	2	1,4%	4	1,4%
Hemorragia não-ocular								
Total	13	5,5%	43	9,0%	7	4,9%	25	9,0%
Graves	2	0,8%	8	1,7%	1	0,7%	7	2,5%

VPDT=Terapia fotodinâmica com verteporfina; APTC= *Antiplatelet Trialists' Collaboration*; AVC= Acidente Vascular Cerebral

O número de mortes foi baixo e comparável entre os grupos.^{61, 62, 64, 65}

Uma baixa percentagem de doentes apresentou valores positivos para anticorpos antes do início do estudo, nos estudos MARINA e ANCHOR. No estudo MARINA, no 1º ano de tratamento, as taxas de imunorreatividade mantiveram-se semelhantes em todos os grupos; no 2º ano de tratamento, os grupos de tratamento com ranibizumab mostraram maior imunorreatividade comparativamente ao grupo com placebo. No estudo ANCHOR,

observou-se um aumento na imunorreatividade nos doentes tratados com 0,5 mg de ranibizumab, comparativamente aos valores registados na *baseline* e aos outros grupos de tratamento. No estudo PIER, apenas dois doentes do grupo de tratamento com ranibizumab registaram valores positivos para anticorpos contra o ranibizumab.^{61, 62, 64}

ii. Edema Macular Diabético

O Estudo RESTORE (*Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema*) foi um ensaio clínico de fase III, aleatorizado, em dupla ocultação, multicêntrico e controlado. Os doentes foram aleatorizados em três grupos, um grupo de tratamento com 0,5 mg de ranibizumab (0,5R), um grupo de tratamento com 0,5 mg de ranibizumab em associação com fotocoagulação a laser (0,5R+L) e um grupo controlo com doentes tratados com fotocoagulação a laser apenas (L).⁶⁷

Nos 12 meses de estudo, verificou-se que o perfil de segurança do ranibizumab foi favorável e semelhante ao definido para o tratamento da DMI neovascular. A proporção de eventos adversos oculares e eventos adversos sistémicos foi semelhante nos três grupos de estudo. Dos 115 doentes que receberam ranibizumab, 19 doentes (42,6%) sofreram um evento adverso ocular. No entanto, nenhum foi classificado como grave (Tabela 13). Contrariamente, o grupo de doentes tratados com ranibizumab registou maior número de eventos adversos sistémicos graves, comparativamente aos outros grupos de tratamento.⁶⁷

Tabela 13 – Eventos adversos que ocorreram no estudo RESTORE.⁶⁷

Intervenção População	0,5R 115 doentes		0,5R+L 120 doentes		L 110 doentes	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Eventos Adversos Oculares	49	42,6%	51	42,5%	43	39,1%
graves	0	0,0%	2	1,7%	2	1,8%
Eventos Adversos Sistémicos	67	58,3%	55	45,8%	68	61,8%
graves	23	20,0%	17	14,2%	15	13,6%
Mortes	2	1,7%	2	1,7%	2	1,8%

0,5R= 0,5 mg de ranibizumab; 0,5R+L= 0,5 mg de ranibizumab + laser; L= laser

Os eventos adversos oculares mais frequentes no grupo de doentes tratados com ranibizumab foram dor ocular (11,3%), hiperemia conjuntival (7,8%) e hemorragia da conjuntiva (7,0%). Enquanto os eventos adversos sistémicos mais notificados foram nasofaringite (9,6%), hipertensão (7,8%) e infeção por *influenza* (5,2%) (Tabela 14). Não foi registado nenhum caso de endoftalmite, em qualquer um dos grupos.⁶⁷

Em 6 doentes, foram reportados eventos tromboembólicos (incluíram um acidente cerebrovascular e um enfarte do miocárdio). Em alguns doentes, ocorreu um aumento da PIO, observado no 12º mês do estudo, no qual a média da PIO foi de 20 mmHg comparando

com 12 mmHg no início do estudo, para o olho em estudo. Não ocorreram alterações significativas na pressão arterial e nos valores laboratoriais.⁶⁷

Tabela 14 – Eventos adversos oculares e eventos adversos sistémicos que ocorreram no estudo RESTORE.⁶⁷

Tempo Intervenção População	12 meses					
	0,5R 115 doentes		0,5R+L 120 doentes		L 110 doentes	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Eventos Adversos Oculares						
Dor ocular	13	11,3%	10	8,3%	12	10,9%
Hiperemia conjuntival	9	7,8%	6	5,0%	6	5,5%
Hemorragia da conjuntiva	8	7,0%	10	8,3%	0	0,0%
Sensação anómala no olho	5	4,3%	8	6,7%	2	1,8%
Edema da retina diabético	4	3,5%	3	2,5%	4	3,6%
Perda de visão	4	3,5%	2	1,7%	1	0,9%
Exsudado ocular	3	2,6%	4	3,3%	1	0,9%
Catarata	2	1,7%	6	5,0%	7	6,4%
Eventos Adversos Sistémicos						
Nasofaringite	11	9,6%	12	10,0%	16	14,5%
Hipertensão	9	7,8%	6	5,0%	8	7,3%
Influenza	6	5,2%	2	1,7%	6	5,5%
Dor nas costas	5	4,3%	3	2,5%	5	4,5%
Bronquite	4	3,5%	3	2,5%	2	1,8%
Náusea	4	3,5%	3	2,5%	4	3,6%
Infeção do trato urinário	4	3,5%	1	0,8%	0	0,0%
Cefaleia	3	2,6%	2	1,7%	4	3,6%

0,5R= 0,5 mg de ranibizumab; 0,5R+L= 0,5 mg de ranibizumab + laser; L= laser

Recentemente, dois ensaios clínicos de fase III, em dupla ocultação, aleatorizados e controlados, RISE e RIDE, avaliaram, do mesmo modo, a eficácia e segurança do ranibizumab no tratamento da perda de visão do EDM. Os doentes foram aleatorizados em grupos com tratamento diferente do estudo RESTORE (dois grupos de tratamento com ranibizumab, em duas doses diferentes e um grupo controlo com tratamento simulado).⁶⁸

Numa análise integrada dos dois estudos, verificou-se que a proporção de eventos adversos graves, sistémicos ou oculares, foi semelhante em todos os grupos de tratamento, ao longo dos 24 meses de estudo (Tabela 15).⁶⁸

Tabela 15 – Eventos adversos graves e número de mortes que ocorreram nos estudos RISE e RIDE.⁶⁸

Tempo Intervenção População	24 meses					
	Controlo 250 doentes		0,3R 250 doentes		0,5R 250 doentes	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
EA sistémicos graves	25	10,0%	19	7,6%	22	8,8%
EA oculares graves	16	6,4%	8	3,2%	19	7,6%
Mortes	8	3,2%	12	4,8%	14	5,6%

EA=Eventos Adversos; 0,3R= 0,3 mg de ranibizumab; 0,5R= 0,5 mg de ranibizumab

Os eventos adversos oculares graves relacionados com o procedimento de injeção foram raros (apenas 4 doentes tiveram endoftalmite, 1 doente no estudo RISE e 3 doentes no estudo RIDE).⁶⁸

O evento adverso ocular grave mais frequente foi hemorragia do vítreo. Os eventos adversos oculares mais notificados nos dois estudos foram hemorragia da conjuntiva, catarata, exsudado da retina e aumento da PIO (Tabela 16). Este último evento adverso ocorreu com maior frequência nos grupos de tratamento com ranibizumab (16,8% - 17,2% nos grupos com ranibizumab vs. 6,8% no grupo controlo).⁶⁸

Tabela 16 – Eventos adversos oculares que ocorreram nos estudos RISE e RIDE^{#,68}

Tempo Intervenção População	24 meses					
	Controlo 250 doentes		0,3R 250 doentes		0,5R 250 doentes	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Evento adverso ocular	216	86,4%	216	86,4%	212	84,8%
Hemorragia da conjuntiva	79	31,6%	118	47,2%	128	51,2%
Hemorragia da retina	49	19,6%	35	14,0%	44	17,6%
Catarata	48	19,2%	46	18,4%	44	17,6%
Dor ocular	32	12,8%	42	16,8%	43	17,2%
Exsudado da retina	39	15,6%	44	17,6%	41	16,4%
PIO aumentada	17	6,8%	44	17,6%	41	16,4%

PIO=Pressão Intraocular; #EA incidência >15% no grupo 0,5R; 0,3R= 0,3 mg de ranibizumab; 0,5R= 0,5 mg de ranibizumab

Nestes dois estudos, a taxa de eventos tromboembólicos foi similar entre o grupo de tratamento com controlo e o grupo de tratamento com ranibizumab (Tabela 17).⁶⁸

Tabela 17 – Eventos adversos relacionados com a inibição sistémica do VEGF nos estudos RISE e RIDE.⁶⁸

Estudos Tempo Intervenção População	RISE 24 meses				RIDE 24 meses			
	Controlo 123 doentes		Ranibizumab 251 doentes		Controlo 127 doentes		Ranibizumab 249 doentes	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Hipertensão	1	0,8%	5	2,0%	0	0,0%	4	1,6%
Eventos tromboembólicos (APTC)								
Enfarte do miocárdio	3	2,4%	5	2,0%	4	3,1%	8	3,2%
AVC	2	1,6%	4	1,6%	1	0,8%	3	1,2%
Morte								
Causa vascular	1	0,8%	4	1,6%	2	2,6%	7	2,8%
Causa desconhecida	0	0,0%	1	0,4%	0	0,0%	0	0,0%

APTC= Antiplatelets Trialists' Collaboration; AVC= Acidente Vascular Cerebral.

Os eventos adversos foram classificados pelos investigadores com severidade ligeira a moderada. Deste modo e a partir dos resultados obtidos relativos à segurança do ranibizumab no tratamento do EMD, o perfil de segurança deste é adequado.

iii. Oclusão do Ramo da Veia Central da Retina e Oclusão da Veia Central da Retina

A fim de avaliar a segurança do ranibizumab no tratamento da perda de visão devida a edema macular secundário a ORVCR e OVCR, dois estudos foram realizados: Estudo

BRAVO (*ranibizumab for the treatment of macular edema following bRAnch retinal Vein Occlusion: evaluation of efficacy and safety*)^{69, 70} e Estudo CRUISE (*ranibizumab for the treatment of macular edema after Central Retinal vein occlusion Study: Evaluation of efficacy and safety*).^{71, 72}

BRAVO e CRUISE são dois ensaios clínicos de fase III, multicêntricos, aleatorizados em três grupos, dois grupos de tratamento com ranibizumab e um grupo controlo. Os estudos tiveram a duração de 12 meses, divididos em dois períodos de 6 meses: o primeiro período correspondeu a tratamento com 0,3 mg de ranibizumab (0,3R) mensal ou 0,5 mg de ranibizumab (0,5R) mensal, controlado com tratamento simulado^{69, 71} seguido de um período de observação de 6 meses, recebendo ranibizumab apenas quando necessário (PRN)^{70, 72}.

Os eventos adversos oculares ocorreram com maior frequência do que os eventos adversos sistémicos. Comparando a incidência de todos os eventos adversos nos primeiros seis meses e nos seis meses de tratamento com ranibizumab PRN, verificou-se que esta foi maior no segundo período de estudo (Tabela 18).⁶⁹⁻⁷²

Tabela 18 – Eventos adversos que ocorreram nos estudos BRAVO e CRUISE (análise integrada).⁶⁹⁻⁷²

Tempo Intervenção População	0-6 meses								6-12 meses	
	Controlo		0,3R		0,5R		PRN			
	260 doentes		266 doentes		259 doentes		525 doentes			
	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%		
EA oculares	71	27,3%	102	38,3%	84	32,4%	210	40,0%		
Hemorragia da conjuntiva	50	19,2%	70	26,3%	57	22,0%	141	26,9%		
Dor ocular	19	7,3%	29	10,9%	35	13,5%	69	13,1%		
Irritação ocular	5	1,9%	9	3,4%	9	3,5%	22	4,2%		
PIO aumentada	4	1,5%	13	4,9%	9	3,5%	33	6,3%		
Sensação anómala no olho	9	3,5%	4	1,5%	8	3,1%	14	2,7%		
EA oculares graves	8	3,1%	7	2,6%	4	1,5%	21	4,0%		
EA sistémicos	3	1,2%	2	0,8%	4	1,5%	8	1,5%		
relacionados com inibição sistémica do VEGF	1	0,8%	4	3,0%	5	3,8%	14	3,7%		
APTC ATE	1	0,8%	0	0,0%	2	1,5%	4	1,1%		

EA=Eventos adversos; PIO= Pressão Intraocular; APTC ATE= *Antiplatelet Trialists' Collaboration arterial thromboembolic events*

Hemorragia da conjuntiva e dor ocular foram os eventos adversos oculares mais frequentes, nos dois períodos de estudo, tanto no grupo controlo, como nos grupos com administrações intravítreas de ranibizumab. Os eventos adversos oculares graves ocorreram a uma taxa baixa.⁷³

Os eventos adversos sistémicos mais frequentes foram hipertensão e nasofaringite. A taxa de eventos adversos sistémicos graves relacionados com a inibição sistémica do VEGF foi baixa. O mesmo se verificou para os eventos tromboembólicos. Os eventos adversos sistémicos foram classificados como de severidade ligeira a moderada.⁷³

Em geral, o ranibizumab foi bem tolerado. A taxa de descontinuação do tratamento devido a um evento adverso foi baixa. Não foram registados doentes com valores positivos para anticorpos contra o ranibizumab.⁷³

4.3. VEGF Trap-eye

A eficácia e segurança de VEGF Trap-eye foram demonstradas em dois ensaios clínicos aleatorizados e controlados de fase III denominados estudos VIEW 1 e VIEW 2 (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and safety in Wet AMD).⁷⁴

Os estudos incluíram 2419 doentes aleatorizados em quatro grupos de tratamento: 0,5 mg de VEGF Trap-eye a cada 4 semanas (0,5q4); 2 mg de VEGF Trap-eye a cada 4 semanas (2q4); 2 mg de VEGF Trap-eye a cada 8 semanas após 3 injeções consecutivas iniciais (2q8); e 0,5 mg de ranibizumab mensal (Rq4).⁷⁴

Os resultados mostraram que VEGF Trap-eye no regime 2q4 melhora a acuidade visual quando comparado com ranibizumab (ganho de 10,9 letras vs. 8,1 letras, respectivamente) e que VEGF Trap-eye no regime 2q8 tem resultados semelhantes ao regime de ranibizumab a cada 4 semanas.⁷⁴

O VEGF Trap-eye apresenta um perfil de segurança favorável, baseado nos resultados dos estudos VIEW1 e VIEW2, os quais apresentaram resultados semelhantes e consistentes.⁷⁴

A incidência de eventos adversos em todos os grupos de tratamento foi similar no primeiro ano de estudo (Tabela 19). Em 1824 doentes tratados com VEGF Trap-eye, 1655 doentes (90,7%) foram expostos a pelo menos um evento adverso. Uma proporção semelhante verifica-se no grupo comparador, no qual 538 doentes em 595 doentes (90,4%) sofreram pelo menos um evento adverso.²⁷

Tabela 19 – Eventos adversos que ocorreram nos estudos VIEW1 e VIEW2 (1 ano).²⁷

Tempo Intervenção Posologia População	52 semanas									
	Ranibizumab Rq4		VEGF Trap-eye							
	595 doentes		2q4 613 doentes		0,5q4 601 doentes		2q8 610 doentes		Total 1824 doentes	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Eventos adversos	538	90,4%	555	90,5%	535	89,0%	565	92,6%	1655	90,7%
graves	103	17,3%	95	15,5%	97	16,1%	104	17,0%	296	16,2%
morte	7	1,2%	2	0,3%	3	0,5%	8	1,3%	14	0,7%
EA oculares	433	72,8%	419	68,4%	408	67,9%	436	71,5%	1263	69,2%
graves	19	3,2%	13	2,1%	11	1,8%	12	2,0%	36	2,0%
relacionado com ME	39	6,6%	28	4,6%	34	5,7%	33	5,4%	95	5,2%
EA sistémicos	415	69,7%	451	73,6%	437	72,7%	436	71,5%	1324	72,6%
graves	83	13,9%	76	12,4%	87	14,5%	89	14,6%	252	13,8%
relacionado com ME	6	1,0%	12	2,0%	8	1,3%	11	1,8%	31	1,7%

EA=Eventos Adversos; Rq4= ranibizumab a cada 4 semanas; 2q4= 2 mg de VEGF Trap-eye a cada 4 semanas; 0,5q4= 0,5 mg de VEGF Trap-eye a cada 4 semanas; 2q8= 2 mg de VEGF Trap-eye a cada 8 semanas; ME=Medicamento Experimental

Não existem diferenças significativas entre o grupo comparador e os grupos de doentes tratados com VEGF Trap-eye, quer na frequência de eventos adversos oculares

(73% vs. 69%, respetivamente), quer na frequência de eventos adversos sistémicos (70% vs. 73%).²⁷

A frequência de eventos adversos graves, independentemente da sua natureza (oculares ou sistémicos) foi baixa, nos dois estudos.²⁷

A frequência de eventos adversos relacionados com o tratamento (ranibizumab ou VEGF Trap-eye) foi baixa (atingiu proporções de 1,0% - 7,0% nos quatro grupos de tratamento).^{27, 74} Numa análise integrada dos estudos VIEW1 e VIEW2, os eventos adversos oculares mais reportados, às 96 semanas (após dois anos de estudo), nos grupos tratados com VEGF Trap-eye, foram hemorragia da conjuntiva (26,7%), hemorragia da retina (14,6%), acuidade visual reduzida (12,7%) e dor ocular (10,3%) (Tabela 20).²⁷

Tabela 20 – Eventos adversos oculares que ocorreram nos estudos VIEW1 e VIEW2 (análise integrada às 52 semanas e às 96 semanas (fim do estudo)).²⁷

Intervenção Posologia População Análise dos resultados	Ranibizumab 0,5q4 595 doentes				VEGF Trap-eye 2q4 + 0,5q4 + 2q8 1824 doentes			
	às 52 semanas		às 96 semanas		às 52 semanas		às 96 semanas	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Evento Adverso Ocular								
Hemorragia da conjuntiva	167	28,1%	178	29,9%	451	24,7%	487	26,7%
Acuidade visual reduzida	40	6,7%	67	11,3%	160	8,8%	231	12,7%
Dor ocular	53	8,9%	62	10,4%	158	8,7%	188	10,3%
Degeneração macular	39	6,6%	49	8,2%	158	8,7%	163	8,9%
Hemorragia da retina	48	8,1%	85	14,3%	133	7,3%	166	14,6%
Descolamento do vítreo	33	5,5%	48	8,1%	110	6,0%	154	8,4%
Flocos vítreos	44	7,4%	58	9,7%	108	5,9%	138	7,6%
PIO aumentada	41	6,9%	64	10,8%	95	5,2%	132	7,2%

Rq4= ranibizumab a cada 4 semanas; 2q4= 2 mg de VEGF Trap-eye a cada 4 semanas; 0,5q4= 0,5 mg de VEGF Trap-eye a cada 4 semanas; 2q8= 2 mg de VEGF Trap-eye a cada 8 semanas; PIO= Pressão Intraocular.

Relativamente aos eventos adversos oculares graves relacionados com o procedimento de injeção, a sua frequência foi baixa, não atingindo 1% da população do estudo (Tabela 21).⁷⁴

Tabela 21 – Eventos adversos relacionados com o procedimento de injeção que ocorreram nos estudos VIEW1 e VIEW2 (1 ano).⁷⁴

Tempo Intervenção Posologia População	52 semanas									
	Ranibizumab		VEGF Trap-eye							
	Rq4 n=595		2q4 n=613		0,5q4 n=601		2q8 n=610		Total n=1824	
Evento Adverso	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Endoftalmite	3	0,5%	3	0,5%	0	0,0%	0	0,0%	3	0,2%
Catarata traumática	1	0,2%	1	0,2%	1	0,2%	1	0,2%	4	0,2%
Descolamento da retina	1	0,2%	0	<0,01%	2	0,3%	0	0,0%	2	0,1%

Rq4= ranibizumab a cada 4 semanas; 2q4= 2 mg de VEGF Trap-eye a cada 4 semanas; 0,5q4= 0,5 mg de VEGF Trap-eye a cada 4 semanas; 2q8= 2 mg de VEGF Trap-eye a cada 8 semanas.

Os eventos adversos sistémicos mais notificados, de acordo com a terminologia MedDRA, encontram-se classificados em infeções e infestações (por exemplo, nasofaringite, infeção do trato respiratório superior e infeção do trato urinário⁷⁴), investigações (p.e. concentração de glicose no sangue aumentada) e doenças do sistema nervoso (p.e. cefaleia, tonturas) (Tabela 22).²⁷

As taxas de eventos adversos sistémicos graves foram semelhantes em todos os grupos de estudos.²⁷

Tabela 22 – Eventos adversos sistémicos que ocorreram nos estudos VIEW1 e VIEW2 (1 ano).⁷⁴

Estudo Tempo Intervenção Posologia População	VIEW1 e VIEW2 52 semanas									
	Ranibizumab		VEGF Trap-eye							
	Rq4		2q4		0,5q4		2q8		Total	
	595 doentes		613 doentes		601 doentes		610 doentes		1824 doentes	
Eventos Adversos sistémicos	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Infeções e infestações	200	33,6%	168	27,4%	169	28,1%	177	29,0%	514	28,2%
Doenças do sangue do sistema linfático	21	3,5%	11	1,8%	26	4,3%	19	3,1%	51	2,8%
Doenças do metabolismo e da nutrição	41	6,9%	43	7,0%	42	7,0%	47	7,7%	132	7,2%
Doenças do sistema imunitário	8	1,3%	10	1,6%	12	2,0%	16	2,6%	38	2,1%
Perturbações do foro psiquiátrico	21	3,5%	10	1,6%	15	2,5%	14	2,3%	39	2,1%
Doenças do sistema nervoso	62	10,4%	73	11,9%	73	12,1%	82	13,4%	228	12,5%
Afeções do ouvido e do labirinto	7	1,2%	2	0,3%	6	1,0%	11	1,8%	24	1,3%
Cardiopatias	73	12,3%	78	12,7%	64	10,6%	72	11,8%	214	11,7%
Vasculopatias	61	10,3%	63	10,3%	50	8,3%	51	8,4%	164	9,0%
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	71	11,9%	59	9,6%	50	8,3%	60	9,8%	169	9,3%
Doenças gastrointestinais	82	13,8%	79	12,9%	71	11,8%	85	13,9%	235	12,9%
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	22	3,7%	16	2,6%	25	4,2%	20	3,3%	61	3,3%
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	85	14,3%	66	10,8%	71	11,8%	80	13,1%	217	11,9%
Doenças renais e urinárias	19	3,2%	11	1,8%	19	3,2%	15	2,5%	45	2,5%
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos	22	3,7%	15	2,4%	21	3,5%	22	3,6%	58	3,2%
Perturbações gerais e alterações no local de administração	37	6,2%	42	6,9%	45	7,5%	35	5,7%	122	6,7%
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	61	10,3%	51	8,3%	73	12,1%	72	11,8%	196	10,7%
Investigações	91	15,3%	120	19,6%	114	19,0%	121	19,8%	355	19,5%

Rq4= ranibizumab a cada 4 semanas; 2q4= 2 mg de VEGF Trap-eye a cada 4 semanas; 0,5q4= 0,5 mg de VEGF Trap-eye a cada 4 semanas; 2q8= 2 mg de VEGF Trap-eye a cada 8 semanas.

As taxas de eventos adversos relacionados com a inibição sistêmica do VEGF e de eventos tromboembólicos foram semelhantes em todos os grupos de estudos, independentemente da dose ou do regime posológico (Tabela 23).⁷⁴

Tabela 23 – Eventos Adversos relacionados com a inibição sistêmica do VEGF que ocorreram nos estudos VIEW 1 e VIEW 2 (1 ano).⁷⁴

Tempo Intervenção Posologia População	Ranibizumab		52 semanas VEGF Trap-eye				Total			
	Rq4		2q4		0,5q4		2q8		1824 doentes	
	595 doentes		613 doentes		601 doentes		610 doentes		1824 doentes	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Hipertensão	58	9,7%	59	9,6%	48	8,0%	59	9,7%	166	9,1%
Eventos tromboembólicos (APTC)										
Enfarte do miocárdio	6	1,0%	3	0,5%	6	1,0%	6	1,0%	15	0,8%
AVC	2	0,3%	2	0,3%	3	0,5%	3	0,5%	8	0,4%
Morte										
Causa vascular	2	0,3%	1	0,2%	3	0,5%	5	0,8%	9	0,5%
Hemorragia não-ocular	1	0,2%	3	0,5%	3	0,5%	4	0,7%	10	0,5%

Rq4= ranibizumab a cada 4 semanas; 2q4= 2 mg de VEGF Trap-eye a cada 4 semanas; 0,5q4= 0,5 mg de VEGF Trap-eye a cada 4 semanas; 2q8= 2 mg de VEGF Trap-eye a cada 8 semanas; APTC= *Antiplatelet Trialists' Collaboration*; AVC= Acidente Vascular Cerebral.

O VEGF Trap-eye não demonstrou potencial de imunogenicidade. A incidência de imunorreatividade foi semelhante em todos os grupos, antes e após o estudo. Apenas foi registado um caso de valores positivos de anticorpos contra o VEGF Trap-eye.⁷⁴

5. Identificação da iatrogenia medicamentosa na fase pós-comercialização dos medicamentos biológicos oftálmicos

5.1. Pegaptanib

Ensaio clínico

Após revisão de todos os títulos e resumos resultantes da pesquisa, não foram identificados ensaios clínicos realizados na fase pós-comercialização, para a indicação terapêutica aprovada.

Casos Reportados na Literatura

A reação adversa mais reportada foi rasgadura do epitélio pigmentado da retina (EPR), identificada em 10 doentes (Tabela 24). Oito desses doentes desenvolveram rasgadura do EPR após a primeira injeção, enquanto os restantes desenvolveram após a segunda injeção. A duração da reação variou entre uma a oito semanas. Em alguns casos foi reportada perda de visão ou da acuidade visual.⁷⁵⁻⁷⁷

Reação de hipersensibilidade foi outra reação descrita, a qual ocorreu em dois doentes. Um dos doentes sofreu uma reação anafilática/anafilactóide retardada e prolongada após a primeira injeção de pegaptanib intravítreo, enquanto o outro doente desenvolveu edema dos lábios e *rash* durante seis meses (quatro injeções de tratamento). Os quais desapareceram após suspensão do tratamento.⁷⁸

O outro caso identificado na literatura reporta o desenvolvimento de endoftalmite infecciosa após administração de pegaptanib intravítreo. O doente fez tratamento para tratar a reação que consistiu na administração de antibióticos. Contudo, o tratamento da reação não foi efetivo. Recorreu-se a vitrectomia para reverter a reação.⁷⁹

Tabela 24 – Reações adversas ao pegaptanib reportadas na literatura.

Reação Adversa	RAM (n)	Referências
Rasgaduras do EPR	10	Dhalla et al ⁷⁵ Singh et al ⁷⁶ Chang et al ⁷⁷
Reações de hipersensibilidade	2	Steffeinsmeier et al ⁷⁸
Endoftalmite infecciosa	1	Chen et al ⁷⁹

RAM= Reação Adversa Medicamentosa; EPR= Epitélio Pigmentado da Retina.

Notificações Espontâneas de Reações Adversas Medicamentosas

Da pesquisa por notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas relativas ao Macugen® (pegaptanib), resultaram 125 casos individuais desde a data da aprovação, 31 de janeiro de 2006 até 31 de maio de 2013.⁸⁰

A maioria das reações adversas (64,8%) ocorreu em indivíduos de idade avançada (idade superior a 65 anos) (Figura 2).⁸⁰

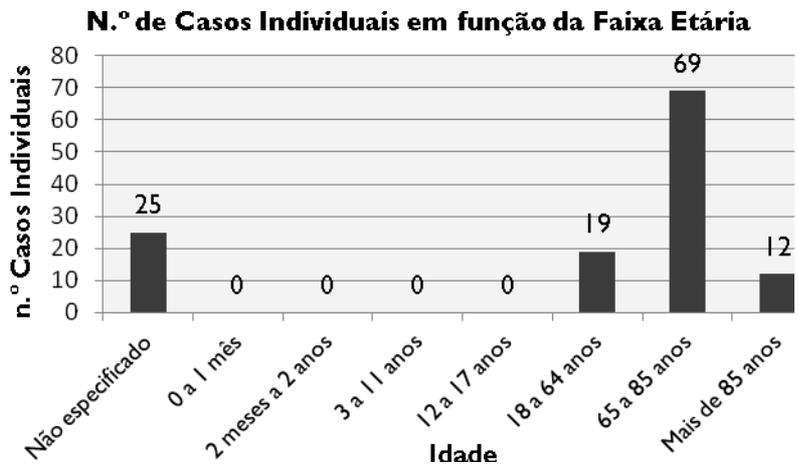


Figura 2 - Representação do número de casos individuais em função da faixa etária dos indivíduos afetados.⁸⁰

Agrupando as reações adversas por classes de sistemas de órgãos, verificou-se que as “Afeções oculares” foram o grupo de reações que mais ocorreram (27,0%), seguidas das “Doenças do sistema nervoso” (15,8%), “Perturbações gerais e alterações no local de administração” (7,2%) e “Infeções e infestações” (6,8%) (Figura 3).⁸⁰

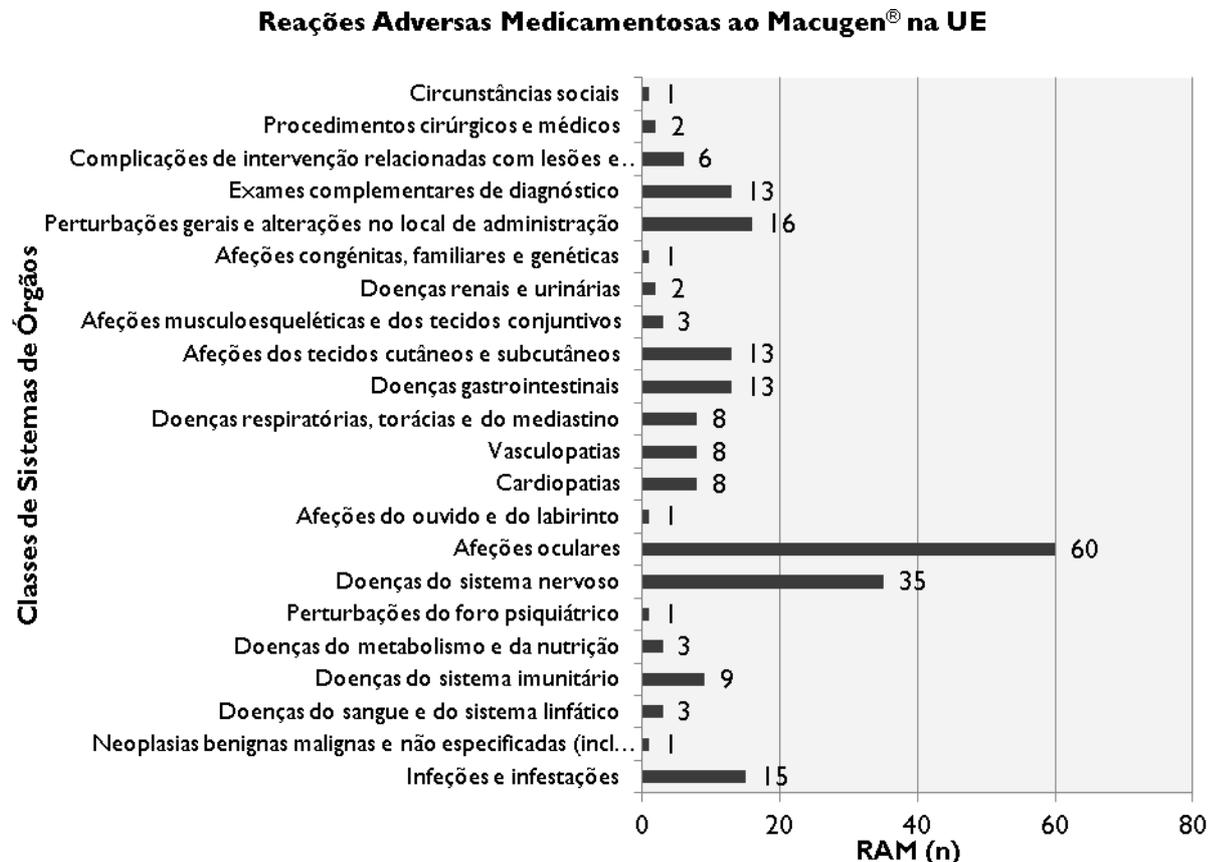


Figura 3 - Reações adversas medicamentosas que ocorreram durante o tratamento com Macugen® (pegaptanib), agrupadas por classes de sistemas de órgãos, de acordo com o dicionário MedDRA®.⁸⁰

Na pesquisa, foram identificadas 97 reações adversas oculares. As reações adversas mais frequentes, que ocorreram mais de 3% (no total de RAM notificadas), encontram-se descritas na Tabela 25. A reação adversa ocular mais notificada foi acuidade visual reduzida.⁸⁰

Tabela 25 – Reações adversas medicamentosas oculares que ocorreram durante o tratamento com Macugen® (pegaptanib) (>3%).⁸⁰

RAM ocular	Reações (n)	%
Acuidade visual reduzida	12	12,4%
Hemorragia da retina	6	6,2%
Dor ocular	5	5,2%
Perda de visão	5	5,2%
Catarata	4	4,1%
Hemorragia do coróide	4	4,1%
Hiperemia ocular	4	4,1%
Neovascularização do coróide	3	3,1%
Hemorragia do olho	3	3,1%
Edema macular	3	3,1%
Rasgadura da retina	3	3,1%

RAM= Reação Adversa Medicamentosa.

Na Tabela 26 estão descritas a ocorrência das principais reações adversas relacionadas com o procedimento de injeção, na prática clínica, ao Macugen® (pegaptanib).

Tabela 26 – Reações adversas relacionadas com o procedimento de injeção durante o tratamento com Macugen® (pegaptanib).⁸⁰

RAM relacionada com o procedimento de injeção	Reações (n)
Descolamento do vítreo	0
Endoftalmite	10
Catarata	4

RAM= Reação Adversa Medicamentosa.

No tratamento com Macugen® (pegaptanib) foram reportadas 198 reações adversas não-oculares (sistêmicas). As reações mais frequentes, que ocorreram mais de 3% (no total de RAM notificadas), encontram-se descritas na Tabela 27.⁸⁰

Tabela 27 – Reações adversas medicamentosas sistêmicas que ocorreram durante o tratamento com Macugen® (pegaptanib) (>3%).⁸⁰

RAM sistêmica	Reações (n)	%
AVC	16	8,1%
Endoftalmite	10	5,1%
PIO aumentada	8	4,0%
Náusea	5	2,5%
Hipertensão	5	2,5%

RAM= Reação Adversa Medicamentosa; AVC= Acidente Vascular Cerebral; PIO= Pressão Intraocular.

As principais reações adversas relacionadas com a inibição sistêmica do VEGF, incluindo as reações adversas tromboembólicas, encontram-se descritas na Tabela 28.

IV. Resultados

Tabela 28 – Reações Adversas relacionadas com a inibição sistémica do VEGF ao Macugen® (pegaptanib).⁸⁰

Reações Adversas	Reações (n)
Hipertensão	6
Reações tromboembólicas (APTC)	
Enfarte do miocárdio não-fatal	1
AVC não-fatal	13
Morte	
Causa vascular	8
Causa desconhecida	2
Hemorragia não-ocular	1

APTC= *Antiplatelet Trialists Collaboration*; AVC= Acidente Vascular Cerebral.

Não foram notificados casos de teste de anticorpos contra o Macugen® (pegaptanib) positivo.⁸⁰

5.2. Ranibizumab

Ensaio clínico

i. Degenerescência Macular relacionada com a Idade Neovascular

Cinco ensaios clínicos de fase III e um ensaio de fase IV foram realizados após entrada no mercado do ranibizumab, para o tratamento da DMI neovascular.

O estudo SAILOR (*Safety Assessment of Intravitreal Lucentis for AMD*) foi um ensaio clínico de follow-up dos estudos MARINA e ANCHOR, com a duração de 12 meses, com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia de ranibizumab em longo tempo de latência. O estudo seguiu 4300 doentes divididos em duas coortes: na 1ª coorte, os doentes foram aleatorizados em dois grupos com posologias diferentes, 0,3 mg e 0,5 mg de ranibizumab, e receberam três doses iniciais mensais, seguidas de um período PRN; na 2ª coorte, todos os doentes receberam uma dose inicial de 0,5 mg de ranibizumab, seguida de regime de tratamento PRN.⁸¹

Os resultados indicaram que 50% dos doentes da coorte 2 descontinuaram o tratamento (apenas 1,8% devido a um evento adverso). As taxas de eventos adversos foram semelhantes em todos os grupos. Os eventos “morte não-vascular”, “AVC” e “hemorragia não-ocular” foram numericamente superiores no grupo de doentes tratados com 0,5 mg de ranibizumab, apesar de não terem sido estatisticamente significativos. A taxa de eventos adversos relacionados com a inibição sistémica do VEGF foi baixa e semelhante em todos os grupos e coortes. Em conclusão, as taxas de eventos adversos observadas neste ensaio clínico foram baixas e consistentes com as dos ensaios clínicos anteriores.⁸¹

O estudo HORIZON (*An Open-Label Extension Trial of Ranibizumab for Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration*) foi um ensaio clínico de extensão, que envolveu 853 doentes provenientes dos estudos MARINA, ANCHOR e FOCUS (um ensaio clínico de fase II), durante 24 meses, com o objetivo de avaliar a segurança e a eficácia de ranibizumab em longo tempo de latência. Os doentes foram divididos em três grupos: I- doentes tratados com ranibizumab desde o estudo inicial; II- doentes tratados com controlo no estudo inicial e tratados com ranibizumab neste estudo; III- doentes tratados com controlo desde o estudo inicial.⁸²

Os eventos adversos oculares mais reportados foram progressão da doença e hemorragia da retina. A PIO aumentada foi observada em 9,2% e 6,6% dos doentes nos grupos I e II, respetivamente. O desenvolvimento de cataratas foi mais frequente nos grupos tratados com ranibizumab. No decorrer do estudo, ocorreram 56 mortes (6,6%). Os eventos adversos sistémicos que ocorreram mais frequentemente foram hipertensão e

nasofaringite. As taxas de eventos tromboembólicos foram de 5,3% e 3,2% para os doentes dos grupos I e II, respetivamente. Em suma, as taxas de eventos adversos foram baixas e coincidentes com as observadas nos estudos anteriores. A incidência de cataratas e de eventos tromboembólicos não foi significativa.⁸²

O estudo EXCITE (*Efficacy and Safety of Monthly versus Quaterly Ranibizumab Treatment in Neovascular Age-Related Macular Degeneration*) avaliou a administração intravítrea de ranibizumab de quatro em quatro meses comparando com ranibizumab mensal. O estudo foi controlado e aleatorizado, com a duração de 1 ano. Os doentes foram divididos em três grupos com posologias diferentes: 0,3 mg de ranibizumab mensal; 0,3 mg de ranibizumab a cada 4 meses, após três doses iniciais mensais; e, 0,5 mg de ranibizumab a cada 4 meses, após três doses iniciais mensais.⁸³

Os eventos adversos observados no estudo são comparáveis entre os grupos. O evento adverso mais reportado foi dor ocular, enquanto os eventos adversos sistémicos mais reportados foram nasofaringite e hipertensão. Não existiram diferenças nas taxas de eventos adversos de acordo com as diferentes doses. A incidência de eventos tromboembólicos foi baixa, sendo que o maior número de ocorrências verificou-se no grupo de doentes tratados com 0,3mg de ranibizumab mensal.⁸³

O estudo SUSTAIN (*Safety and Efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration*) avaliou um regime terapêutico flexível, com três doses iniciais mensais de 0,3 mg de ranibizumab, período após o qual se seguiu um regime de tratamento PRN. O estudo teve a duração de 12 meses.⁸⁴

Os eventos adversos oculares ocorreram em 249 doentes (48,5%), sendo os mais frequentes hemorragia da retina, aumento da PIO e hemorragia da conjuntiva. Os eventos adversos sistémicos mais frequentes foram nasofaringite, hipertensão, dor de costas, cefaleia, e infeção por *influenza*. Os eventos tromboembólicos ocorreram em 19 doentes (3,7%), sendo que 1% teve um evento adverso cerebrovascular (AVC, acidente isquémico transitório (AIT), enfarte cerebral). Ocorreram oito mortes, uma das quais foi classificada pelo investigador como devido ao medicamento. Em suma, os eventos adversos foram equiparáveis entre os diferentes grupos e consistentes com os estudos anteriores.⁸⁴

O estudo SECURE (*Long-term safety of ranibizumab 0,5 mg in neovascular age-related macular degeneration*) foi um ensaio clínico de fase IV, extensão dos estudos EXCITE e SUSTAIN, que avaliou a segurança de administrações intravítreas de 0,5 mg de ranibizumab, a longo tempo de latência, durante 24 meses, em 234 doentes, em regime PRN.⁸⁵

Os eventos adversos oculares verificaram-se em 53,8% dos doentes, enquanto os eventos adversos sistêmicos ocorreram em 68,9% dos doentes. Os eventos adversos oculares e sistêmicos mais frequentes foram, respetivamente, hemorragia da retina, agravamento da catarata, aumento da PIO e hipertensão e nasofaringite. A taxa de eventos adversos oculares graves foi baixa (4,7%). De entre os eventos adversos sistêmicos graves (26,5%), um dos eventos (AVC) estava relacionado com o medicamento em estudo. Os eventos tromboembólicos ocorreram em 5,6% dos doentes. Cinco mortes ocorreram durante o estudo, contudo nenhuma foi atribuída ao medicamento. Em conclusão, as taxas de eventos adversos foram baixas e coincidentes com as observadas nos estudos anteriores. Não se verificaram novos eventos adversos.⁸⁵

O estudo mais recente a ser publicado foi o estudo HARBOR (*Twelve-Month Efficacy and Safety of 0,5 mg or 2,0 mg Ranibizumab in Patients with Subfoveal Neovascular Age-related Macular Degeneration*) de 24 meses, aleatorizado e controlado, que avaliou doses mais elevadas de ranibizumab. Os doentes foram divididos em quatro grupos de acordo com a posologia: 0,5 mg de ranibizumab mensal; 0,5 mg de ranibizumab em regime PRN, após três doses iniciais mensais; 2,0 mg de ranibizumab mensal; e, 2,0 mg de ranibizumab em regime PRN, após três doses iniciais mensais.⁸⁶

O evento adverso ocular mais frequente foi hemorragia da conjuntiva (ocorreu em 19% dos doentes, em todos os grupos). Não foram identificados casos de PIO aumentada graves. Os eventos adversos oculares graves foram raros em todos os grupos. Não se verificaram diferenças quanto a eventos adversos tromboembólicos ou eventos adversos relacionados com a inibição sistémica do VEGF. Em suma, os resultados foram consistentes com os observados nos estudos anteriores e não se verificaram diferenças de acordo com a posologia.⁸⁶

ii. Edema Macular Diabético

Após revisão de todos os títulos e resumos resultantes da pesquisa, não foram identificados ensaios clínicos realizados na fase pós-comercialização, para a indicação terapêutica EMD.

iii. Oclusão do Ramo da Veia Central da Retina e Oclusão da Veia Central da Retina

Um ensaio clínico foi realizado na fase pós-comercialização para o tratamento de edema macular secundário a ORVCR e OVCR.

O estudo HORIZON foi um estudo de extensão dos estudos BRAVO e CRUISE realizado com o objetivo de avaliar a segurança de ranibizumab em longo tempo de latência.

Este estudo consistiu num ensaio clínico de fase IIIb, aberto, multicêntrico, com apenas um grupo de tratamento a cada três meses, PRN, com 0,5 mg de ranibizumab e com duas coortes de doentes. A coorte 1 foi constituída por doentes com DMI neovascular e a coorte 2 foi constituída por doentes com ORVCR e OVCR que participaram nos estudos BRAVO e CRUISE.⁸⁷

O estudo HORIZON demonstrou que a administração intravítrea de 0,5 mg de ranibizumab é bem tolerada a longo prazo. Os resultados obtidos neste estudo coincidiram com os descritos nos estudos anteriores.⁸⁷

Os eventos adversos oculares mais reportados foram hemorragia da retina e hemorragia da conjuntiva (Tabela 29). A maioria dos eventos adversos oculares graves foi atribuída à história natural da doença. Dois doentes com ORVCR e um doente com OVCR relataram aumento da PIO.⁸⁷

Tabela 29 – Resumo dos eventos adversos que ocorreram no estudo HORIZON.⁸⁷

Estudo Tempo População Intervenção Amostra	HORIZON - Coorte 2											
	12 meses											
	Doentes do estudo BRAVO						Doentes do estudo CRUISE					
	Controlo/ 0,5 mg		0,3 mg/ 0,5 mg		0,5 mg		Controlo/ 0,5 mg		0,3 mg/ 0,5 mg		0,5 mg	
	93 doentes		103 doentes		104 doentes		96 doentes		107 doentes		99 doentes	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
EA oculares	51	54,8%	64	62,1%	63	60,6%	60	62,5%	67	62,6%	66	66,7%
Hemorragia da retina	11	11,8%	25	24,3%	22	21,2%	18	18,8%	21	19,6%	27	27,3%
Hemorragia da conjuntiva	14	15,1%	21	20,4%	15	14,4%	15	15,6%	16	15,0%	16	16,2%
EA oculares graves	2	2,2%	4	3,9%	6	5,8%	5	5,2%	10	9,3%	3	3,0%
EA sistémicos	56	60,2%	77	74,8%	68	65,4%	58	60,4%	71	66,4%	64	64,6%
Nasofaringite	7	7,5%	6	5,8%	1	1,0%	7	7,3%	7	6,5%	7	7,1%
Hipertensão	8	8,6%	15	14,6%	9	8,7%	6	6,3%	6	5,6%	6	6,1%
EA sistémicos graves	10	10,8%	15	14,6%	18	17,3%	16	16,7%	21	19,6%	20	20,2%
relacionados com inibição sistémica do VEGF	17	18,3%	24	23,3%	16	15,4%	16	16,7%	11	10,3%	17	17,2%
APTC ATE	1	1,1%	1	1,0%	4	3,8%	2	2,1%	1	1,9%	6	6,1%

EA= Eventos Adversos; APTC ATE= Antiplatelet Trialists' Collaboration arterial thromboembolic events.

Os eventos adversos sistémicos que ocorreram com maior frequência foram nasofaringite e hipertensão (Tabela 29). Onze mortes foram reportadas no decorrer do estudo. Não se verificaram diferenças significativas entre os grupos na incidência de eventos relacionados com a inibição sistémica do VEGF. A taxa de eventos tromboembólicos foi similar entre os grupos e à semelhança dos estudos principais, estes eventos foram numericamente superiores no grupo de doentes tratados com 0,5 mg de ranibizumab. No entanto, a diferença não foi significativa.⁸⁷

Casos Reportados na Literatura

i. Degenerescência Macular Relacionada com a Idade neovascular

As reações adversas mais reportadas coincidem com os eventos adversos mais frequentes nos ensaios clínicos, como aumento da PIO e inflamação ocular (vitrite e endoftalmite) (Tabela 30).

O aumento da pressão intraocular foi reportado em 29 doentes. Vinte e sete desses doentes foram sujeitos a tratamento para reverter a RAM.⁸⁸⁻⁹⁰ A inflamação ocular (casos de vitrite e endoftalmite) desenvolveu-se em 11 doentes. À semelhança dos ensaios clínicos, os investigadores atribuem a ocorrência da reação ao procedimento de injeção.⁹¹

Outra reação com grande número de casos notificados é a rasgadura do EPR.⁹²⁻⁹⁶ Contudo, na maioria dos casos, o doente tem descolamento do EPR, uma complicação associada à DMI neovascular e que predispõe à formação de rasgaduras do EPR.

Tabela 30 – Reações adversas à administração de ranibizumab, para o tratamento da DMI neovascular, reportadas na literatura.

Reação Adversa	RAM (n)	Referências
PIO aumentada	29	Loukianou <i>et al</i> ⁸⁸ Tseng <i>et al</i> ⁸⁹ Martel <i>et al</i> ⁹⁰
Vitrite	10	Ness <i>et al</i> ⁹¹
Rasgadura do EPR	8	Apte <i>et al</i> ⁹² Kiss <i>et al</i> ⁹³ Bakri and Kitzmann ⁹⁴ Carvounis <i>et al</i> ⁹⁵ Lee <i>et al</i> ⁹⁶
Hipertensão ocular	4	Bakri <i>et al</i> ⁹⁷
Descolamento do coróide	2	Martel <i>et al</i> ⁹⁰ Meyer <i>et al</i> ⁹⁸
Hipotonia	1	Martel <i>et al</i> ⁹⁰
Pustolose generalizada exantemática aguda	1	Bosanquet <i>et al</i> ⁹⁹
Hemorragia submacular	1	Rouvas <i>et al</i> ¹⁰⁰
Insuficiência renal aguda	1	Pellé <i>et al</i> ¹⁰¹
Anemia hemolítica microangiopática não-imune	1	Pellé <i>et al</i> ¹⁰¹
Trombocitopenia	1	Pellé <i>et al</i> ¹⁰¹
Descolamento do EPR	1	Clemens <i>et al</i> ¹⁰²
Formação de buraco macular	1	Clemens <i>et al</i> ¹⁰²
Endoftalmite	1	Ness <i>et al</i> ⁹¹

RAM= Reação Adversa Medicamentosa; PIO= Pressão Intraocular; EPR= Epitélio pigmentado da retina.

ii. Edema Macular Diabético

Após revisão de todos os casos de estudo na literatura, não foram identificadas casos de reações adversas após a administração de ranibizumab intravítreo no tratamento da EMD.

iii. Oclusão do Ramo da Veia Central da Retina e Oclusão da Veia Central da Retina

Um caso de reações adversas ao ranibizumab para o tratamento de edema macular secundário a ORVCR e OVCR foi reportado na literatura (Tabela 31).

O caso descreve um doente que desenvolveu oclusão da artéria central da retina após um mês com administração de ranibizumab para tratamento de edema secundário a OVCR. O tratamento com ranibizumab foi suspenso. Dois meses após a suspensão do ranibizumab, o doente desenvolveu rubeose da íris e a PIO estava aumentada. Recebeu tratamento para tratar as reações adversas, as quais reverteram.¹⁰³

Tabela 31 – Reações adversas à administração de ranibizumab, para o tratamento de ORVCR e OVCR, reportadas na literatura.

Reação Adversa	RAM (n)	Referências
Oclusão da artéria central da retina	1	von Hanno et al ¹⁰³
Rubeose da íris	1	von Hanno et al ¹⁰³
Aumento da PIO	1	von Hanno et al ¹⁰³

RAM= Reação Adversa Medicamentosa; PIO= Pressão Intraocular.

Notificações Espontâneas de Reações Adversas Medicamentosas

Da pesquisa por notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas relativas ao Lucentis® (ranibizumab), resultaram 6 363 casos individuais desde a data da aprovação, 22 de janeiro de 2006 até 31 de maio de 2013.¹⁰⁴

A maioria das reações adversas (68,4%) ocorreu em indivíduos de idade avançada (idade superior a 65 anos) (Figura 4).¹⁰⁴

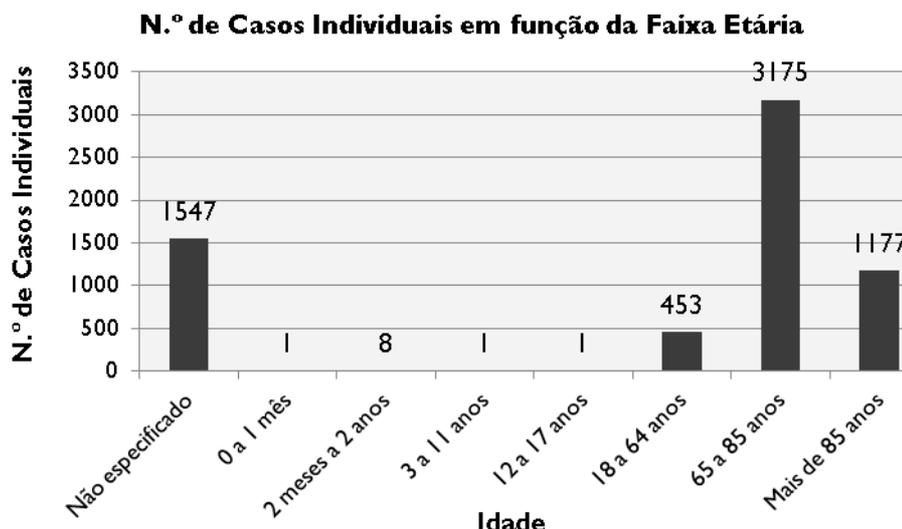


Figura 4 - Representação do número de casos individuais em função da faixa etária dos indivíduos afetados.¹⁰⁴

Agrupando as reações adversas por classes de sistemas de órgãos, verificou-se que as “Afeções oculares” foram o grupo de reações que mais ocorreram (26,5%), seguidas das

“Perturbações gerais e alterações no local de administração” (16,5%), “Infeções e infestações” (10,0%) e “Doenças do sistema nervoso” (9,2%) (Figura 5).¹⁰⁴

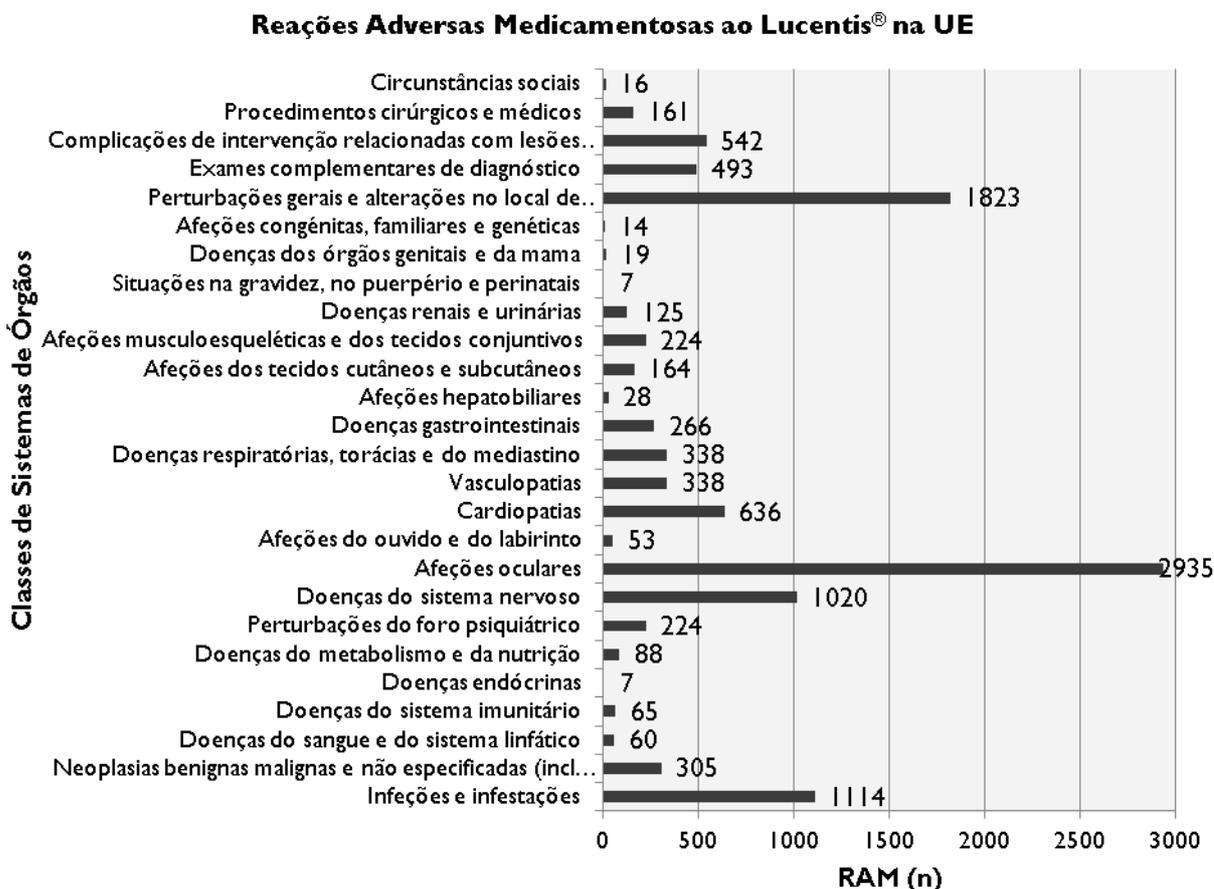


Figura 5 - Reações adversas medicamentosas que ocorreram durante o tratamento com Lucentis® (ranibizumab), agrupadas por classes de sistemas de órgãos, de acordo com o dicionário MedDRA®.

Na pesquisa, foram identificadas 6 454 reações adversas oculares. As reações adversas mais frequentes, que ocorreram mais de 3%, encontram-se descritas na Tabela 32. A reação adversa ocular mais notificada foi acuidade visual reduzida.¹⁰⁴

Tabela 32 – Reações adversas medicamentosas oculares que ocorreram durante o tratamento com Lucentis® (ranibizumab) (>3%).¹⁰⁴

RAM ocular	Reações (n)	%
Acuidade visual reduzida	1377	21,3%
Dor ocular	403	6,2%
Hemorragia do olho	391	6,1%
Perda de visão	324	5,0%
Visão turva	253	3,9%
Catarata	251	3,9%
Hemorragia da retina	161	2,5%

RAM= Reação Adversa Medicamentosa.

Na Tabela 33 estão descritas a ocorrência das principais reações adversas relacionadas com o procedimento de injeção, na prática clínica, ao Lucentis® (ranibizumab).

Tabela 33 – Reações adversas relacionadas com o procedimento de injeção durante o tratamento com Lucentis® (ranibizumab).¹⁰⁴

RAM relacionada com o procedimento de injeção	Reações (n)
Descolamento do vítreo	15
Endoftalmite	528
Catarata	251

RAM= Reação Adversa Medicamentosa.

No tratamento com Lucentis® (ranibizumab) foram reportadas 10 288 reações adversas não-oculares (sistémicas). As reações mais frequentes, que ocorreram mais de 3% (no total de RAM notificadas), encontram-se descritas na Tabela 34.¹⁰⁴

Tabela 34 – Reações adversas medicamentosas sistémicas que ocorreram durante o tratamento com Lucentis® (ranibizumab) (>3%).¹⁰⁴

RAM sistémica	Reações (n)	%
Morte	879	8,5%
Endoftalmite	528	5,1%
AVC	393	3,8%
Mau-estar	258	2,5%

RAM= Reação Adversa Medicamentosa; AVC= Acidente Vascular Cerebral.

As principais reações adversas relacionadas com a inibição sistémica do VEGF, incluindo as reações adversas tromboembólicas, encontram-se descritas na Tabela 35.

Tabela 35 – Reações Adversas relacionadas com a inibição sistémica do VEGF ao Lucentis® (ranibizumab).¹⁰⁴

Reações Adversas	Reações (n)
Hipertensão	77
Reações tromboembólicas (APTC)	
Enfarte do miocárdio não-fatal	155
AVC não-fatal	340
Morte	
Causa vascular	387
Causa desconhecida	889
Hemorragia não-ocular	101

RAM= Reação Adversa Medicamentosa; APTC= Antiplatelet Trialists' Collaboration; AVC= Acidente Vascular Cerebral.

Foram notificados três casos de teste de anticorpos contra o Lucentis® (ranibizumab) positivos e um caso de teste com resultados anormais.¹⁰⁴

5.3. VEGF Trap-eye

Ensaio clínico

Após revisão de todos os títulos e resumos resultantes da pesquisa, não foram identificados ensaios clínicos realizados na fase pós-comercialização, na indicação terapêutica aprovada.

Casos Reportados na Literatura

Após revisão de todos os casos de estudo na literatura, não foram identificados casos que reportem reações adversas após a administração de VEGF Trap-eye intravítreo.

Notificações Espontâneas de Reações Adversas Medicamentosas

Da pesquisa por notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas relativas ao Eylea® (VEGF Trap-eye), resultaram 444 casos individuais desde a data da aprovação, 22 de novembro de 2012 até 31 de maio de 2013.¹⁰⁵

A maioria das reações adversas (72,6%) ocorreu em indivíduos de idade avançada (idade superior a 65 anos) (Figura 6).¹⁰⁵

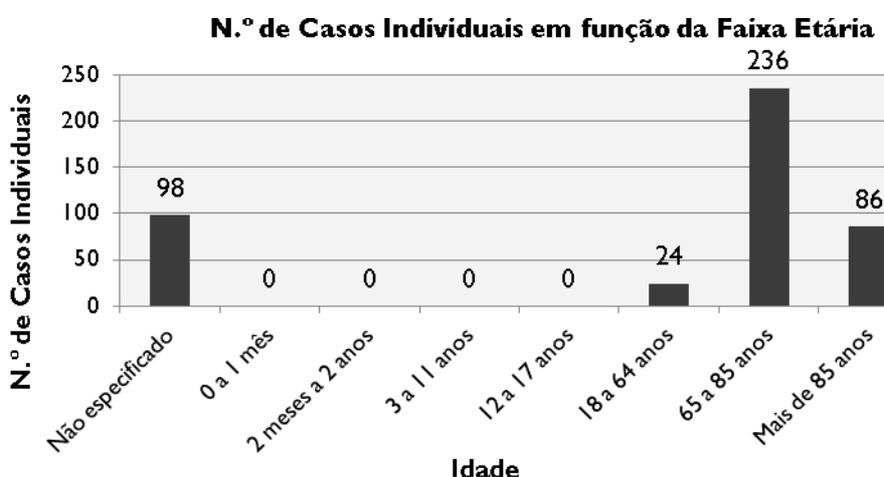


Figura 6 - Representação do número de casos individuais em função da faixa etária dos indivíduos afetados.¹⁰⁵

Agrupando as reações adversas por classes de sistemas de órgãos, verificou-se que as “Afeções oculares” foram o grupo de reações que mais ocorreram (52,7%), seguidas das “Infeções e infestações” (17,2%), “Perturbações gerais e alterações no local de administração” (8,3%) e “Doenças do sistema nervoso” (15,8%) (Figura 7).¹⁰⁵

Reações Adversas Medicamentosas ao Eylea® na UE

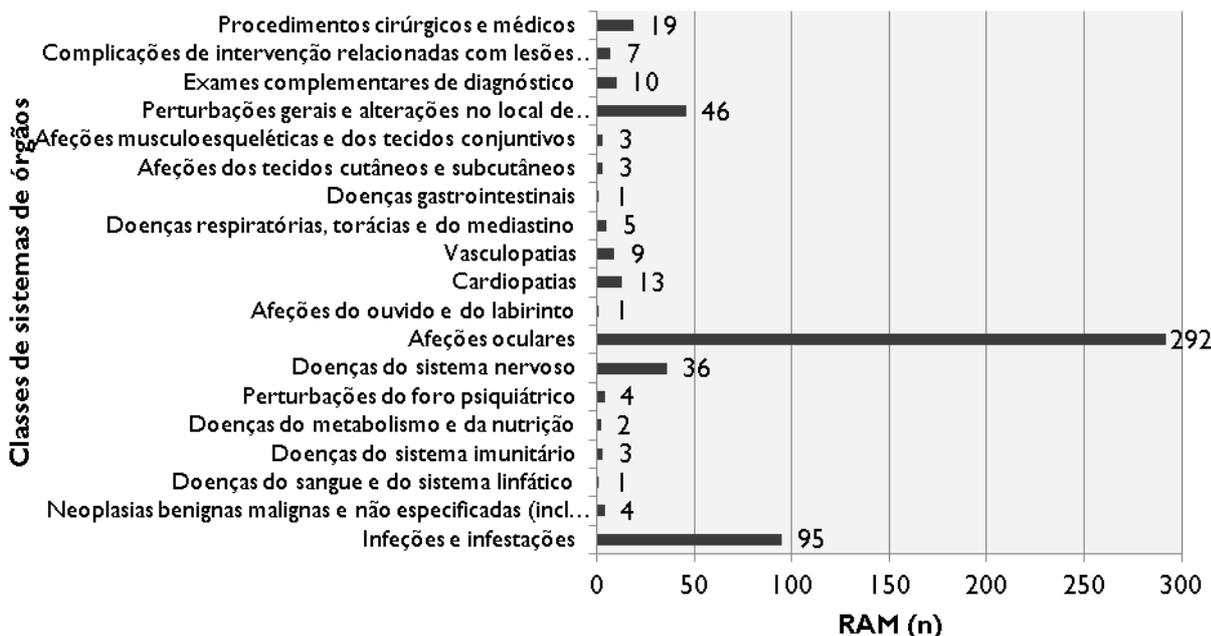


Figura 7 - Reações adversas medicamentosas que ocorreram durante o tratamento com Eylea® (VEGF Trap-eye), agrupadas por classes de sistemas de órgãos, de acordo com o dicionário MedDRA®.¹⁰⁵

Na pesquisa, foram identificadas 478 reações adversas oculares. As reações adversas mais frequentes, que ocorreram mais de 3%, encontram-se descritas na Tabela 36. A reação adversa ocular mais notificada foi endoftalmite não-infecciosa.¹⁰⁵

Tabela 36 – Reações adversas medicamentosas oculares que ocorreram durante o tratamento com Eylea® (VEGF Trap-eye) (>3%).¹⁰⁵

RAM ocular	Reações (n)	%
Endoftalmite não-infecciosa	62	13,0%
Vitrite	51	10,7%
Cegueira	48	10,0%
Uveíte	40	8,4%
Acuidade visual reduzida	35	7,3%
Hemorragia da retina	20	4,2%
Inflamação ocular	17	3,5%
Rasgadura do EPR	15	3,1%
Irite	12	2,5%

RAM= Reação Adversa Medicamentosa; EPR= Epitélio Pigmentado da Retina.

Na Tabela 37 está descrita a ocorrência das principais reações adversas relacionadas com o procedimento de injeção, na prática clínica, ao Eylea® (VEGF Trap-eye).

Tabela 37 – Reações adversas relacionadas com o procedimento de injeção durante o tratamento com Eylea® (VEGF Trap-eye).¹⁰⁵

RAM relacionada com o procedimento de injeção	Reações (n)
Descolamento do vítreo	1
Endoftalmite	74
Catarata	0

RAM= Reação Adversa Medicamentosa.

No tratamento com Eylea® (VEGF Trap-eye) foram reportadas 285 reações adversas não-oculares (sistémicas). As reações mais frequentes, que ocorreram mais de 3% (no total de RAM notificadas), encontram-se descritas na Tabela 38.¹⁰⁴

Tabela 38 – Reações adversas medicamentosas sistémicas que ocorreram durante o tratamento com Eylea® (VEGF Trap-eye) (>3%).¹⁰⁵

RAM sistémica	Reações (n)	%
Endoftalmite	74	26,0%
Morte	26	9,1%
Vitrectomia	12	4,2%
Hipopónio	9	3,2%
AVC	8	2,8%
Ataque isquémico transitório	8	2,8%

RAM= Reação Adversa Medicamentosa; AVC= Acidente Vascular Cerebral.

As principais reações adversas relacionadas com a inibição sistémica do VEGF, incluindo as reações adversas tromboembólicas, encontram-se descritas na Tabela 39.

Tabela 39 – Reações Adversas relacionadas com a inibição sistémica do VEGF ao Eylea® (VEGF Trap-eye).¹⁰⁵

Reações Adversas	Reações (n)
Hipertensão	4
Reações tromboembólicas (APTC)	
Enfarte do miocárdio não-fatal	3
AVC não-fatal	7
Morte	
Causa vascular	5
Causa desconhecida	28
Hemorragia não-ocular	7

APTC= Antiplatelet Trialists' Collaboration; AVC= Acidente Vascular Cerebral.

Não foram notificados casos de teste de anticorpos contra o Eylea® (VEGF Trap-eye) positivo.¹⁰⁴

C. Plano de Monitorização da Segurança

6. Plano de Monitorização dos Medicamentos Biológicos Oftálmicos

A identificação dos indicadores de segurança de qualquer medicamento é fundamental para monitorizar a segurança do tratamento com esse mesmo medicamento.

Através da revisão dos ensaios clínicos selecionados foi possível identificar os indicadores de segurança que devem ser monitorizados durante o tratamento com os medicamentos biológicos oftálmicos. Apresentam-se abaixo (Tabela 40) quais os indicadores de segurança, avaliados nos ensaios clínicos analisados.

Tabela 40 – Indicadores de segurança avaliados nos ensaios clínicos analisados.

Clínicos
Reações adversas
Reações adversas oculares
Reações adversas sistémicas
Reações adversas relacionados com a inibição sistémica do VEGF
Reações adversas tromboembólicas
Reações adversas relacionados com o procedimento de injeção
Reações adversas relacionadas com potencial imunogénico
Exame oftálmico
Medição da pressão intraocular, através de tonometria
Inspeção da câmara anterior, através de <i>slit-lamp examination</i> (para identificar sinais de inflamação)
Inspeção da opacidade da lente
Inspeção do vítreo e da retina
Avaliação dos sinais vitais
Pressão arterial
Temperatura corporal
Pulso
Eletrocardiograma
Laboratoriais
Análise hematológica completa
Análises bioquímicas (eletrólitos, marcadores renais, marcadores hepáticos)
Deteção da presença de anticorpos
Imagiológicos
Oftalmoscopia indireta (para avaliar alterações anatómicas da retina)
Angiografia fluoresceínica (para avaliar alterações anatómicas da retina)
Fotografia colorida do fundo do olho (para avaliar alterações anatómicas da retina)

Os indicadores de segurança identificados foram avaliados para cada doente antes de iniciar o tratamento (no diagnóstico) e no follow-up do tratamento (na maioria dos ensaios clínicos, a segurança foi monitorizada aquando nova administração do medicamento).

A partir da análise da evidência disponível relativa à iatrogenia dos medicamentos biológicos oftálmicos, e de acordo com os indicadores de segurança, apuraram-se quais os riscos e as potenciais complicações associadas ao tratamento com estes medicamentos:

6.1. Pegaptanib

Reações adversas oculares	<ul style="list-style-type: none">▪ Dor ocular▪ Flocos vítreos▪ Queratite pontilhada▪ Opacidade do vítreo
Reações adversas sistémicas	<ul style="list-style-type: none">▪ Nasofaringite▪ Hipertensão▪ Infecções e infestações▪ Perturbações gerais e no local de administração
Reações adversas relacionadas com a inibição sistémica do VEGF	<ul style="list-style-type: none">▪ Hipertensão▪ Hemorragia não-ocular▪ Proteinúria
Reações adversas tromboembólicas	<ul style="list-style-type: none">▪ Enfarte do miocárdio não-fatal▪ AVC não-fatal▪ Morte por causa vascular e morte por causa desconhecida▪ Outros eventos tromboembólicos
Reações relacionadas com o procedimento de injeção	<ul style="list-style-type: none">▪ Endoftalmite▪ Catarata traumática▪ Descolamento da retina▪ Rasgaduras do EPR▪ Aumento da PIO
Potencial imunogénico	<ul style="list-style-type: none">▪ Deteção de anticorpos▪ Reações de hipersensibilidade

6.2. Ranibizumab

Reações adversas oculares	<ul style="list-style-type: none">▪ Hemorragia da conjuntiva▪ Dor ocular▪ Flocos vítreos▪ Hemorragia da retina▪ Descolamento do vítreo▪ Inflamação intraocular
Reações adversas sistémicas	<ul style="list-style-type: none">▪ Nasofaringite▪ Hipertensão▪ Infecções e infestações▪ Perturbações gerais e no local de administração
Reações adversas relacionadas com a inibição sistémica do VEGF	<ul style="list-style-type: none">▪ Hipertensão▪ Hemorragia não-ocular▪ Proteinúria
Reações adversas tromboembólicas	<ul style="list-style-type: none">▪ Enfarte do miocárdio não-fatal▪ AVC não-fatal▪ Morte por causa vascular e morte por causa desconhecida▪ Outros eventos tromboembólicos
Reações relacionadas com o procedimento de injeção	<ul style="list-style-type: none">▪ Endoftalmite▪ Catarata traumática▪ Descolamento da retina▪ Rasgaduras do EPR▪ Aumento da PIO
Potencial imunogénico	<ul style="list-style-type: none">▪ Deteção de anticorpos▪ Reações de hipersensibilidade

6.3. VEGF Trap-eye

Reações adversas oculares

- Hemorragia da conjuntiva
- Hemorragia da retina
- Dor ocular
- Flocos vítreos
- Descolamento do vítreo
- Inflamação intraocular

Reações adversas sistêmicas

- Nasofaringite
- Hipertensão
- Infecções e infestações
- Perturbações gerais e no local de administração

Reações adversas relacionadas com a inibição sistêmica do VEGF

- Hipertensão
- Hemorragia não-ocular
- Proteinúria

Reações adversas tromboembólicas

- Enfarte do miocárdio não-fatal
- AVC não-fatal
- Morte por causa vascular e morte por causa desconhecida
- Outros eventos tromboembólicos

Reações relacionadas com o procedimento de injeção

- Endoftalmite
- Catarata traumática
- Descolamento da retina
- Rasgaduras do EPR
- Aumento da PIO

Potencial imunogénico

- Detecção de anticorpos
- Reações de hipersensibilidade

V. Discussão

De acordo com os resultados deste estudo, o mercado de medicamentos biológicos com indicações terapêuticas aprovadas em Oftalmologia é pequeno. Até à data existem apenas três medicamentos biológicos indicados nesta área terapêutica, representando 3,3% dos medicamentos e associações medicamentosas oftálmicas aprovados em Portugal.¹⁸ Os dados a nível mundial não diferem muito desta realidade. Walsh, no seu relatório publicado em 2010, referia mais de 200 medicamentos biológicos, dos quais apenas dois eram medicamentos biológicos oftálmicos³. De facto, a oftalmologia é uma das áreas de menor inovação terapêutica. Segundo dados da *IMS Institute for Healthcare Informatics*, entre 2006 e 2010, apenas 4 novas entidades moleculares (incluem medicamentos produzidos quimicamente, medicamentos biológicos e associações medicamentosas) estavam disponíveis para consumo globalmente, representando apenas 2,9% do *pipeline* mundial¹⁰⁶.

Os medicamentos biológicos oftálmicos apresentam substâncias ativas com estruturas diferentes: o pegatanib é um aptâmero, o ranibizumab é um fragmento de anticorpo monoclonal e o VEGF Trap-eye é uma proteína terapêutica; sendo produzidos através de tecnologias diferentes. No entanto, atuam segundo o mesmo mecanismo: inibem o VEGF, impedindo a sua ação sobre o endotélio vascular.^{20, 23, 26}

Vários estudos^{9, 10, 107} sugerem que as diferentes características dos medicamentos biológicos comparativamente aos medicamentos produzidos quimicamente, como o tamanho, processo de produção, imunogenicidade e mecanismo de ação, podem influenciar o perfil de segurança destes. Deste modo, torna-se imperativo conhecer a iatrogenia associada a esta terapêutica, de modo a identificar os indicadores de segurança que permitam monitorizar estes medicamentos.

No presente estudo, procurou-se identificar a iatrogenia dos medicamentos biológicos oftálmicos a partir dos dados de segurança disponíveis na literatura. Esta foi dividida em dois períodos: pré e pós-comercialização.

Pré-comercialização

A análise dos ensaios clínicos selecionados constatou que todos os medicamentos biológicos apresentam um perfil de segurança favorável. Os resultados foram uniformes entre os medicamentos e comparativamente ao grupo controlo, independentemente da indicação terapêutica.^{58-65, 67-72, 74} A indicação terapêutica que apresentou mais resultados e mais pormenorizados foi a DMI neovascular, ao apresentar mais medicamentos biológicos aprovados^{19, 22, 25} e mais estudos nessa área.

Apesar de uma grande proporção de doentes experienciar um evento adverso (81%-98% na indicação DMI neovascular), a taxa de eventos adversos graves foi baixa (2%-19% também para a mesma indicação terapêutica)⁶¹⁻⁶⁵.

Os eventos adversos mais frequentes foram os eventos adversos oculares comparativamente aos eventos adversos sistêmicos. Esta proporção pode ser explicada pelas características do local de administração que coincide com o local-alvo. O olho é um órgão pequeno, separado da circulação sanguínea sistêmica através das barreiras hemato-oculares (barreira hemato-aquosa e barreira hemato-retiniana) que tornam o olho num órgão protegido da circulação sanguínea, prevenindo a passagem de substâncias da circulação sistêmica para o olho e vice-versa, mantendo, deste modo, a homeostasia ocular.^{108, 109} Estas características específicas condicionam a farmacocinética dos medicamentos oftálmicos. Com a vantagem da administração ser feita localmente, a dose administrada é menor. Como consequência, a concentração plasmática livre de fármaco que passará as barreiras hemato-oculares será menor, não produzindo os mesmos eventos adversos aquando administrado por via sistêmica. A dose administrada de bevacizumab por via intravenosa para o tratamento quimioterapêutico de cancro colo-retal é vinte vezes superior comparativamente à dose administrada em condições *off-label* por via intravítrea. Quando administrado por via intravítrea, o bevacizumab possui um perfil de segurança semelhante ao do ranibizumab¹¹⁰⁻¹¹², enquanto quando administrado por via intravenosa há maior incidência de eventos adversos sistêmicos, principalmente os relacionados com a inibição sistêmica do VEGF.^{31, 113} Outro exemplo, verificado nos ensaios clínicos que estudaram o VEGF Trap-eye, foi que a concentração máxima livre deste fármaco detetada no plasma, era de 0,02 micrograma/ml durante 1 a 3 dias após a administração, a qual se revelou indetetável após duas semanas. Adicionalmente, estimou-se que a concentração livre circulante no plasma era 100 vezes menor que a necessária para se ligar ao VEGF sistêmico. Isto é, a exposição sistêmica ao VEGF Trap-eye quando administrado por via intravítrea é mínima⁷⁴, apesar do VEGF Trap-eye se ligar a todas as isoformas do VEGF²⁶ e das barreiras hemato-oculares estarem lesadas neste tipo de doenças oculares, devido à disfunção do endotélio vascular.¹⁰⁸

Relativamente aos eventos adversos oculares que ocorreram com maior frequência nos ensaios clínicos e que suscitam maior preocupação, fazem parte a hemorragia da conjuntiva e da retina, dor ocular, flocos vítreos e inflamação intraocular (endoftalmite, vitrite, uveíte, irite, entre outras).^{58-65, 67-72, 74} A incidência da maioria dos eventos adversos oculares foi semelhante quer nos grupos de doentes tratados com o medicamento experimental, quer nos grupos de doentes tratados com controlo. Contudo, alguns eventos

destacam-se pela sua maior incidência no grupo de tratamento com o medicamento experimental, tais como flocos vítreos, opacidade do vítreo, hemorragia da conjuntiva, PIO aumentada e dor ocular.^{58-65, 67-72, 74}

Os eventos adversos oculares graves relacionados com o procedimento descritos nos estudos foram descolamento da retina, endoftalmite e catarata traumática. A incidência destes eventos corresponde à descrita na literatura para qualquer injeção intravítrea.¹¹⁴⁻¹¹⁶ Adicionalmente, comparando os resultados de todos os ensaios clínicos analisados, parece existir uma associação entre a melhoria do protocolo, que evolui com os sucessivos estudos realizados e sugere uma melhoria no procedimento de injeção, com a menor incidência destes eventos. Da mesma forma, dados do estudo PIER, que apresenta um regime posológico com menos administrações, e dos estudos VIEW1 e VIEW2, que incluíram um grupo de tratamento também com menor frequência de administrações, indicaram uma menor proporção deste tipo de eventos adversos da verificada noutros regimes posológicos.^{64, 65, 74} Também aquando a administração de ranibizumab em doentes com EMD, a taxa de endoftalmite foi consistente com a verificada em ensaios clínicos em doentes não-diabéticos (com menor propensão a infeções).^{67, 68}

Outro evento adverso ocular relacionado com o procedimento de injeção que ocorreu com grande frequência foi o aumento da PIO^{58-65, 67-72, 74}, que em alguns doentes teve duração superior a 1h. Esta poderá estar relacionada com o aumento do volume intraocular repentino.¹¹⁷ À semelhança do descrito na literatura¹¹⁸, esta foi transitória e de severidade ligeira a moderada. Contudo, devido à diferente história natural da doença em cada doente e aos possíveis desvios ao protocolo de injeção, esta deve ser monitorizada. Como exemplo, após o aparecimento de alguns casos graves de aumento da PIO devido à injeção em excesso de medicamento, o titular de AIM do Macugen® (pegaptanib) emitiu um alerta para os profissionais de saúde, que devem seguir rigorosamente o procedimento de injeção.¹¹⁹

Quanto à ocorrência de eventos adversos sistémicos, esta não foi significativa quando comparada com a ocorrência de eventos adversos oculares. Os eventos adversos sistémicos que ocorreram com maior frequência foram comuns a todos os medicamentos biológicos, independentemente da indicação terapêutica e foram nasofaringite e hipertensão.^{58-65, 67-72, 74} Como referido anteriormente, a farmacocinética do local de administração influenciará a quantidade de fármaco administrada e a concentração de fármaco livre que atravessará as barreiras hemato-oculares. Desta forma, uma grande parte dos eventos adversos sistémicos pode ser atribuída às características da população, como a idade avançada, que não é apenas um fator de risco para o desenvolvimento de doenças oculares, mas também para outras

doenças a nível sistémico. De facto, a prevalência de doenças é maior em indivíduos com idade superior a 65 anos.^{120, 121} Nos EUA, estimou-se que entre 2000 e 2010, a proporção de indivíduos com duas ou três doenças foi superior no grupo de indivíduos com idade superior a 65 anos (45%) comparativamente aos grupos de indivíduos com idades compreendidas entre os 45 e 64 anos (25%) e os 18 e 44 anos (7%).¹²² Da mesma forma, o número de medicamentos que cada indivíduo toma, aumenta proporcionalmente ao número de doenças. Assim, adicionalmente às características diferentes desta população, tais como composição corporal alterada, metabolismo hepático diferente, entre outros, também a morbidade e mortalidade associadas ao maior número de doenças e a incidência de reações adversas medicamentosas será maior.^{123, 124}

As taxas de eventos relacionados com a inibição sistémica do VEGF foram baixas, ainda que eventos como hipertensão e hemorragia não-ocular tenham ocorrido em grande incidência.^{58-65, 67-72, 74} Um desequilíbrio na produção de VEGF altera a vasculatura a nível ocular e a nível sistémico. Assim disfunções vasculares preexistentes, como hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, e outras que comprometam a integridade do endotélio vascular, podem ser um fator de risco para o desenvolvimento das doenças oculares estudadas. Por exemplo, foi estudado que doentes com hipertensão arterial tinham um risco mais elevado de sofrer alterações microvasculares a nível ocular, acrescendo, deste modo, o risco de desenvolver doenças como a DMI neovascular ou EMD.^{125, 126} Assim, existindo uma relação entre estas disfunções, há uma grande possibilidade de serem reportados eventos como hipertensão.

A taxa de eventos adversos tromboembólicos, como enfarte do miocárdio, AVC ou morte por causa vascular ou desconhecida, foi baixa e semelhante à reportada para o grupo controlo.^{58-65, 67-72, 74} Nos ensaios clínicos que avaliaram o ranibizumab no tratamento de EMD, a taxa de eventos tromboembólicos foi equiparável ao grupo controlo e aos resultados dos ensaios clínicos em doentes não-diabéticos (com menor propensão para eventos tromboembólicos).^{67, 68} Na maioria dos ensaios clínicos analisados, não foram excluídos doentes com antecedentes médicos de doenças cardiovasculares ou condições vasculares periféricas. Acrescendo ainda que a população estudada, com idade avançada, tem maior predisposição para sofrer um evento adverso tromboembólico deste tipo. A incidência de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares aumenta com a idade.^{127, 128} Nos EUA, estimou-se que 83,6 milhões de indivíduos têm uma ou mais doenças cardiovasculares, sendo que 42,2 milhões têm idade superior a 60 anos. Estimou-se, ainda, que em 2009, as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 1 a cada 3 mortes.¹²⁷ Todavia, e apesar da

aparente explicação para a ocorrência deste tipo de eventos, a avaliação destes revela-se de grande importância devido à sua gravidade e morbidade e mortalidade associadas.

Não se verificaram alterações significativas nos sinais vitais avaliados nos ensaios clínicos, tais como pressão arterial, nem nos testes laboratoriais.^{58-65, 67-72, 74}

Os dados de imunorreatividade ou de presença de anticorpos, avaliados nos ensaios clínicos, em geral, não foram significativos.^{58-65, 67-72, 74} Esta variou consoante os estudos, sendo que os resultados mais relevantes foram observados para o ranibizumab. No estudo MARINA, foram observados valores de imunorreatividade superiores no 2º ano do estudo para o ranibizumab; no estudo ANCHOR, os valores foram superiores durante todo o estudo apenas para a dose de 0,5 mg de ranibizumab; no entanto, no estudo PIER, apenas foram registados dois casos.⁶¹⁻⁶⁵ Os medicamentos biológicos, visto serem constituídos por partes biológicas, podem suscitar reações imunológicas. Apesar dos três medicamentos estudados serem substâncias ativas diferentes, apresentam características que diminuem o seu potencial imunogénico. O pegaptanib é um aptâmero, o que o torna numa molécula com baixo potencial imunogénico, ao ser um antigénio fraco, devido ao seu tamanho e semelhança com moléculas endógenas, mesmo quando administrado em doses elevadas¹²⁹, juntamente com o facto de ter um polímero (PEG) adicionado que reduz o potencial imunogénico.⁹ O ranibizumab e o VEGF Trap-eye são constituídos por partes humanas (o primeiro é um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado e o segundo é uma proteína terapêutica com frações extracelulares dos recetores do VEGF e porções Fc da IgG humana^{28, 31}). No entanto, estes não estão isentos da ocorrência de reações imunogénicas, apesar da sua difícil predictabilidade.¹³⁰⁻¹³²

Pós-comercialização

Com a análise da informação pós-comercialização disponível pretendeu-se confirmar a incidência de alguns eventos adversos verificados nos ensaios clínicos pré-comercialização e gerar hipóteses relativas a outros.

À semelhança do período pré-comercialização, a maioria dos resultados encontrados refere-se ao ranibizumab, no tratamento da DMI neovascular. O pegaptanib apesar de ter sido o primeiro medicamento biológico oftálmico a ser aprovado, demonstrou menor benefício terapêutico em relação ao ranibizumab.⁵⁸⁻⁶² O VEGF Trap-eye, apesar da eficácia demonstrada, foi aprovado recentemente.²⁵ Tal justificará a maior utilização do ranibizumab face ao pegaptanib e ao VEGF Trap-eye e o maior volume de resultados observado. Do mesmo modo, a DMI neovascular foi a primeira indicação terapêutica para a qual foram aprovados os medicamentos em estudo.^{19, 22, 25}

Com o objetivo de avaliar a segurança a longo tempo de latência foram realizados estudos *follow-up* ou de extensão, com a duração entre 12 e 24 meses. Um ensaio clínico de *follow-up*, SAILOR, foi realizado para avaliar o ranibizumab no tratamento da DMI neovascular⁸¹, enquanto um ensaio clínico de extensão, HORIZON, foi realizado para avaliar o ranibizumab no tratamento da DMI neovascular⁸² e ORVCR e OVCR⁷⁴. Estes, conforme descrito anteriormente, não registaram diferenças nas taxas de eventos adversos comparativamente aos ensaios clínicos anteriores. No estudo SAILOR, os eventos adversos tromboembólicos “morte não-vascular”, “AVC” e “hemorragia não-ocular” foram numericamente superiores no grupo de doentes tratados com 0,5 mg de ranibizumab, no entanto não foram significativos.⁸¹ À semelhança dos ensaios clínicos anteriores, esta incidência pode dever-se a doenças cardiovasculares subjacentes ou a fatores de risco como disfunções na vasculatura endotelial e idade avançada da população em estudo. Contudo, não é descartável a hipótese de implicações na segurança cardiovascular destes fármacos a longo tempo de latência.

Nos restantes ensaios clínicos pós-comercialização realizados, que incidiram no tratamento da DMI neovascular com ranibizumab, a taxa de eventos adversos correspondeu com as descritas para os ensaios clínicos realizados previamente, bem como os eventos adversos que ocorreram com maior frequência, tais como hemorragia da conjuntiva, dor ocular, hemorragia da retina, PIO aumentada, nasofaringite e hipertensão. Quanto aos eventos adversos tromboembólicos, a incidência foi semelhante entre os grupos e equiparável com os dados anteriores, no entanto, alguns casos foram atribuídos pelos investigadores ao medicamento em estudo.⁸³⁻⁸⁶

Na revisão dos casos reportados na literatura foram identificadas novas reações adversas medicamentosas e confirmadas algumas das descritas nos ensaios clínicos. A reação mais descrita na literatura foi aumento da PIO, sendo que todos os casos foram reportados aquando o tratamento com ranibizumab.^{88-90, 103} A incidência desta e a incidência de inflamação intraocular mostraram-se consistentes com as descritas nos ensaios clínicos.^{58-65, 67-72} Outra reação descrita na literatura que suscitou interesse foi rasgadura do EPR, não só pela gravidade associada, mas também pela frequência de relatos.^{75-77, 92-96} Esta reação ocasionou a realização de estudos observacionais que confirmassem a incidência desta aquando o tratamento com inibidores do VEGF por via intravítrea.^{133, 134} Em todos os estudos, verificou-se que a maioria dos doentes tinha um fator, descolamento do EPR, que predispunha ao desenvolvimento de rasgaduras do EPR.^{133, 134} A ocorrência de reações de

hipersensibilidade descritas durante o tratamento com pegaptanib gerou preocupação e devido à gravidade da reação, esta foi adicionada ao RCM do pegaptanib.²⁰

A partir da análise das notificações espontâneas suspeitas para os medicamentos biológicos oftálmicos, confirmou-se a maior incidência de RAM no grupo de doentes com idade superior a 65 anos (entre 65 e 73%), visto ser a população-alvo deste tratamento.^{80, 104, 105}

O grupo de reações adversas com mais notificações, como expectável, foi “afeções oculares”.^{80, 104, 105} As reações adversas mais notificadas coincidem com as descritas nos ensaios clínicos^{58-65, 67-72, 74}, para todos os medicamentos, e foram acuidade visual reduzida, dor ocular, hemorragia ocular (inclui hemorragia na conjuntiva e na retina) e inflamação intraocular (inclui endoftalmite, vitrite, uveíte, irite e outras).

Os grupos de reações adversas “perturbações gerais e no local de administração” e “infeções e infestações” representam as reações adversas não-oculares mais notificadas.^{80, 104, 105} As reações do primeiro grupo podem ser devidas a reações de hipersensibilidade e reações relacionadas com a infusão do medicamento, visto que são administrados por via intravítrea.^{10, 11} As infeções e as infestações na maioria dos medicamentos biológicos podem dever-se a efeitos imunomodulatórios¹⁰ e inclui reações como endoftalmite infecciosa e outras relacionadas com infeções no sistema respiratório (nasofaringite).

As reações adversas não-oculares mais notificadas foram endoftalmite (relacionada com o procedimento de injeção), morte e eventos tromboembólicos.^{80, 104, 105} Dado que neste estudo não foi calculada a incidência deste tipo de reações (relacionados com a inibição sistémica do VEGF), não se podem inferir conclusões a partir destes. Contudo, visto que estas reações foram largamente notificadas, estas não devem ser desprezadas.

Apenas foram detetados anticorpos contra o ranibizumab (3 casos em 6 363 casos, 0,05%)¹⁰⁴.

Plano de Monitorização da Segurança

A partir da interpretação dos resultados nos períodos pré e pós-comercialização, elaborou-se um plano de monitorização que pretendesse avaliar indicadores de segurança que evitassem a iatrogenia medicamentosa. Este plano inclui os eventos e reações mais frequentes a nível ocular e sistémico, bem como os mais graves. A monitorização deve ser feita antes de iniciar o tratamento, de modo a identificar grupos de risco, e no decorrer do tratamento, não só aquando nova administração, mas também no seu decorrer.

Na literatura, as *guidelines* de monitorização do tratamento referem-se à monitorização da efetividade e não da segurança deste.¹³⁵⁻¹³⁷ No entanto, estão disponíveis

recomendações para monitorizar alguns grupos de doentes mais suscetíveis a desenvolver um determinado tipo de reações, tais como doentes com descolamento do EPR em risco de desenvolverem rasgaduras do EPR.¹³⁵

A nível nacional não foi encontrada qualquer norma, recomendação ou *guideline* que indique especificamente como deve ser realizada a monitorização da segurança no tratamento com inibidores do VEGF por via intravítrea. A nível internacional foram encontradas orientações da *American Academy of Ophthalmologists*, para o tratamento da DMI neovascular¹³⁸, do *The Royal College of Ophthalmologists*, para o tratamento da ORVCR e OVCR com ranibizumab¹³⁹, e da *Sociedad Española de Oftalmología*, para o tratamento da DMI neovascular¹⁴⁰. Estas referem, particularmente, quais os exames que devem ser realizados, em que período do diagnóstico, tratamento ou *follow-up*, de acordo com os fatores de risco que cada doente apresenta.¹³⁸⁻¹⁴⁰

Encontram-se, ainda, disponíveis as recomendações que cada titular de AIM de cada medicamento dispõe para os profissionais de saúde e para os doentes. Estas recomendações alertam, principalmente, para a ocorrência de eventos relacionados com o procedimento de injeção e reações de hipersensibilidade. Todavia, não está descrita como proceder à monitorização destes.^{141, 142}

Limitações do Estudo

Este estudo apresenta limitações nos dados recolhidos. De modo a expor resultados que apresentassem elevado nível de evidência, analisaram-se os resultados dos RCT de fase III e fase IV. Porém, apesar da evidente vantagem apresentada pelos RCT, estes não são um bom método para avaliar a segurança.¹⁴³ O seu baixo poder estatístico, não permite detetar efeitos adversos raros, devido a fatores como população homogénea (a maioria dos ensaios clínicos excluem voluntários com doenças ou medicação concomitante, tornando impossível prever determinadas interações, bem como grupos específicos como idosos, grávidas, e crianças); tamanho da amostra (não permite detetar efeitos adversos raros); e duração do ensaio clínico (não permitem avaliar a segurança a longo tempo de latência).^{15, 16, 144} Como exemplo, a segurança cardiovascular não foi especificamente estudada nestes ensaios clínicos, sendo que a ausência de evidência, não significa ausência de risco.

Neste sentido, procurou-se colmatar esta informação com dados provenientes da prática clínica como os casos reportados na literatura e a análise de notificações espontâneas. Os casos reportados na literatura são relatórios de casos que ocorreram individualmente, descrevem efeitos adversos nunca descritos na literatura ou de particular interesse, isto é, servem para detetar efeitos adversos raros.¹⁴⁴ As notificações espontâneas

são uma das principais bases para avaliar a segurança após entrada no mercado, abrangem toda a população, com doenças ou medicação concomitante. Permitem também identificar RAM raras. No entanto, pelas mesmas características referidas: doenças subjacentes e medicação concomitante, fatores genéticos e fatores relacionados com a doença, torna-se difícil estabelecer uma relação de causalidade entre o medicamento suspeito e reação.¹⁰

Adicionalmente, as notificações espontâneas disponíveis para estudo eram apenas as relativas a reações adversas graves. Estas não tinham relação de causalidade atribuída, nem tinham identificada qual a indicação terapêutica em que foram administrados os medicamentos suspeitos. Todos estes fatores constituem um viés ao estudo. Não foi possível, também, calcular a incidência de cada reação, de modo a definir o seu impacto.

Assim, a principal limitação deste estudo é a falta de dados disponíveis sobre a segurança pós-comercialização que deveriam, juntamente com os estudos pré-comercialização, fundamentar o perfil de segurança destes medicamentos.

Perspectivas Futuras

A partir das falhas na informação disponível detetadas neste estudo, prevê-se que no futuro, sejam realizados mais estudos para confirmar a incidência de efeitos adversos, tais como os tromboembólicos e os relacionados com a inibição sistémica do VEGF, e que possam gerar evidência relativa a informação em falta, como o uso de inibidores do VEGF em condições *off-label*, na pediatria; em situações de *overdose*; administração nos dois olhos; estudos que avaliem a imunogenicidade; estudos de longo tempo de latência; estudos que avaliem outras etnias; em doentes com co-morbilidades e/ou polimedicados.

Uma breve pesquisa permitiu identificar estudos, ainda no seu início, com alguns dos objetivos propostos acima, nomeadamente, o estudo LUMINOUS que avaliará a efetividade e segurança do ranibizumab em todas as indicações terapêuticas aprovadas, durante 5 anos¹⁴⁵, e o estudo VGFT-OD-0910, um estudo extensão dos estudos VIEW1 e VIEW2, que avaliará a segurança em longo tempo de latência de VEGF Trap-eye¹⁴⁶.

Uma vez que não existem *guidelines* específicas de monitorização da segurança durante o tratamento com inibidores do VEGF por via intravítrea, antevê-se que estas sejam implementadas no futuro.

VI. Conclusão

O presente estudo permitiu inferir diferentes aspectos acerca da segurança do tratamento com medicamentos biológicos oftálmicos.

Atualmente, no mercado, estão disponíveis três medicamentos biológicos indicados em oftalmologia, para o tratamento de doenças como a DMI neovascular, EMD e edema macular secundário de ORVCR e OVCR.

Os medicamentos biológicos oftálmicos disponíveis apesar de terem diferentes estruturas, características e processo de produção, atuam segundo o mesmo mecanismo de ação: inibem uma ou mais isoformas do VEGF, impedindo-o de atuar sobre o endotélio vascular.

Os dados disponíveis na literatura sobre a segurança destes medicamentos podem ser divididos em dois períodos: pré e pós-comercialização.

A partir dos resultados dos ensaios clínicos pré-comercialização, verificou-se que todos os medicamentos apresentam um perfil de segurança favorável.

Os eventos adversos oculares foram predominantes comparativamente aos eventos adversos sistêmicos. Destacam-se alguns eventos adversos oculares como flocos vítreos, hemorragia ocular (na retina e na conjuntiva), dor ocular, opacidade do vítreo e aumento da PIO.

Eventos adversos oculares tais como endoftalmite, descolamento do vítreo e catarata traumática parecem estar relacionados com o procedimento de injeção.

Os eventos adversos sistêmicos não se revelaram significativos. Embora, os eventos adversos tromboembólicos e outros relacionados com a inibição sistêmica do VEGF (hipertensão e hemorragia não-ocular) tenham sido numericamente superiores nos grupos tratados com os medicamentos estudados.

No período pós-comercialização apenas foram analisados os ensaios clínicos pós-comercialização, os casos reportados na literatura e as notificações espontâneas suspeitas, a partir dos quais se confirmaram a ocorrência de alguns eventos adversos identificados previamente e se identificaram outros potenciais riscos, como rasgaduras do EPR.

A maioria dos efeitos adversos observados pode ser explicada por fatores subjacentes à população estudada, como idade avançada ou doenças concomitantes.

Após identificação da iatrogenia associada ao tratamento com medicamentos biológicos oftálmicos, foi elaborado um plano de monitorização da segurança deste.

Espera-se que no futuro sejam realizados novos estudos cujos resultados contribuam para aumentar a evidência disponível sobre a segurança destes medicamentos, nomeadamente a segurança a longo prazo.

Em suma, com este estudo foi possível reunir dados sobre a iatrogenia associada a estes medicamentos, reconhecer indicadores de segurança que permitam monitorizar a segurança do tratamento e identificar novas linhas futuras de investigação.

VII. Referências Bibliográficas

1. EMA. **Glossary (terms and abbreviations) for representatives of patients' and consumers' organisations.** Doc EMA/635046/2010 Patient Health Protection (2010).
2. WALSH, G. **Pharmaceutical biotechnology : concepts and applications.** England : John Wiley & Sons Ltd, 2007. pp. I-II. ISBN: 978-0-470-01244-4.
3. WALSH, G. **Biopharmaceutical benchmarks 2010.** Nature Biotechnology. Vol. 28 (2010), 917-926.
4. WALSH, G. **Biopharmaceutical benchmarks 2006.** Nature Biotechnology. Vol. 24 (2006), 769-776.
5. EMA. **Central authorisation of medicines.** [Acedido a 23 de Abril de 2013] Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000109.jsp.
6. PIRMOHAMED, M, et al. **Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients.** British Medical Journal. Vol. 329 (2004), 15-19.
7. LAZAROU, J, POMERANZ, B e COREY, P. **Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies.** Journal of American Medical Association. Vol. 279 (1998), 1200-1205.
8. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Pharmacovigilance in Clinical Practice.** In: World Health Organization. The importance of Pharmacovigilance: Safety Monitoring of medicinal products. p. 24-27 (2002). ISBN: 92 4 159015 7.
9. CROMMELIN, D, et al. **Shifting paradigms: biopharmaceuticals versus low molecular weight drugs.** International Journal of Pharmaceutics. Vol. 266 (2003), 3-16.
10. GIEZEN, T, MANTEL-TEEUWISSE, A e LEUFKENS, H. **Pharmacovigilance of biopharmaceuticals: challenges remain.** Drug Safety. Vol. 32 (2009), 811-817.
11. EBBERS, H, et al. **A cohort study exploring determinants of safety-related regulatory actions for biopharmaceuticals.** Drug Safety. Vol. 35 (2012), 417-427.
12. EMA. **Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Annex I - Definitions.** (2012).
13. **Directiva 2010/84/UE** do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de Dezembro de 2010 Que altera, no que diz respeito à farmacovigilância, a Directiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. Jornal Oficial da União Europeia. (2010).
14. CSAKI, K e DO, DV. **Safety Implications of Vascular Endothelial Growth Factor Blockade for Subjects Receiving Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapies.** American Journal of Ophthalmology. Vol. 148 (2009), 647-656.
15. SINGH, S e LOKE, Y. K. **Drug safety assessment in clinical trials: methodological challenges and opportunities.** Trials. Vol. 13 (2012), 138.
16. STRICKER, B. e PSATY, B. **Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions.** British Medical Journal. Vol. 329, (2004), 44-47.
17. **Directiva 2001/83/CE** do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001 Que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. (2001).
18. INFARMED. **Infomed - Base de dados de medicamentos de uso humano.** [Acedido a 23 de Abril de 2013.] Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>.

19. EMA. **Authorisation details of Macugen® (pegaptanib)**. [Acedido a 23 de Abril de 2013] Disponível na Internet:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000620/human_med_000898.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
20. EMA. **Resumo das Características do Medicamento Macugen® (pegaptanib)**. 31 de Agosto de 2012.
21. EMA. **European public assessment report of Macugen® (pegaptanib)**. 31 de Maio de 2005.
22. EMA. **Authorisation details of Lucentis® (ranibizumab)**. [Acedido a 23 de Abril de 2013] Disponível na Internet:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000715/human_med_000890.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
23. EMA. **Resumo das Características do Medicamento Lucentis® (ranibizumab)**. 28 de Fevereiro de 2013.
24. EMA. **European public assessment report of Lucentis® (ranibizumab)**. 14 de Março de 2007.
25. EMA. **Authorisation details of Eylea® (aflibercept)**. [Acedido a 23 de Abril de 2013] Disponível na Internet:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002392/human_med_001598.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
26. EMA. **Resumo das Características do Medicamento Eylea® (aflibercept)**. 05 de Dezembro de 2012.
27. EMA. **European public assessment report of Eylea® (aflibercept)**. 21 de Fevereiro de 2013.
28. ZAMPROS, I, et al. **Antivascular Endothelial Growth Factor Agents for Neovascular Age-Related Macular Degeneration**. *Journal of Ophthalmology*. (2012). Article ID: 319728.
29. WAISBOURD, M, et al. **Targeting vascular endothelial growth factor: a promising strategy for treating age-related macular degeneration**. *Drugs & Aging*. Vol. 24 (2007), 643-662.
30. TOLENTINO, M. **Systemic and Ocular Safety of Intravitreal Anti-VEGF Therapies for Ocular Neovascular Disease**. *Survey of Ophthalmology*. Vol. 56 (2011), 95-113.
31. STEWART, MW. **The Expanding Role of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors in Ophthalmology**. *Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 87 (2012), 77-88.
32. KEANE, PA e SADDA, SR. **Development of Anti-VEGF Therapies for Intraocular Use: A Guide for Clinicians**. *Journal of Ophthalmology*. (2012) Article ID: 483034.
33. CHANG, JH, et al. **Corneal Neovascularization: An Anti-VEGF Therapy Review**. *Survey of Ophthalmology*. Vol. 57 (2012), 415-429.
34. FARIA DE ABREU, JR, et al. **Antiangiogénicos na Degenerescência Macular Relacionada com a Idade: A Medicina Baseada na Evidência e a Utilização Off-label**. *Oftalmologia*. Vol. 35 (2011), 1-10.
35. TUÑÓN, J, et al. **Cardiovascular Risk and Antiangiogenic Therapy for Age-related Macular Degeneration**. *Survey of Ophthalmology*. Vol. 54 (2009), 339-348.
36. AIELLO, L. P, et al. **Vascular Endothelial Growth Factor in Ocular Fluid of Patients with Diabetic Retinopathy and Other Retinal Disorders**. *The New England Journal of Medicine*. Vol. 331 (1994), 1480-1487.

37. CUNHA-VAZ, J e LOBO, C. **Principais Recomendações na Degenerescência Macular Relacionada com a Idade (DMRI)**. Direcção Geral de Saúde. (2006). [Acedido a 28 de Janeiro de 2013.] Disponível na Internet: <http://www.dgsaude.min-saude.pt/visao/OTec-DMRI.pdf>.
38. JAGER, RD, MIELER, WF e MILLER, JW. **Age-Related Macular Degeneration**. The New England Journal of Medicine. Vol. 358 (2008), 2606-17.
39. LIM, LS, et al. **Age-related macular degeneration**. The Lancet. Vol. 379 (2012), 1728-1738.
40. CASTRO-CORREIA, J. **Degenerescência Macular da Idade: Algumas considerações sobre a Etiopatogenia**. Oftalmologia. Vol. 34 (2010), 501-508.
41. CHAKRAVARTHY, U, EVANS, J e ROSENFELD, PJ. **Age related macular degeneration**. British Medical Journal. Vol. 340 (2010), c981.
42. SMITH, W, et al. **Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents**. Ophthalmology. Vol. 108 (2001), 697-704.
43. FRIEDMAN, DS, et al. **Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey**. Ophthalmology. Vol. 106 (1999), 1049-1055.
44. BHAGAT, N, et al. **Diabetic Macular Edema: Pathogenesis and Treatment**. Survey of Ophthalmology. Vol. 54 (2009), 1-32.
45. DIEP, TM e TSUI, I. **Risk factors associated with diabetic macular edema**. Diabetes Research and Clinical Practice. Vol. 100 (2013), 298-305.
46. DING, J e WONG, TY. **Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema**. Current Diabetes Reports. Vol. 12 (2012), 346-354.
47. YAU, JW, et al. **Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy**. Diabetes Care. Vol. 35 (2012), 556-564.
48. MOHAMED, Q, GILLIES, MC e WONG, TY. **Management of Diabetic Retinopathy: a systematic review**. Journal of American Medical Association. Vol. 298 (2007), 902-916.
49. ROSS, AH e BAYLEY, CC. **The management of diabetic macular oedema**. Saudi Journal of Ophthalmology. Vol. 25 (2011), 123-129.
50. HO, AC, et al. **Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Pharmacotherapy for Diabetic Macular Edema: A Report by the American Academy of Ophthalmology**. Ophthalmology. Vol. 119 (2012), 2179-2188.
51. GARNOCK-JONES, KP. **Ranibizumab: in macular oedema following retinal vein occlusion**. Drugs. Vol. 71 (2011), 455-463.
52. EHLERS, JP e FEKRAT, S. **Retinal Vein Occlusion: Beyond the Acute Event**. Survey of Ophthalmology. Vol. 56 (2011), 281-299.
53. AREF, A. A e SCOTT, I. U. **Management of Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion: an Evidence-Based Update**. Advances in Therapy. Vol. 28 (2011), 28-39.
54. AREF, A. A e SCOTT, I. U. **Management of Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: an Evidence-Based Update**. Advances in Therapy. Vol. 28 (2011), 40-50.
55. LAOURI, M, et al. **The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature**. Eye. Vol. 25 (2011), 981-988.

56. FRANZCO, IM. **Central retinal vein occlusion: a review.** Clinical and Experimental Ophthalmology. Vol. 40 (2012), 48-58.
57. ROGERS, S, et al. **The Prevalence of Retinal Vein Occlusion: Pooled Data from Population Studies from the United States, Europe, Asia, and Australia.** Ophthalmology. Vol. 117 (2010), 313-319.
58. GRAGOUDAS, E, et al. **Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration.** The New England Journal of Medicine. Vol. 351 (2004), 2805-2816.
59. VEGF INHIBITION STUDY IN OCULAR NEOVASCULARIZATION (V.I.S.I.O.N.) CLINICAL TRIAL GROUP. **Pegaptanib Sodium for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Safety Results of the Two Prospective, Multicenter, Controlled Clinical Trials.** Ophthalmology. Vol. 113 (2006), 992-1001.
60. SINGERMAN, L, et al. **Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: third-year safety results of the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation (VISION) trial.** British Journal of Ophthalmology. Vol. 92 (2008), 1606-1611.
61. ROSENFELD, P, et al. **Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration.** The New England Journal of Medicine. Vol. 355 (2006), 1419-1431.
62. BROWN, D, et al. **Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration.** The New England Journal of Medicine. Vol. 355 (2006), 1432-1444.
63. BROWN, D, et al. **Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-years results of the ANCHOR study.** Ophthalmology. Vol. 116 (2009), 57-65.
64. REGILLO, C, et al. **Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: PIER Study Year 1.** American Journal of Ophthalmology. Vol. 154 (2008), 239-248.
65. ABRAHAM, P, YUE, H e WILSON, L. **Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: PIER Study Year 2.** American Journal of Ophthalmology. Vol. 150 (2010), 315-324.
66. EMA. **Resumo das características do medicamento Visudyne® (verteporfina).** 27 de Novembro de 2012.
67. MITCHELL, P, et al. **The RESTORE Study: Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema.** Ophthalmology. Vol. 118 (2011), 615-625.
68. NGUYEN, Q, et al. **Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Results from 2 Phase III Randomized Trials: RISE and RIDE.** Ophthalmology. Vol. 119 (2012), 789-801.
69. CAMPOCHIARO, P, et al. **Ranibizumab for Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion: Six-Month Primary End Point Results of a Phase III Study.** Ophthalmology. Vol. 117 (2010), 1102-1112.
70. BROWN, D, et al. **Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 12-Month Outcomes of a Phase III Study.** Ophthalmology. Vol. 118 (2011), 1594-1602.
71. BROWN, D, et al. **Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion: Six-Month Primary End Point Results of a Phase III Study.** Ophthalmology. Vol. 117 (2010), 1124-1133.

72. CAMPOCHIARO, P, et al. **Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Outcomes of a Phase III Study.** *Ophthalmology*. Vol. 118 (2011), 2041-2049.
73. EMA. **European public assessment report of Lucentis® (ranibizumab) - variation.** 21 de Junho de 2011.
74. HEIER, J, et al. **Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration.** *Ophthalmology*. Vol. 119 (2012), 2537-2548.
75. DHALLA, M, et al. **Retinal pigment epithelial tear following intravitreal pegaptanib sodium.** *American Journal of Ophthalmology*. Vol. 141 (2006), 752-747.
76. SINGH, R e SEARS, J. **Retinal pigment epithelial tears after pegaptanib injection for exudative age-related macular degeneration.** *American Journal of Ophthalmology*. Vol. 142 (2006), pp. 160-162.
77. CHANG, L, et al. **RPE tears after pegaptanib treatment in age-related macular degeneration.** *Retina*. Vol. 27 (2007), 857-863.
78. STEFFENSMEIER, A, et al. **Vitreous injections of pegaptanib sodium triggering allergic reactions.** *American Journal of Ophthalmology*. Vol. 143 (2007), 512-513.
79. CHEN, E, et al. **Streptococcus mitis endophthalmitis presenting as frosted branch angiitis after intravitreal pegaptanib sodium injection.** *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging*. Vol. 40 (2009), 192-194.
80. EMA. **Base de dados europeia de notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas. Macugen®** [Acedido a 05 de Julho de 2013.] Disponível na Internet: <http://www.adrreports.eu/dashboards/20130705/product/MACUGEN.pdf>.
81. BOYER, D, et al. **A Phase IIIb Study to Evaluate the Safety of Ranibizumab in Subjects with Neovascular Age-related Macular Degeneration.** *Ophthalmology*. Vol. 116 (2009), 1731-1739.
82. SINGER, M, et al. **HORIZON: An Open-Label Extension Trial of Ranibizumab for Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration.** *Ophthalmology*. Vol. 119 (2012), 1175-1183.
83. SCHMIDT-ERFUTH, U, et al. **Efficacy and Safety of Monthly versus Quarterly Ranibizumab Treatment in Neovascular Age-related Macular Degeneration: The EXCITE Study.** *Ophthalmology*. Vol. 118 (2011), 831-839.
84. HOLZ, F, et al. **Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study.** *Ophthalmology*. Vol. 118 (2011), 663-671.
85. SILVA, R, et al. **The SECURE study: long-term safety of ranibizumab 0,5 mg in neovascular age-related macular degeneration.** *Ophthalmology*. Vol. 120 (2013), 130-139.
86. BUSBEE, B, et al. **Twelve-Month Efficacy and Safety of 0,5 mg or 2,0 mg Ranibizumab in Patients with Subfoveal Neovascular Age-Related Macular Degeneration.** *Ophthalmology*. Vol. 120 (2013), 1046-1056.
87. HEIER, J, et al. **Ranibizumab for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusions: Long-term Follow-up in the HORIZON Trial.** *Ophthalmology*. Vol. 119 (2012), 802-809.
88. LOUKIANOU, E, BROUZAS, D e APOSTOLOPOULOS, M. **Sustained ocular hypertension following intravitreal injections of 0.5 mg/0.05 ml ranibizumab.** *International Ophthalmology*. Vol. 31 (2011), 211-213.

89. TSENG, J, et al. **Sustained increased intraocular pressure related to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration.** *Journal of Glaucoma.* Vol. 21 (2012), 241-247.
90. MARTEL, J, HAN, Y e LIN, S. **Severe intraocular pressure fluctuation after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection.** *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging.* Vol. 42 (2011), Online:e100-2.
91. NESS, T, et al. **Toxic vitreitis outbreak after intravitreal injection.** *Retina.* Vol. 30 (2010), 332-338.
92. APTE, R. **Retinal pigment epithelial tear after intravitreal ranibizumab for subfoveal CNV secondary to AMD.** *International Ophthalmology.* Vol. 27 (2007), 59-61.
93. KISS, C, et al. **Retinal pigment epithelium tears following intravitreal ranibizumab therapy.** *Acta Ophthalmologica Scandinavica.* Vol. 85 (2007), 902-903.
94. BAKRI, S e KITZMANN, A. **Retinal pigment epithelial tear after intravitreal ranibizumab.** *American Journal of Ophthalmology.* Vol. 143 (2007), 505-507.
95. CARVOUNIS, P, KOPEL, A e BENZ, M. **Retinal pigment epithelium tears following ranibizumab for exudative age-related macular degeneration.** *American Journal of Ophthalmology.* Vol. 143 (2007), 504-505.
96. LEE, G, et al. **Retinal pigment epithelial tear following intravitreal ranibizumab injections for neovascular age-related macular degeneration.** *Graef's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* Vol. 245 (2007), 1225-1227.
97. BAKRI, S, et al. **Persistent ocular hypertension following intravitreal ranibizumab.** *Graef's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* Vol. 246 (2008), 955-958.
98. MEYER, C, et al. **Incidence of rhegmatogenous retinal detachments after intravitreal anti-vascular endothelial factor injections.** *Acta Ophthalmologica.* Vol. 89 (2011), 70-75.
99. BOSANQUET, D, et al. **Acute generalised exanthematous pustulosis following intravitreal Ranibizumab.** *International Wound Journal.* Vol. 8 (2011), 317-319.
100. ROUVAS, A, et al. **Extensive submacular hemorrhage following intravitreal ranibizumab for small occult choroidal neovascular membrane.** *European Journal of Ophthalmology.* Vol. 21 (2011), 665-667.
101. PELLÉ, G, et al. **Systemic and kidney toxicity of intraocular administration of vascular endothelial growth factor inhibitors.** *American Journal of Kidney Diseases.* Vol. 57 (2011), 756-759.
102. CLEMENS, C, HOLZ, F e MEYER, C. **Macular hole formation in the presence of a pigment epithelial detachment after three consecutive intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections.** *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.* Vol. 26 (2010), 297-299.
103. VON HANNO, T, KINGE, B e FOSSEN, K. **Retinal artery occlusion following intravitreal anti-VEGF therapy.** *Acta Ophthalmologica.* Vol. 88 (2010), 263-266.
104. EMA. **Base de dados europeia de notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas. Lucentis®** [Acedido a 05 de Julho de 2013.] Disponível na Internet: <http://www.adrreports.eu/dashboards/20130705/LUCENTIS.pdf>.
105. EMA. **Base de dados europeia de notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas. Eylea®** [Acedido a 05 de Julho de 2013.] Disponível na Internet: <http://www.adrreports.eu/dashboards/20130705/product/EYLEA.pdf>.

106. IMS, INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS. **The Global Use of Medicines: Outlook Through 2016**. (2012).
107. EBBERS, HC, et al. **A Cohort Study Exploring Determinants of Safety-Related Regulatory Actions for Biopharmaceuticals**. *Drug Safety*. Vol. 35 (2012), 417-427.
108. CUNHA-VAZ, J. **The Blood–Retinal Barrier in Retinal Disease**. *European Ophthalmic Review*. Vol. 3 (2009), 105-108.
109. URTTI, A. **Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery**. *Advanced Drug Delivery Reviews*. Vol. 58 (2006), 1131-1135.
110. JOHNSON, D e SHARMA, S. **Ocular and systemic safety of bevacizumab and ranibizumab in patients with neovascularage-related macular degeneration**. *Current Opinion Ophthalmology*. Vol. 24 (2013), 205-212.
111. MARTIN, DF, et al. **Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration**. *Ophthalmology*. Vol. 119 (2012), 1388-1398.
112. CHAKRAVARTHY, U, et al. **Ranibizumab versus Bevacizumab to Treat Neovascular Age-related Macular Degeneration: One-Year Findings from the IVAN Randomized Trial**. *Ophthalmology*. Vol. 119 (2012), 1399-1411.
113. RANPURA V, HAPANi S, CHUANG J, WU S. **Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials**. *Acta Oncologica*. Vol. 49 (2010), 287-297.
114. JAGER, RD, et al. **Risk of intravitreal injection: a comprehensive review**. *Retina*. Vol. 24 (2004), 676-698.
115. KLEIN, KS, et al. **Endophthalmitis After Anti-VEGF injections**. *Ophthalmology*. Vol. 116 (2009), 1225.
116. PILLI, S, et al. **Endophthalmitis Associated with Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy Injections in An Office Setting**. *American Journal of Ophthalmology*. Vol. 145 (2008), 879-82.
117. KAMPOUGERIS, G, SPYROPOULOS, D e MITROPOULOU, A. **Intraocular Pressure rise after Anti-VEGF Treatment: Prevalence, Possible Mechanisms and Correlations**. *Journal of Current Glaucoma Practice*. Vol. 7 (2013), 19-24.
118. KIM, JE, et al. **Short-term Intraocular Pressure Changes Immediately After Intravitreal Injections of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents**. *American Journal of Ophthalmology*. Vol. 146 (2008), 930-934.
119. LABORATÓRIOS PFIZER. **Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde relativa ao risco de aumento grave da pressão intraocular (PIO) após injeção intravítrea de um volume em excesso de Macugen® (pegaptanib sódico)**. Porto Salvo, Portugal : s.n., (2012).
120. SCHAFER, I, et al. **Multimorbidity Patterns in the Elderly: A New Approach of Disease Clustering Identifies Complex Interrelations between Chronic Conditions**. *PLoS ONE*. Vol. 5 (2010), e15941.
121. INSTITUTO NACIONAL DE ESTATÍSTICA. **Saúde e Incapacidades. Destaque: informação à comunicação social**. Portugal : s.n., (2012).

122. WARD, BW e SCHILLER, JS. **Prevalence of Multiple Chronic Conditions Among US Adults: Estimates From the National Health Interview Survey, 2010**. Preventing Chronic Disease. Vol. 10 (2013), 120203.
123. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Chapter 7.2: Cross-Cutting Issues: Elderly**. In: World Health Organization. Priority Medicines for Europe and the World: A Public Health Approach to Innovation. (2004).
124. ROUTLEDGE, PA, O'MAHONY, MS e WOODHOUSE, KW. **Adverse Drug Reactions in Elderly Patients**. British Journal of Clinical Pharmacology. Vol. 57 (2004), 121-126.
125. ENSELEIT, F, MICHELS, S e RUSCHITZKA, F. **Anti-VEGF Therapies and Blood Pressure: More Than Meets the Eye**. Current Hypertension Reports. Vol. 12 (2010), 33-38.
126. HYMAN, L, et al. **Hypertension, Cardiovascular Diseases, and Age-Related Macular Degeneration**. Archives of Ophthalmology. Vol. 118 (2000), 351-358.
127. GO, AS, et al. **Heart Disease and Stroke Statistics--2013 Update: A Report From the American Heart Association**. Circulation. Vol. 127 (2013), e6-e245.
128. TRUELSEN, T, et al. **Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data**. European Journal of Neurology. Vol. 13 (2006), 581-598.
129. WHITE, RR, SULLENGER, BA e RUSCONI, CP. **Developing aptamers into therapeutics**. The Journal of Clinical Investigation. Vol. 106 (2000), 929-934.
130. BAKER, MP, et al. **Immunogenicity of protein therapeutics: The key causes, consequences and challenges**. Self/Nonself. Vol. 1 (2010), 314-322.
131. TOVEY, MJ, LEGRAND, J e LALLEMAND, C. **Overcoming immunogenicity associated with the use of biopharmaceuticals**. Expert Review of Clinical Pharmacology. Vol. 4 (2011), 623-631.
132. HARDING, FA, et al. **The immunogenicity of humanized and fully human antibodies**. mABs. Vol. 2 (2010), 256-265.
133. GUTFLEISH, M, et al. **Long-term visual outcome of pigment epithelial tears in association with anti-VEGF therapy of pigment epithelial detachment in AMD**. Eye. Vol. 25 (2011), 1181-1186.
134. CHAN, CK, et al. **Retinal Pigment Epithelial Tears after Intravitreal Bevacizumab Injection for Neovascular Age-related Macular Degeneration**. Retina. Vol. 27 (2007), 541-551.
135. GRUPO DE ESTUDOS DE RETINA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE OFTALMOLOGIA. **Detecção precoce, Diagnóstico e Tratamento de Proximidade da Retinopatia Diabética**. Lisboa, Portugal : s.n., (2010).
136. DIRECÇÃO GERAL DA SAÚDE. **Circular Normativa n.º 02/DGCG**. In: Programa Nacional para a Saúde da Visão. (2005).
137. DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE CUIDADOS DE SAÚDE/COMISSÃO DE COORDENAÇÃO DO PROGRAMA NACIONAL PARA A SAÚDE DA VISÃO. **Boas Práticas em Oftalmologia 2008 - Elementos Clínicos de Avaliação e Referenciação**. Lisboa, Portugal : s.n., (2008). ISBN: 978-972-675-189-2.
138. AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGISTS. **Preferred Practice Pattern® Guidelines: Age-Related Macular Degeneration**. San Francisco, CA, USA : s.n., (2008).
139. THE ROYAL COLLEGE OF OPHTHALMOLOGISTS. **Interim Guidelines for Management of Retinal Vein Occlusion**. London, England : s.n., (2010).

140. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA. **Guidelines of clinical practice of the SERV: Treatment of Exsudative Age-related Macular Degeneration (AMD)**. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. Vol. 84 (2009), 333-344.
141. NOVARTIS FARMA – PRODUTOS FARMACÊUTICOS S.A.. **Guia para o Tratamento com Lucentis® (ranibizumab): Para a perda de visão devido a Degenerescência Macular relacionada com a Idade (DMI) neovascular (húmida) - Informação importante para o doente**. Sintra, Portugal : s.n., (2012).
142. BAYER PORTUGAL S.A. **Informação de Segurança sobre o Tratamento com Eylea® (aflibercept solução injetável) - Recomendações para o médico**. Carnaxide, Portugal : s.n., (2013).
143. HAMMAD, TA, PINHEIRO, SP e NEYARAPALLY, GA. **Secondary use of randomized controlled trials to evaluate drug safety: a review of methodological considerations**. Clinical Trials. Vol. 8 (2011), 559-570.
144. STROM, BL. **Study Designs Available for Pharmacoepidemiology Studies**. In: Strom, BL e Kimmell, SE. Textbook of Pharmacoepidemiology. s.l. : John Wiley & Sons, Ltd, (2006).
145. U.S. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **Observe the Effectiveness and Safety of Ranibizumab in Real Life Setting (LUMINOUS)**. (2011). [Acedido a 21 de Agosto de 2013.] Disponível na Internet: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01318941>.
146. U.S. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **Extension Study of the Use of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Trap-eye in Wet Age-Related Macular Degeneration**. (2009). [Acedido a 21 de Agosto de 2013.] Disponível na Internet: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00964795>.