

The logo for CCATES, featuring a stylized 'C' in teal and 'ATES' in white on a dark blue background.

**CENTRO COLABORADOR DO SUS**  
**AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS**  
**& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**NOTA TÉCNICA**

**NT 04/2016**

**Ranibizumabe para o tratamento da  
Degeneração Macular Relacionada à Idade**  
**Caso de paciente do sexo masculino, 67 anos**

**Ranibizumab for treating Age-Related Macular Degeneration**  
Case of a male patient, 67 years old

**Tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad**  
Caso de hombre, 67 años de edad

**Belo Horizonte - MG**  
**Maio - 2016**

**Faculdade de Farmácia - UFMG**  
**Dep. de Farmácia Social**  
**[www.cates.org.br](http://www.cates.org.br)**

**UNIVERSIDADE FEDERAL**  
**DE MINAS GERAIS**



**UFMG**

2016. CCATES.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

*Informações:*

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES  
Faculdade de Farmácia UFMG  
Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha  
CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG  
Tel.: (31) 3409-6394  
*Home Page:* <http://www.ccates.org.br>

*Elaboração:*

Jéssica Barreto Ribeiro dos Santos  
Mestre em Medicamentos e Assistência  
farmacêutica/UFMG  
CCATES/UFMG

Michael Ruberson Ribeiro da Silva  
Mestre em Medicamentos e Assistência  
farmacêutica/UFMG  
CCATES/UFMG

Wallace Breno Barbosa  
Mestre em Medicamentos e Assistência  
farmacêutica/UFMG  
CCATES/UFMG

*Revisão Técnica*

Renata Cristina R. Macedo do Nascimento  
Mestre em Inovação Biofarmacêutica -  
área propriedade intelectual/UFMG  
CCATES/UFMG

Rosângela Maria Gomes  
Mestre em Medicamentos e Assistência  
Farmacêutica/UFMG  
CCATES/UFMG

Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior  
Departamento de Farmácia Social  
CCATES/UFMG

*Epígrafe: Avaliar a solicitação judicial de ranibizumabe para o tratamento da Degeneração Macular Relacionada à Idade. Considerando o caso clínico informado, a indicação do medicamento é corroborada pelas evidências disponíveis.*

*Objective: To evaluate the lawfull request of ranibizumab for treating Age-Related Macular Degeneration. Considering the clinical case reported, indicated the drug is by the available evidence*

*Objetivo: Evaluar la una demanda judicial para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad. Considerando el caso clínicos presentados, lo que indica que el fármaco se apoya en la evidencia disponible.*

## **Situação – problema**

Trata-se da solicitação do medicamento ranibizumabe (Lucentis®), por via judicial, para o tratamento de um paciente do sexo masculino, 67 anos, com diagnóstico de degeneração macular relacionada à idade (DMRI) exsudativa, em estágio avançado, apresentando membrana neovascular subretiniana em ambos os olhos. Foram solicitadas seis aplicações, sendo três em cada olho em intervalos mensais, com o objetivo de se tentar estabilizar a doença.

## **Métodos**

Para a produção dessa Nota Técnica foram consultados a bula do medicamento, no Bulário Eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e estudos científicos publicados e indexados nas bases de dados eletrônicas PUBMED, em maio de 2016.

## **Introdução**

### *Degeneração macular relacionada à idade*

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma desordem progressiva que afeta a porção central da retina<sup>1</sup>, a mácula. Uma região pequena e mais sensível à distinção de detalhes do que o restante da retina (BRATS 2008; AAO, 2016) e que permite ao indivíduo enfiar uma linha no fundo de uma agulha ou ler letras pequenas ou placas de rua, além de ser responsável pela visão periférica (AAO, 2016).

---

<sup>1</sup> Retina: um tecido intraocular sensível à luz, que reveste a parte de trás do olho e é responsável por captar a luz e convertê-la em impulsos elétricos, que serão transmitidos por meio do nervo óptico até o sistema nervoso central.

Com o avançar da idade, a retina vai recebendo cada vez menos nutrição sanguínea e acumulando resíduos (drusas), levando à sua lenta degeneração e culminando com a perda da visão central. Esta forma clínica da doença é chamada DMRI do tipo seco ou não exsudativo. Quando a DMRI é acompanhada de hemorragia e edema, proveniente da neovascularização<sup>2</sup>, que surge visando melhorar o suprimento da retina, esta forma clínica é denominada DMRI do tipo molhado, úmido ou exsudativo (PARANHOS *et al.*, 2011). A maioria dos indivíduos acometidos por esta desordem apresenta a DMRI do tipo seco, de evolução mais lenta e de menor percepção, mas com potencial para evoluir para a forma mais prejudicial, a DMRI exsudativa, responsável por 90% dos casos de perda visual grave em pessoas idosas (BRATS, 2008; PARANHOS *et al.*, 2011).

Desta forma, a DMRI é uma doença multifatorial, de etiologia desconhecida, progressiva e que possui como principal fator de risco para o seu desenvolvimento o envelhecimento, ocorrendo geralmente após os 60 anos de idade (BRATS, 2008; PARANHOS *et al.*, 2011). A presença de drusas, a alteração na pigmentação da mácula e a neovascularização são considerados como fatores de risco ocular (KLEIN *et al.*, 1992; PARANHOS *et al.*, 2011; AAO, 2016), ao passo que a hipertensão, o tabagismo e a história familiar, por exemplo, são considerados fatores de risco sistêmicos (PARANHOS *et al.*, 2011). Os sintomas mais comuns da DMRI estão relacionados com a redução da acuidade visual, são eles: embaçamento da visão central, distorções das imagens e visão reduzida, podendo levar a importante perda permanente da visão (PARANHOS *et al.*, 2011; AAO, 2016).

A prevalência da DMRI aumenta consideravelmente com a idade (MITCHELL *et al.*, 2005; CONGDON *et al.*, 2005; AUGOOD *et al.*, 2006; BRATS, 2008; FRIEDMAN *et al.*, 2011). Em 2004, um estudo estimou que aproximadamente 1,75 milhões de pessoas com 40 anos ou mais de idade nos Estados Unidos apresentavam DMRI em pelo menos um olho e 7,3 milhões possuíam características de alto risco em um ou ambos os olhos. Estima-se que em 2020 existirão três milhões de indivíduos acometidos com DMRI avançado em pelo menos um dos olhos naquele país (FRIEDMAN *et al.*, 2011). No Brasil, a DMRI atinge cerca de 10% da população acima de 65

---

<sup>2</sup> Neovascularização: formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese) que, para esta condição, se caracteriza pela formação de vasos sanguíneos mais frágeis e ineficientes.

anos de idade, sendo na maioria destes pacientes (90%) a forma clínica do tipo seca (SBRV, 2012). Um estudo realizado no Setor de Retina da Faculdade de Medicina do ABC paulista registrou 7,8% de pacientes diagnosticados com DMRI, na faixa etária de 46 a 92 anos, sendo que 40,2% estavam na faixa de 71 a 80 anos, e 59,7% eram do sexo feminino (SERRA *et al.*, 2008).

### *Tratamento da DMRI*

O tratamento para a DMRI exsudativa era baseado em terapias destrutivas, como a fotocoagulação a laser e a terapia fotodinâmica, que ocasionavam sequelas em maior ou menor grau no tecido neurosensorial ocular. A partir da década passada, foram conduzidos os primeiros estudos com medicamentos inibidores da angiogênese, o que possibilitou a modificação da terapia da doença (CATT, 2011; AAO, 2006).

Os inibidores da angiogênese constituem uma classe de medicamentos utilizados no tratamento da forma neovascular (exsudativa) da DMRI, por meio da inibição do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), que é um dos fatores pró-angiogênicos mais importantes já identificados. O VEGF aumenta a permeabilidade vascular e promove a neovascularização subretiniana, que são as principais causas da perda visual (BRATS, 2008; DAMICO *et al.*, 2007). Os medicamentos pertencentes a essa classe, com registro sanitário para o tratamento da DMRI no Brasil, são o pegaptanibe, o ranibizumabe e o bevacizumabe, todos administrados por meio de injeção intravítrea (IV), e tem o objetivo de evitar a progressão da doença (BRATS, 2008; GARCIA FILHO *et al.*, 2012; AAO, 2016).

A fotocoagulação com laser térmico é um procedimento em que se irradia a retina com luz de comprimento de onda específico. Esta luz (laser) é absorvida pelo epitélio pigmentar da retina, gerando calor e consequente coagulação dos tecidos adjacentes (MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP, 1991; BRESSLER *et al.*, 2006). Com isto, há destruição do complexo neovascular e formação de cicatriz reacional (BRESSLER *et al.*, 2006). Este procedimento é atualmente disponibilizado pelo SUS, sob os códigos 04.05.03.004-5 e 04.05.03.019-3 (SIGTAP, 2016)

A Terapia Fotodinâmica consiste na injeção intravenosa do fármaco fotossensível verteporfina combinada com irradiação de laser de baixa intensidade. O objetivo é danificar o tecido

neovascular por uma reação fotoquímica entre o fármaco e a luz, resultando em dano ao endotélio vascular e trombose venosa. Assim, procura-se fazer um tratamento seletivo da membrana neovascular, poupando tecido neurosensorial, um avanço em relação ao laser térmico. É utilizada como terapia padrão no tratamento da forma neovascular, com lesões predominantemente clássicas e em fase inicial (BRATS, 2008; BRESSLER *et al.*, 2006).

O medicamento pegaptanibe é um inibidor seletivo da isoforma 165 do VEGF-A e foi o primeiro inibidor de angiogênese aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento da DMRI neovascular úmida (BRATS, 2008; AAO, 2006). O medicamento caiu em desuso com os melhores resultados alcançados com os outros medicamentos anti-VEGF-A não seletivos para a isoforma 165: ranibizumabe e bevacizumabe (CHAPPELOW *et al.*, 2010; AAO, 2006, GARCIA FILHO *et al.*, 2012).

Bevacizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que inibe a ação do VEGF-A (BRATS, 2008). Está aprovado para o tratamento de vários tipos de câncer por via intravenosa. No entanto, devido à semelhança biológica com o ranibizumabe, o bevacizumabe é amplamente utilizado de forma *off label*<sup>3</sup> para o tratamento da DMRI neovascular úmida desde 2005, quando Rosenfeld e seus colaboradores administraram bevacizumabe intravenoso em 18 pacientes com DMRI úmida e os resultados obtidos foram similares aos observados com ranibizumabe intravítreo. Entretanto, assim como no tratamento do câncer de cólon e reto, o uso sistêmico de bevacizumabe poderia causar reações adversas como infarto e acidente vascular cerebral. Dessa forma, a aplicação *off label* é realizada em uma quantidade bem menor de bevacizumabe, diretamente no olho, por meio de injeção intravítrea, como realizado com o ranibizumabe. A quantidade de bevacizumabe para injeção intravítrea (1,25mg/0,05mL) é obtida por meio do fracionamento da apresentação comercialmente disponível de bevacizumabe, 100mg/mL (BRATS, 2008; ROCHE, 2016, GARCIA FILHO *et al.*, 2012).

Aflibercepte é uma proteína de fusão recombinante que se liga aos fatores de crescimento VEGF-A e PIGF (fator de crescimento placentário), bloqueando suas ações. Foi licenciada na Europa para o tratamento da DMRI exsudativa em novembro de 2012, e aprovado pelo *National*

---

<sup>3</sup> Uso não aprovado, que não consta da bula.

*Institute for Health and Care Excellence* (NICE) em julho de 2013. Demonstrou eficácia equivalente ao ranibizumabe quando da sua aprovação (BAYER, 2016; MCKIBBIN *et al.*, 2015)

Ranibizumabe é um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado que inibe a ação do VEGF-A. O ranibizumabe é uma molécula obtida pela fragmentação do bevacizumabe. Com peso molecular reduzido em relação ao bevacizumabe, o ranibizumabe atinge concentrações significativas no espaço sub-retiniano e coroideano<sup>4</sup>. Possui o mesmo número de patente de molécula que o bevacizumabe e foi registrado na ANVISA em setembro de 2007, em apresentação com 10mg/mL. Uma análise mais detalhada das estruturas moleculares do ranibizumabe e do bevacizumabe permite evidenciar as semelhanças entre esses dois anticorpos. O ranibizumabe está indicado para o tratamento da DMRI na forma úmida, sendo a dose recomendada em bula de 0,5 mg (0,05 mL). O tratamento é iniciado com uma injeção por mês, por três meses consecutivos, seguido por uma fase de manutenção em que os pacientes devem ser monitorados mensalmente quanto à sua acuidade visual (BRATS, 2008). Segundo o fabricante, ranibizumabe é indicado para o tratamento da degeneração macular neovascular (exsudativa ou úmida) relacionada à idade (DMRI); tratamento de deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD); tratamento da deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão de veia da retina (OVR) e tratamento do comprometimento visual devido à neovascularização coroidal (NVC) secundária a miopia patológica (NOVARTIS, 2016, GARCIA FILHO *et al.*, 2012).

O acetato de triancinolona é um corticosteróide de longa duração e tem sido utilizado por meio de injeção intravítrea no tratamento da DMRI. Os corticosteróides inibem a expressão de VEGF e de mediadores inflamatórios. O acetato de triancinolona não possui indicação aprovada pela ANVISA para o tratamento da DMRI. Dessa forma, assim como o bevacizumabe, seu uso é *off label* (BRATS, 2008).

#### *Uso off label e Incorporação no SUS*

Em 2011, a Câmara Técnica de Oftalmologia do Conselho Federal de Medicina (CFM) encaminhou à ANVISA parecer técnico solicitando autorização para o tratamento com bevacizumabe para pacientes portadores de DMRI, devido ao seu eficaz uso para o tratamento da DMRI neovascular

---

<sup>4</sup> Área vascularizada responsável por algumas funções como, por exemplo, a nutrição da retina.

em todo o mundo desde 2005. O aumento do interesse para esta utilização se deve a um preço mais acessível do bevacizumabe comparado aos outros medicamentos disponíveis no mercado nacional e internacional, que são aprovados para administração pela mesma via (Ranibizumabe e Pegaptanibe) para tratamento da DMRI (SOBRAFO, 2012; CBO, 2011).

Bevacizumabe e ranibizumabe já foram objeto de solicitação de incorporação no Sistema Único de Saúde pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC). Sobre o bevacizumabe, a CONITEC apresenta a seguinte informação:

*“Muito embora não existam medicamentos no SUS para a DMRI, o bevacizumabe foi avaliado pela antiga Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CITEC), a qual deliberou pela sua incorporação para o tratamento da DMRI. Na prática, a incorporação no SUS aguarda a publicação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de DMRI, assim como a aprovação de uso do medicamento pela ANVISA, já que o bevacizumabe ainda não possui registro para comercialização no Brasil para a indicação em questão. Nesse sentido, a CONITEC solicitou a aprovação de uso do medicamento no âmbito do SUS, com base no Art. 21 do Decreto n.º 8.077, de 14 de agosto de 2013. Até o momento, aguarda posicionamento final da agência reguladora. O Ministério da Saúde produziu um PCDT para o tratamento da DMRI, que esteve em consulta pública em 2012<sup>5</sup>, porém seu conteúdo final ainda não foi publicado. Logo, as terapias indicadas no PCDT ainda não estão disponíveis no SUS” (BRASIL, 2015a).*

Em relação ao ranibizumabe, este medicamento não foi incorporado ao SUS por não ser considerado custo-efetivo comparado ao bevacizumabe, um dos requisitos para a incorporação de novas tecnologias no SUS (BRASIL, 2012; BRASIL 2015b; 2015c).

## Resultados

### *Eficácia e segurança do Ranibizumabe*

Foram incluídas seis revisões sistemáticas com meta-análise, no período de janeiro de 2014 a maio de 2016, que avaliaram o ranibizumabe. Dois estudos avaliaram segurança, um eficácia e três ambos os desfechos.

---

<sup>5</sup> <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/04/cp-10-dmri-2012.pdf>



Chen *et al.* (2015) incluíram seis ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia e segurança de bevacizumabe contra ranibizumabe para o tratamento da DMRI neovascular. Bevacizumabe e ranibizumabe apresentaram eficácia equivalente para a acuidade visual. Ranibizumabe tende a ter um melhor resultado anatômico. Não houve diferenças entre os medicamentos para as taxas de morte, eventos arteriotrombóticos ou venosos e diferenças nas taxas de eventos adversos sistêmicos graves que requerem estudos aprofundados.

Wang e Zhang (2014) incluíram quatro ensaios clínicos randomizados na meta-análise que avaliaram a incidência de eventos adversos de ranibizumabe em comparação com bevacizumabe para o tratamento da DMRI. Não foram encontradas diferenças significativas entre o uso de bevacizumabe e ranibizumabe em termos de incidência de morte por todas as causas, eventos arteriotrombóticos, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio não fatal, morte vascular, eventos tromboticos venosos e hipertensão. A meta-análise mostra que ambos os tratamentos são comparativamente seguros. No entanto, os resultados desse estudo devem ser confirmados em pesquisas futuras, por meio de estudos de coorte ou de intervenção, devido ao número limitado de estudos incluídos.

*Moja et al.* (2014) incluíram nove ensaios clínicos randomizados que avaliaram a segurança, comparando diretamente bevacizumabe e ranibizumabe para o tratamento da DMRI neovascular. Os principais desfechos avaliados foram morte e todos os eventos adversos graves sistêmicos, este último como um desfecho composto de acordo com a Conferência Internacional sobre Harmonização de Boas Práticas Clínicas. Nos desfechos secundários, examinaram-se eventos adversos graves sistêmicos específicos, tais como infartos do miocárdio fatais e não fatais, derrames, eventos arteriotrombóticos, infecções graves e eventos agrupados em algum dicionário médico para regulação das atividades de classes de órgãos e sistemas. Esta revisão sistemática não verificou diferenças entre bevacizumabe e ranibizumabe para mortes e eventos adversos sistêmicos nos dois primeiros anos de tratamento, com exceção de distúrbios gastrointestinais, com risco mais elevado para bevacizumabe. De acordo com os autores, a evidência atual é imprecisa e pode variar entre os níveis de risco para os pacientes, sugerindo não existir diferença entre os produtos. Políticas de saúde para a utilização de ranibizumabe ao invés de bevacizumab como uma

intervenção de rotina para DMRI neovascular, por razões de segurança sistêmica, não são sustentadas por evidências. A revisão não foi patrocinada por indústrias farmacêuticas.

Kodjikian *et al.* (2014) incluíram cinco ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia e segurança, comparando bevacizumabe e ranibizumabe para o tratamento da DMRI neovascular. A meta-análise confirmou a não-inferioridade do bevacizumabe em comparação com ranibizumabe para a mudança na acuidade visual em um ano. Melhores resultados anatômicos foram encontrados para ranibizumabe. Bevacizumabe foi associado com um aumento de 34% no número de pacientes com, pelo menos, um evento adverso grave sistêmico. As evidências reunidas confirmam que, em comparação com ranibizumabe, o bevacizumabe foi associado com efeitos equivalentes sobre a acuidade visual em um ano e com um maior risco de eventos adversos graves sistêmicos. Os dados atualmente disponíveis não mostram quais tipos de eventos adversos ocorrem com mais frequência. Na prática, bevacizumabe deve ser utilizado sob um plano de gestão de risco, até que novos estudos sejam realizados para avaliar com precisão o risco aumentado de eventos adversos sistêmicos.

Solomon *et al.* (2014) incluíram 12 ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia e segurança de pegaptanibe, bevacizumabe e ranibizumabe comparados um com o outro ou com um tratamento controle (por exemplo, tratamento placebo ou terapia fotodinâmica) para a DMRI neovascular. Um estudo comparou pegaptanibe, três ranibizumabe, e dois bevacizumabe *versus* controle; seis estudos compararam bevacizumabe com ranibizumabe. Quando em comparação com os tratamentos controle, os participantes que receberam qualquer um dos três agentes anti-VEGF apresentaram melhor eficácia para o desfecho de acuidade visual após um ano de acompanhamento. Resultados de acuidade visual para bevacizumabe e ranibizumabe foram semelhantes quando os mesmos regimes foram comparados nos mesmos ensaios clínicos randomizados, apesar do custo substancialmente inferior para o bevacizumabe em comparação com ranibizumabe. Nenhum estudo comparou diretamente pegaptanibe com outros agentes anti-VEGF. No entanto, quando comparados com os controles, ranibizumabe ou bevacizumabe apresentaram superioridade nos resultados de acuidade visual do que pegaptanibe. Inflamação ocular e aumento da pressão intra-ocular após injeção intravítrea foram os eventos adversos oculares graves mais frequentemente relatados. Endoftalmite foi relatada em menos de 1% dos

participantes tratados anti-VEGF e nenhum caso foi relatado no grupo controle. A informação disponível sobre os efeitos adversos para cada medicamento não sugerem uma maior incidência de complicações potencialmente ameaçadoras da visão com injeção intravítrea, em comparação com intervenções de controle. No entanto, o tamanho das amostras utilizadas nos ensaios clínicos pode não ter sido suficiente para uma adequada análise de segurança, limitando a detecção de desfechos raros. Pesquisa avaliando regimes de doses variáveis com agentes anti-VEGF, efeitos do uso a longo prazo, terapias de combinação (tratamento por exemplo, anti-VEGF mais terapia fotodinâmica) devem ser incorporados em futuras revisões.

Jiang *et al.* (2014). incluíram oito ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia de ranibizumabe comparado com não anti-VEGF e bevacizumabe para o tratamento da DMRI neovascular. Ranibizumabe produziu melhora significativamente maior na acuidade visual quando comparado com os não-anti-VEGF. Ranibizumabe não mostrou qualquer vantagem na acuidade visual em comparação com bevacizumabe. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre ranibizumabe 0,3 mg e 0,5 mg. Ranibizumabe em doses de 0,3 ou 0,5 mg mensal foi mais eficaz do que os tratamentos não anti-VEGF, mas não foi melhor do que bevacizumabe para o tratamento da DMRI.

### Considerações finais

Considerando o caso clínico informado, a indicação do medicamento ranibizumabe é corroborada pelas evidências disponíveis. Verifica-se que não existem medicamentos disponibilizados pelo SUS para o tratamento da degeneração macular neovascular relacionada com a idade (DMRI). Os medicamentos que podem ser utilizados para o tratamento dessa doença são pegaptanibe, ranibizumabe e aflibercepte. Além disso, os medicamentos bevacizumabe e triancinolona são utilizados de forma *off label*, apresentando resultados satisfatórios na prática clínica. Foram incluídas seis revisões sistemáticas com meta-análise, no período de janeiro de 2014 a maio de 2016, que avaliaram, principalmente, o ranibizumabe em comparação com o bevacizumabe. Ranibizumabe e bevacizumabe não apresentam diferenças nos desfechos de eficácia para DMRI, exceto por melhores resultados anatômicos observados para ranibizumabe. Os dados de segurança entre as drogas não são conclusivos.

## Referências

AAO (American Academy of Ophthalmology). What Is Macular Degeneration? Disponível em: <<http://www.aao.org/eye-health/diseases/amd-macular-degeneration>>. Acesso em: 13 mai 2016.

AAO (American Academy of Ophtahlmology). Age-related Macular Degeneration – Limited revision. American Academy of Ophtahlmology. 2006.

Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G, Tomazzoli L, Topouzis F, Bentham G, Rahu M, Vioque J, Young IS, Fletcher AE. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). Arch Ophthalmol. 2006 Apr;124(4):529-35. Disponível em: <<http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=417615>>. Acesso em: 13 mai 2016.

Bayer S.A. Eyllia®: Aflibercepte. Bula do profissional. Data de publicação 01 de outubro de 2015. Disponível em < [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp) >. Acesso em: 13 mai 2016.

Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS. Bevacizumabe para o tratamento da degeneração macular relacionado à idade (DMRI). Ficha técnica sobre medicamentos. Última atualização 21/12/2015. BRASIL 2015a.

Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS. Ranibizumabe para degeneração macular relacionado à idade. Relatório de recomendação nº 119. Abril de 2015. BRASIL 2015b.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 16 de 9 de abril de 2015. Torna pública a decisão de não incorporar o ranibizumabe para degeneração macular relacionada à idade exsudativa no âmbito do Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União, nº 68, pg 34 de 10 de abril de 2015, Brasília-DF. BRASIL 2015c.

BRATS (Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde). Inibidores da angiogênese para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade. Ano III nº 6 | Dezembro de 2008. ISSN 1983-7003

Bressler, NM; Bressler,SB; Fine, SL. Neovascular (exudative) Age-Related Macular Degeneration. Chapter 61 in: Ryan, SJ. Retina. Fourth edition, Mosby Elsevier, China, 2006.

CATT group research. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. NEJM 2011; 364:1897-1908.

CBO (Conselho Brasileiro de Oftalmologia). Câmara Técnica de Oftalmologia do CFM defende regularização do uso de bevacizumabe no tratamento da DMRI. Jornal Oftalmológico Jota Zero | Setembro/Outubro 2011. Medicamentos. Disponível em: <[www.cbo.com.br/novo/medico/pdf/jo/ed139/7.pdf](http://www.cbo.com.br/novo/medico/pdf/jo/ed139/7.pdf)>. Acesso em: 13 mai 2016.

Chappelow, AV; Schachat, AP. Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Chapter 18, pg 128-132 in Nguyen, QD, Rodrigues, EB; Farah, ME; Mieler, WF. Retinal Pharmacotherapy. first edition. Saunders Elsevier. China, 2010.

Chen G, Li W, Tzekov R, Jiang F, Mao S, Tong Y. Bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. Retina. 2015 Feb;35(2):187-93. doi:10.1097/IAE.0000000000000301.

Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, Klein R, Muñoz B, Friedman DS, Kempen J, Taylor HR, Mitchell P; Eye Diseases Prevalence Research Group. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. Arch Ophthalmol. 2004 Apr;122(4):477-85. Disponível em: <<http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=416228>>. Acesso em: 13 mai 2016.

Damico FM. Angiogênese e Doenças da Retina. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. 2007; 70(3): 547-53.

Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, Nemesure B, Mitchell P, Kempen J; Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Arch Ophthalmol. 2004 Apr;122(4):564-72. Erratum in: Arch Ophthalmol. 2011 Sep;129(9):1188. Disponível em: <<http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=416232>>. Acesso em: 13 mai 2016.

Garcia Filho, CAA; Penha, FM e Garcia, CAA. Tratamento da DMRI exsudativa: revisão das drogas antiangiogênicas. Rev. bras.oftalmol. 2012, vol.71, n.1, pp.63-69. ISSN 0034-7280. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72802012000100013>.

Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology. 1992 Jun;99(6):933-43. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642092318718>>. Acesso em: 13 mai 2016.

Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology. 1995 Oct;102(10):1450-60. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642095308469>>. Acesso em: 13 mai 2016.

Jiang S, Park C, Barner JC. Ranibizumab for age-related macular degeneration: a meta-analysis of dose effects and comparison with no anti-VEGF treatment and bevacizumab. J Clin Pharm Ther. 2014 Jun;39(3):234-9. doi: 10.1111/jcpt.12146.

Kodjikian L, Decullier E, Souied EH, Girmens JF, Durand EE, Chapuis FR, Huot L. Bevacizumab and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: an updated meta-analysis of randomised clinical trials. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014 Oct;252(10):1529-37. doi: 10.1007/s00417-014-2764-6.

Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal recurrent neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Arch of Ophthalmol 1991;109;1232-41 14.

Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, D'Amico R, Dickersin K, Kodjikian L, Lindsley K, Loke Y, Maguire M, Martin DF, Mugelli A, Mühlbauer B, Püntmann I, Reeves B, Rogers C, Schmucker C, Subramanian ML, Virgili G. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 15;9:CD011230. doi: 10.1002/14651858.CD011230

McKibbin M, Devonport H, Gale R, Gavin M, Lotery A, Mahmood S, Patel PJ, Ross A, Sivaprasad S, Talks J, Walters G. Aflibercept in wet AMD beyond the first year of treatment: recommendations by an expert roundtable panel. Eye (Lond). 2015 Jul;29 Suppl 1:S1-S11. doi: 10.1038/eye.2015.77.

Novartis Biociências S.A. Bula do Profissional. Lucentis®: Ranibizumabe. Data de Publicação: 19 de abril de 2016. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp)>. Acesso em: 13 mai 2016.

Paranhos FRL, Costa RA, Meirelles R, Simões R. Age-related macular degeneration. Rev. Assoc. Med. Bras. 2013; 59(2):106-111. Disponível em: <[http://www.scielo.br/pdf/ramb/v59n2/en\\_v59n2a07.pdf](http://www.scielo.br/pdf/ramb/v59n2/en_v59n2a07.pdf)>. Acesso em: 13 mai 2016.

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Bula do Profissional. Avastin®: Bevacizumabe. Data de Publicação: 14 de março de 2016. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp)>. Acesso em: 13 mai 2016.

Serra D, Angelucci R, Sugano D, Sampaio PR, Rehder JR. Análise epidemiológica dos pacientes acometidos por Degeneração Macular Relacionada à Idade, atendidos no Setor de Retina da Faculdade de Medicina do ABC. Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde 2008;33(1):20-3. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1983-2451/2008/v33n1/a20-23.pdf>>. Acesso em: 16 mai 2016.

SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS). Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 16 mai 2016.

SOBRAFO (Sociedade Brasileira de farmacêuticos em Oncologia). STC - Setor de Suporte Técnico-científico Farmoterápica. Utilização off label do bevacizumabe (Avastin®) intraocular: viabilidade do fracionamento. SOBRAFO, 2012. Disponível em: <[www.sobrafo.org.br/docs/Avastin\\_Artigo%20SOBRAFO\\_01.2012%20\(1\).pdf](http://www.sobrafo.org.br/docs/Avastin_Artigo%20SOBRAFO_01.2012%20(1).pdf)>. Acesso em: 13 mai 2016.

Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Aug 29;8:CD005139. doi:10.1002/14651858.CD005139

SBRV (Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo). Recomendações da Sociedade Brasileira de Regina e Vítreo para o tratamento da Degeneração de Mácula. 2012. Disponível em: <<http://www.retina.pro.br/retina/3259>>. Acesso em: 16 mai 2016.

Wang W, Zhang X. Systemic adverse events after intravitreal bevacizumab versusranibizumab for age-related macular degeneration: a meta-analysis. PLoS One. 2014Oct 16;9(10):e109744. doi: 10.1371/journal.pone.0109744.