

CENTRO COCHRANE DO BRASIL

**TERAPIA FOTODINÂMICA PARA DEGENERAÇÃO MACULAR
NEOVASCULAR RELACIONADA COM A IDADE**

São Paulo

2005

**TÍTULO: TERAPIA FOTODINÂMICA PARA DEGENERAÇÃO MACULAR
NEOVASCULAR RELACIONADA COM A IDADE**

Esse trabalho consiste na tradução, atualização e adaptação de Revisão Sistemática publicada na Cochrane Library, por solicitação do Ministério da Saúde para seu uso exclusivo. O relatório da equipe do Centro Cochrane do Brasil encontra-se em anexo.

REFERÊNCIA: Wormald R, Evans J, Smeeth L, Henshaw K. Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD002030

P E R G U N T A

**A terapia fotodinâmica com verteporfin é efetiva para o tratamento da
degeneração macular relacionada com a idade?**

Data da revisão mais recente: 25 de Fevereiro de 2003

Data da revisão substantiva mais recente: 25 de Fevereiro de 2003

Este registro deveria ser citado como: Wormald R, Evans J, Smeeth L, Henshaw K. Terapia fotodinâmica para degeneração macular idade-relacionada neovascular. *Base de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas* 2003, Edição 2. Art. No.: CD002030. DOI:10.1002/14651858.CD002030.

RESUMO

História: Na degeneração macular neovascular relacionada com a idade, novos vasos crescem abaixo da retina, alterando a visão e levando a uma cicatrização. Isto é mais exacerbado se os vasos sanguíneos vazam. A terapia fotodinâmica, usada originalmente no tratamento do câncer, tem sido investigada como uma forma de tratar as membranas neovasculares sem afetar a retina.

Objetivos: O objetivo desta revisão é examinar os efeitos da terapia fotodinâmica no tratamento da degeneração macular neovascular relacionada com a idade.

Estratégia de Busca: Nós procuramos por ensaios no Registro Central Cochrane de Ensaios Controlados – CENTRAL (o qual inclui o registro de ensaios do Grupo Cochrane de Visão e Olhos) na Biblioteca Cochrane (Edição 4, 2002), MEDLINE (1966 a Novembro de 2002) e EMBASE (1980 a Novembro de 2002). Nós usamos o *Science Citation Index* para procurar por relatos que citavam estudos relevantes. Nós entramos em contato com especialistas na área e procuramos as listas de referência de estudos relevantes para identificação de estudos adicionais.

Critério de Seleção: Nós incluímos ensaios randomizados de terapia fotodinâmica em pessoas com neovascularização coroidal devido à degeneração macular neovascular relacionada com a idade.

Coleta de dados e análise: Dois revisores extraíram os dados independentemente. Os riscos relativos foram combinados usando um modelo de efeito fixo após a verificação de heterogeneidade usando um teste qui-quadrado.

Resultados principais: Dois artigos publicados foram identificados que randomizaram 948 participantes à terapia com verteporfin comparados a 5% de dextrose em água. Ambos os ensaios foram realizados pelos mesmos investigadores usando amplamente os mesmos centros clínicos e financiados pelos fabricantes do verteporfin. Os dados dos resultados estavam disponíveis em 12 e 24 meses após o primeiro tratamento. Os participantes receberam em média cinco tratamentos por dois anos. O risco relativo de perder três ou mais linhas de acuidade visual em 24 meses comparando a intervenção com o grupo controle foi 0.77 (95% intervalo de confiança 0.69 a 0.87). O risco relativo de

perder seis ou mais linhas de acuidade visual em 24 meses comparando a intervenção com o grupo controle foi 0.62 (intervalo de confiança 95% 0.50 a 0.76). Os resultados em 12 meses foram similares àqueles em 24 meses.

Conclusões dos autores: A terapia fotodinâmica em pessoas com neovascularização coroidal devido à degeneração macular neovascular relacionada com a idade é efetiva em evitar a perda visual. Os resultados e os efeitos adversos potenciais deste tratamento devem ser acompanhados com atenção. São obrigatórios mais ensaios independentes de Verteporfin para estabelecer que os efeitos observados neste estudo são consistentes e para determinar questões importantes ainda não respondidas, particularmente em relação à qualidade de vida e custo.

Este estudo deve ser citado como: Wormald R, Evans J, Smeeth L, Henshaw K. Terapia fotodinâmica para degeneração macular idade-relacionada neovascular. *Base de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas* 2003, Edição 2. Art. No: CD002030. DOI:10.1002/14651858.CD002030.

INTRODUÇÃO

A degeneração macular neovascular relacionada com a idade (DMI) é uma doença que afeta a mácula, a área central da retina. A doença é definida como uma degeneração da mácula em pessoas mais velhas (idade acima de 50 anos) sem outra causa aparente para a degeneração.

Existem vários sinais na retina que são associados com o aumento da idade e com o risco aumentado de desenvolver a degeneração macular neovascular relacionada com a idade. Estes sinais, conhecidos como maculopatia idade-relacionada, incluem a presença de *drusen* (manchas amarelas sob a retina) e perturbação da pigmentação. Em geral, a maculopatia idade-relacionada não está associada com perda visual. Algumas pessoas com maculopatia idade-relacionada irão continuar a desenvolver a degeneração macular neovascular relacionada com a idade.

Existem dois tipos principais de DMI. Na DMI atrófica geográfica (seca), o epitélio pigmentar da retina é completamente perdido em áreas localizadas. Na DMI neovascular (úmida), as membranas neovasculares sub-retinais (novos vasos sanguíneos) desenvolvem-se sob a retina. Estes estão associados com

a cicatrização da retina que afeta a visão. Os novos vasos podem vaziar causando hemorragia que leva a grandes cicatrizes ou edema macular e perda significativa da visão. Esta revisão é relacionada com o tratamento para a degeneração macular neovascular relacionada com a idade.

As membranas neovasculares sub-retinais são definidas como clássicas ou ocultas de acordo com a sua aparência na angiografia com fluorescina, na qual uma tinta fluorescente é injetada de modo intravenoso e representada conforme ela passa através dos vasos sanguíneos do olho. As membranas clássicas são claramente delineadas e extravasam a fluorescina uniformemente. As membranas ocultas são freqüentemente encobertas ou sua extensão é difícil de se delinear, e o extravasamento da fluorescina é desigual. Acredita-se que estes dois padrões de angiografia refletem diferente extensão para quais os vasos penetraram o epitélio pigmentar da retina, os vasos ocultos situando-se debaixo do epitélio pigmentar da retina. Algumas lesões podem ter ambos componentes, clássico e oculto.

Os estudos têm mostrado que a fotocoagulação a laser precoce das membranas extrafoveais clássicas (aquelas não diretamente debaixo da fóvea no centro da mácula) poderia atrasar a perda da visão em um pequeno número de pacientes (MPS 1994). Entretanto, na maioria dos pacientes presentes com membranas subfoveais, embora a fotocoagulação possa limitar a extensão da perda visual subsequente, ela causa perda imediata da visão central devido à destruição concomitante da retina coberta.

A terapia fotodinâmica, originalmente usada no tratamento do câncer, tem sido investigada como uma forma de tratar as membranas neovasculares sem afetar a retina. Substâncias químicas fotoreativas são injetadas no paciente e irradiadas com luz conforme elas passam através das membranas neovasculares. Esta luz é forte o bastante para ativar as substâncias químicas, induzindo-as a emitirem radicais livres que destroem os vasos sanguíneos, mas não é forte o bastante para causar dano à retina coberta.

OBJETIVOS

O objetivo desta revisão é examinar os efeitos da terapia fotodinâmica no tratamento da degeneração macular neovascular relacionada com a idade.

CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO DE ESTUDOS PARA ESTA REVISÃO

Tipos de estudos

Incluíram-se ensaios controlados randomizados.

Tipos de participantes

Nós incluímos ensaios nos quais os participantes fossem pessoas com degeneração macular neovascular relacionada com a idade como foi definida pelos investigadores do estudo.

Tipos de intervenção

Nós incluímos qualquer estudo no qual a terapia fotodinâmica fosse comparada a outro tratamento, placebo ou nenhum tratamento.

Tipos de medidas de resultados

O desfecho principal para esta revisão é a prevenção da perda visual. Qualquer resultado bem-definido baseado na acuidade visual foi usado dependendo da forma nas quais os autores apresentaram os dados no estudo. Outras medidas validadas de perda visual, tais como sensibilidade ao contraste, foram usadas quando disponíveis.

Os desfechos secundários para esta revisão são:

- crescimento de novo vaso,
- medidas de qualidade de vida – qualquer escala validada a qual pretenda avaliar o impacto da perda da função visual na qualidade de vida dos participantes,
- quaisquer desfechos adversos, como relatados nos estudos.

ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA A IDENTIFICAÇÃO DE ESTUDOS

Ver: estratégia de busca do Grupo Cochrane de Visão e Olhos

Os estudos foram identificados do Registro Central Cochrane de Ensaio Controlados – CENTRAL (o qual contém o registro do Grupo Cochrane de Visão e Olhos) na Biblioteca Cochrane, MEDLINE e EMBASE.

A estratégia seguinte foi usada para pesquisar CENTRAL Edição 4 2002:

#1 MACULAR-DEGENERATION:ME

#2 RETINAL-DEGENERATION:ME

#3 NEOVASCULARIZATION-PATHOLOGIC*:ME

#4 ((((((MACULA or MACULAR) or RETINA) or RETINAL) or CHOROID) or CHOROIDAL) near (DEGENERATION or NEOVASCULARIZATION))

#5 MACULOPATHY

#6 (((#1 or #2) or #3) or #4) or #5)

#7 PHOTOCHEMOTHERAPY*:ME

#8 PHOTSENSITIZING-AGENTS*:ME

#9 (((((PHOTOSENSITIZING or PHOTOSENSITISING) or PHOTODYNAMIC) or PDT) or VERTEPORFIN) or VISUDYNE)

#10 ((#7 or #8) or #9)

#11 (#6 and #10)

A seguinte foi usada para pesquisar a MEDLINE em SILVERPLATTER a Novembro de 2002:

#1 "MACULAR-DEGENERATION"/ all subheadings

#2 "RETINAL-DEGENERATION"/ all subheadings

#3 "CHOROIDAL-NEOVASCULARIZATION"/ all subheadings

#4 ((MACUL* or RETINA* or CHOROID*) near (DEGENER* or NEOVASC*)) in TI,AB

#5 MACULOPATHY in TI,AB

#6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5

#7 explode "PHOTOCHEMOTHERAPY"/ all subheadings

#8 explode "PHOTOSENSITIZING-AGENTS"/ all subheadings

#9 (PHOTOSENSITI?ING?AGENTS or 'PHOTOSENSITI?ING AGENTS' or PORPHYRIN* or BENZOPORPHYRIN) in NM, TI, AB

#10 (PHOTODYNAMIC or PDT) in TI, AB

#11 VERTEPORFIN or VISUDYNE in TI, AB

#12 #7 or #8 or #9 or #10 or #11

#13 #6 and #12

Para identificar ensaios controlados randomizados, esta pesquisa foi combinada com a Estratégia de Busca Cochrane Altamente Sensível fases um e dois como incluídos no Manual dos Revisores Cochrane (Clarke 2000).

A estratégia seguinte foi usada para pesquisar a EMBASE em SILVERPLATTER a Novembro de 2002:

#1 explode "RETINA-MACULA-DEGENERATION"/ all subheadings

#2 "RETINA-DEGENERATION"/ all subheadings

#3 "NEOVASCULARIZATION-(PATHOLOGY)"/ all subheadings

#4 "SUBRETINAL-NEOVASCULARIZATION"/ all subheadings

#5 ((MACUL* or RETINA* or CHOROID*) near (DEGENER* or NEOVASC*)) in

TI,AB

#6 MACULOPATHY in TI,AB

#7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6

#8 "PHOTODYNAMIC-THERAPY"/ all subheadings

#9 explode "PHOTOSENSITIZING-AGENT"/ all subheadings

#10 (PHOTODYNAMIC or PDT) in TI,AB

#11 (PHOTOSENSITIZING AGENT* or VERTEPORFIN or VISUDYNE) in
RN, TI,AB

#12 #8 or #9 or #10 or #11

#13 #7 and #12

Para identificar ensaios controlados randomizados, esta pesquisa foi combinada com a seguinte pesquisa:

#1 "RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL"/ all subheadings

#2 "RANDOMIZATION"/ all subheadings

#3 "CONTROLLED-STUDY"/ all subheadings

#4 "MULTICENTER-STUDY"/ all subheadings

#5 "PHASE-3-CLINICAL-TRIAL"/ all subheadings

#6 "PHASE-4-CLINICAL-TRIAL"/ all subheadings

#7 "DOUBLE-BLIND-PROCEDURE"/ all subheadings

#8 "SINGLE-BLIND-PROCEDURE"/ all subheadings

#9 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8

#10 (RANDOM* or CROSSOVER* or FACTORIAL* or PLACEBO* or
VOLUNTEER*) in TI,AB

#11 (SINGL* or DOUBL* or TREBL* or TRIPL*) near (BLIND* or MASK*) in
TI,AB

#12 #9 or #10 or #11

#13 HUMAN in DER

#14 (ANIMAL or NONHUMAN) in DER

#15 #13 and #14

#16 #14 not #15

#17 #12 not #16

Nós usamos o *Science Citation Index* para procurar por relatos que citassem estudos relevantes. Nós entramos em contato com especialistas na área para informação sobre mais estudos, e nós procuramos as listas de referência de estudos relevantes para identificação de estudos adicionais.

MÉTODOS DA REVISÃO

Seleção de ensaios

Dois revisores examinaram independentemente os títulos e resumos resultantes das buscas eletrônicas. Nós obtivemos cópias completas de todos os artigos potencialmente ou definitivamente relevantes. Dois revisores avaliaram as cópias completas de acordo com os “Critérios para a consideração de estudos para esta revisão”. Apenas artigos satisfazendo estes critérios foram avaliados para qualidade.

Avaliação da qualidade metodológica

Dois revisores avaliaram independentemente a qualidade do estudo de acordo com métodos propostos na Seção 6 do Manual dos Revisores Cochrane. Os revisores não foram cegos para quaisquer detalhes do ensaio durante a avaliação. Quatro parâmetros de qualidade foram considerados: alocação sigilosa e método de alocação para o tratamento, mascaramento dos provedores e receptores do tratamento, mascaramento da avaliação do resultado, e integridade do seguimento. Cada parâmetro da qualidade do ensaio foi classificado: A – adequado; B – impreciso; C – inadequado. Os desacordos entre os revisores sobre as avaliações foram resolvidos por discussão. Nós entramos em contato com os autores dos ensaios para esclarecimento sobre qualquer parâmetro classificado como B – impreciso, e nós excluimos qualquer ensaio pontuado como C – inadequado sobre a alocação sigilosa.

Coleta de dados

Dois revisores extraíram os dados independentemente usando um formulário desenvolvido pelo Grupo Cochrane da Visão e Olhos (disponível da base editorial). Nós resolvemos discrepâncias através de discussão. Dois revisores

independentemente colocaram os dados no RevMan 4.1 e nós registramos quaisquer inconsistências entre os dois confrontando o relato do estudo.

Síntese de dados

Nosso plano original de análise dos dados foi resumir os dados dos estudos coletando medidas de desfechos similares com tempos de seguimento similares, usando o método Peto, após testar para heterogeneidade entre os resultados dos estudos usando um teste de qui-quadrado padrão. O desfecho principal analisado, perda de três ou mais linhas de acuidade visual em 12 e 24 meses de seguimento, ocorreu como relativa frequência na coorte. A razão de chances, então, não se aproxima do risco relativo. Nós apresentamos riscos relativos nesta revisão. Nós planejamos conduzir a análise de sensibilidade para determinar o efeito da exclusão de estudos que tiveram uma nota C – inadequado sobre qualquer parâmetro de qualidade, mas para datar isto não tem sido necessário.

DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS

As buscas eletrônicas originais identificaram 76 estudos. Nós encontramos um ensaio controlado randomizado (TAP 1999). Visto que as buscas foram atualizadas em Fevereiro de 2001, Maio de 2002 e Janeiro de 2003, mais um estudo foi identificado e está incluído nesta revisão (VIP 2001).

O estudo de TAP 1999 foi um estudo multicentro investigando a segurança e efetividade do verteporfin (Visudina; CIBA Vision Corp, USA). Foi conduzido em 22 clínicas oftalmológicas na Europa e América do Norte. Os participantes eram pessoas com neovascularização coroidal subfoveal (NVC) causada por degeneração macular neovascular relacionada com a idade. A maioria dos participantes era branca (98%) com uma idade média de 75 anos. O estudo de VIP 2001 foi muito semelhante ao estudo de TAP 1999. Foi conduzido em 28 clínicas, a maioria das quais também participaram no estudo de TAP 1999. Como para o estudo de TAP 1999, a maioria dos participantes era branca (98%) com uma idade média de 75 anos.

Em ambos os estudos, o verteporfin (seis miligramas por metro quadrado de área da superfície corporal) foi comparado ao placebo (5% de dextrose em água) administrado via infusão intravenosa de 30 mililitros por 10 minutos. Isto

foi seguido após 15 minutos, por aplicação de 83 segundos de luz laser a 689 nm liberando 50 joules/centímetro quadrado (cm²) em uma intensidade de 600 mW/cm², usando um área com um diâmetro de 1000 microns mais ampla do que a maior dimensão linear da lesão NVC.

Os participantes no ensaio de TAP 1999 foram analisados a cada três meses quando a acuidade visual foi mensurada e foi repetida a angiografia com fluorescina. Se o cirurgião do estudo julgasse estar presente um retorno da membrana ou uma persistência da lesão prévia, então o tratamento repetido era empreendido. Na fase um e dois dos estudos, foi concluído que eram necessários acima de cinco tratamentos para estabilizar a situação (Miller 1999; Schmidt-Erfurth 1999). No primeiro ano, uma média de 3,4 tratamentos foi dada ao grupo de tratamento e 3,7 ao grupo controle. No segundo ano, uma média de 2,2 tratamentos foi dada ao grupo de tratamento e 2,8 ao grupo controle.

A acuidade visual foi mensurada no ensaio de VIP 2001 em 12 e 24 meses. O relato do estudo não indicou o número médio de tratamentos dados para todos os participantes. Entretanto, no subgrupo com NVC oculta (76% de todos os participantes) 3,1 tratamentos foram dados no grupo de tratamento e 3,5 no grupo controles. No segundo ano, 1,8 e 2,4 tratamentos foram dados nos grupos verteporfin e controle, respectivamente.

TAP 1999 foi originalmente desenvolvido com dois ensaios concorrentes para cumprir com os requisitos de ação reguladora. Os protocolos de estudo foram idênticos. Dez dos centros clínicos foram designados ao estudo A e 12 ao estudo B. Como os resultados dos ensaios foram semelhantes e os investigadores analisaram e apresentaram os dados como se fosse um único estudo, nós também o avaliamos como um único estudo.

QUALIDADE METODOLÓGICA

Ambos TAP 1999 e VIP 2001 foram estudos de alta qualidade com um desenho de estudo muito semelhante.

A alocação do grupo de tratamento foi por envelopes selados opacos numerados em série e foi estratificado por centro clínico. As características iniciais dos participantes de acordo com grupo de tratamento foram publicadas.

Os grupos eram bem balanceados com relação a uma diversidade de variáveis demográficas e clínicas. Apenas um olho por pessoa foi tratado.

Foram feitas tentativas razoáveis para mascarar o oftalmologista, o participante, o examinador da visão e o pessoal do Centro de Leitura Fotográfica para o tratamento designado. Como o verteporfin e o placebo eram de cores diferentes (verde verso incolor), as soluções e o tubo intravenoso foram cobertos com uma folha metálica. A aparência do fundo não muda durante o tratamento para indicar se o verteporfin ou o placebo foram introduzidos. Não há outra evidência física do tratamento já que a tinta do verteporfin é expelida nas fezes e não causa qualquer mudança de cor, e não altera a cor da pele ou urina. Foi então improvável que os participantes estivessem conscientes de sua situação de tratamento. No estudo de TAP 1999, os investigadores relataram duas ocorrências onde os participantes não eram cegos, e quatro casos onde os oftalmologistas não eram cegos, tendo notado uma solução verde.

As taxas de seguimento foram altas em ambos os estudos. No de TAP 1999, 94% foram verificadas em 12 meses e 87% em 24 meses. O seguimento foi semelhante entre os dois grupos de tratamento. A análise foi intenção de tratar e as análises de subgrupo foram planejadas a priori (Bresser N, comunicação pessoal). No de VIP 2001, 93% foram verificadas em 12 meses e 86% em 24 meses. Todos os participantes foram incluídos nas análises e os valores perdidos foram atribuídos usando o método da última observação transmitida.

R E S U L T A D O S

O objetivo realístico da Terapia fotodinâmica não é produzir visão normal, mas reduzir a velocidade da progressão da degeneração macular neovascular relacionada com a idade. Os resultados estão expressos como riscos de um resultado pobre, em vez de melhora na visão. Todos os resultados são baseados na comparação de pessoas randomizadas para receber verteporfin com aquelas randomizadas para receber placebo (controle).

ANÁLISE COMPLETA

Perda de três ou mais linhas da acuidade visual

Um total de 948 participantes dos estudos TAP 1999 e VIP 2001 foram incluídos na metanálise. Em 12 meses, o risco relativo reunido de perder três ou mais linhas de acuidade visual foi 0,80 (95% intervalo de confiança (CI) 0,70 a 0,91). A redução do risco relativo foi então 0,20 (95% CI 0,09 a 0,30). Esta análise foi feita usando um modelo de efeito fixo. O uso do modelo de efeito randômico forneceu um resultado significativo, especialmente porque ele colocou mais peso no estudo de VIP (o risco relativo reunido 0,82 (95% CI 0,64 a 1,04)).

Em 24 meses, o risco relativo reunido foi 0,77 (95% CI 0,69 a 0,87) e redução do risco relativo de perda visual foi então 0,23 (95% CI 0,13 a 0,31). O modelo de efeito randômico forneceu um resultado semelhante.

Perda de seis ou mais linhas da acuidade visual

Em 12 meses, o risco relativo de perder seis ou mais linhas de acuidade visual foi 0,62 (95% CI 0,44 a 0,87) (apenas o estudo de TAP 1999, dados não relatados para o estudo de VIP 2001). A redução do risco relativo foi então 0,38 (95% CI 0,13 a 0,56). Em 24 meses, o risco relativo reunido foi 0,62 (95% CI 0,50 a 0,76) e a redução do risco relativo foi então 0,38 (95% CI 0,24 a 0,50).

Número médio de linhas perdidas

No estudo de TAP 1999, o número médio de linhas de visão perdidas em 12 meses foi 2,2 no grupo de intervenção e 3,5 no grupo controle. A diferença foi 1,3 com menos linhas perdidas no grupo intervenção. O valor de P para a diferença no número médio de linhas perdidas foi relatado como $P < 0.001$ (teste do cálculo de posição de Wilcoxon). Em 24 meses, o número médio de linhas de visão perdidas foi 2,7 no grupo de intervenção e 3,9 no grupo controle, uma diferença de 1,2 linhas ($P < 0.001$).

Os desvios padrões para os números médios de linhas perdidas não foram relatados e nós então não pudemos calcular os intervalos de confiança.

Os dados sobre o número médio de linhas perdidas para todo o grupo de estudo de VIP 2001 não foram relatados.

ANÁLISE DE SUBGRUPO

Os dados de subgrupo estão disponíveis apenas para o desfecho “perda de três ou mais linhas de acuidade visual” no estudo TAP 1999, mas para ambos os resultados (perda de três linhas e perda de seis linhas) no estudo VIP 2001.

Evidência de neovascularização coroidal oculta

No estudo TAP 1999 os riscos relativos de perder três ou mais linhas da acuidade visual em 12 meses foram 0,90 se a neovascularização coroidal (NVC) estivesse presente (95% CI 0,73 a 1,11) e 0,34 se a NVC oculta estivesse ausente (95% CI 0,22 a 0,51). Em 24 meses, os riscos relativos eram 0,88 (95% CI 0,74 a 1,04) e 0,42 (95% CI 0,30 a 0,60) respectivamente.

O teste para modificação do efeito entre estes dois subgrupos foi significativo. Nem o de intervalo de confiança de 95%, nem o de 99% coincidiram para estes dois grupos.

Área de lesão composta de neovascularização coroidal clássica

No estudo TAP 1999, a proporção de lesão compreendida da NVC clássica foi estimada como 0%; maior que 0%, mas menor que 50%; maior que 50%. A proporção foi desconhecida em quatro participantes (três no grupo de tratamento e um no grupo controle). As análises de subgrupo foram então baseadas em um total de 399 olhos.

No estudo de VIP 2001, a maioria dos participantes (76%) teve “NVC oculta sem a forma clássica”. Um adicional de 56 olhos teve alguma NVC clássica (menor que 50%, mas maior que 0% como anteriormente mencionado). Apenas 19 olhos tiveram a NVC clássica predominantemente.

Os riscos relativos reunidos para a perda de três ou mais linhas de acuidade visual em 12 meses para o grupo com 0% de NVC foi 0,84 (95% CI 0,68 a 1,04). Os resultados para três ou mais linhas perdidas em 12 meses não foram relatados para os outros dois subgrupos no estudo de VIP 2001. Os resultados para o estudo de TAP 1999 foram como segue. O risco relativo para perder três ou mais linhas de acuidade visual em 12 meses em pessoas com 0%, mas menos que 50% de NVC foi 0,99 (95% CI 0,76 a 1,29) e 0,54 para maior que 50% (95% CI 0,40 a 0,71). Sendo significativo apenas para esse último grupo.

Após 24 meses, os riscos relativos reunidos para perda de três ou mais linhas de acuidade visual foram: 0,77 (95% CI 0,64 to 0,92), 0,93 (95% CI 0,77 to 1,14) and 0,60 (95% CI 0,48 to 0,75) respectivamente.

Estes resultados sugerem que houve uma redução no risco de perda da visão quando a NVC clássica estava ausente ou quando mais de 50% da lesão era compreendida de NVC clássica. Entretanto, houve uma redução muito pequena no risco quando a lesão compreendida de NVC clássica era entre 0% e 50%. Contudo, o teste para modificação do efeito entre estes dois subgrupos não foi estatisticamente significativo ($p=0,066$).

NÚMEROS NECESSÁRIOS PARA TRATAR

Nós calculamos os números necessários para tratar (NNTs) para prevenir uma pessoa de perder três ou mais linhas e, quando possível, uma pessoa de perder seis ou mais linhas de visão. Estes NNTs são derivados da população do estudo, que são pessoas com NVC subfoveal e uma acuidade visual inicial entre 20/40 e 20/200 com aproximadamente 5 tratamentos em dois anos.

O NNT para prevenir uma pessoa de perder três ou mais linhas de visão em 24 meses foi 7,1 (95% CI 4,8 a 12,5). O NNT para prevenir uma pessoa de perder seis ou mais linhas de visão em 24 meses foi 7,1 (95% CI 5,0 a 12,5).

EFEITOS ADVERSOS

Relatos de perturbação visual (relatos de “visão anormal”, “visão diminuída” e defeito do campo visual) ocorreram em um em cada quatro indivíduos que faziam parte dos estudos TAP 1999 e VIP 2001. Isto talvez não surpreenda já que os participantes tiveram DMI neovascular. Entretanto, pessoas tratadas com verteporfin eram mais prováveis de relatar perturbação visual (risco relativo reunido 1,61, 95% CI 1,24 a 2,09). Presumidamente, esta perturbação visual deve ter sido razoavelmente transitória já que os resultados visuais em 12 e 24 meses foram melhores no grupo de tratamento. 2,4% das pessoas tratadas com verteporfin sentiram dor nas costas relacionadas a infusão e 2,4% tiveram reações de fotosensibilidade. Problemas com o local da injeção ocorreram em 13,3% das pessoas tratadas com verteporfin comparadas a 5,6% das pessoas no grupo controle. Foram vistas poucas reações alérgicas e estas foram igualmente parecidas nos grupos de tratamento e controle.

DISCUSSÃO

A ausência até hoje de qualquer tratamento efetivo para a degeneração macular neovascular relacionada com a idade (exceto pelos poucos casos nos quais a fotocoagulação a laser funciona) significa que haverá um interesse enorme na terapia fotodinâmica para os muitos milhões de sofreadores da doença por todo o mundo. Infelizmente, a terapia fotodinâmica, como a fotocoagulação, apenas pode ser efetiva durante o estágio proliferativo da doença enquanto o processo neovascular estiver ativo. Ela não pode ter qualquer efeito quando a visão é perdida e o processo de cicatrização está completo. Então, como tantos outros processos degenerativos da neuroretina, nada pode ser feito para restaurar a função uma vez que o dano está feito. A maioria dos sofreadores desta condição tem a perda da visão estabelecida, para estes, a publicidade que envolve o lançamento da Visudina (verteporfin) levantará falsas esperanças. Entretanto, esta revisão indica que para pessoas com doença neurovascular ativa, a terapia fotodinâmica pode prevenir a perda da visão.

Uma questão chave é até quando o efeito do tratamento durará e se tratamentos repetidos seriam solicitados em longo prazo. Esta revisão indica que os benefícios do tratamento duram por pelo menos dois anos. Uma continuação após quebra do mascaramento do estudo TAP 1999 indicou que os resultados de visão permaneciam relativamente estáveis de 24 a 48 meses (TAP 2002).

Outra questão importante é quantos pacientes apresentando degeneração macular relacionada com a idade irão se beneficiar da terapia fotodinâmica. Em adição ao problema do acesso aos serviços de especialistas em tempo hábil, há a questão da proporção de lesões que irão, na verdade, ser tratáveis. A evidência relatada aqui sugere claramente que as membranas neovasculares genuinamente clássicas dão resultados. A análise de subgrupo do estudo de TAP 1999 sugeriu que a terapia fotodinâmica não foi efetiva quando a NVC oculta está presente. Vasos ocultos significam que a extensão da membrana não pode ser claramente definida e, portanto, não surpreende a observação de que o tratamento é menos efetivo dado que o laser não pode ser dirigido para toda a membrana. Entretanto, o estudo de VIP 2001 recrutou principalmente

pacientes com neovascularização oculta e demonstrou um benefício do tratamento na terapia fotodinâmica em 12 e 24 meses. As análises reunidas dos estudos TAP 1999 e VIP 2001 nesta revisão não mostraram diferença estatisticamente significativa nos efeitos do tratamento nos subgrupos definidos pela presença ou ausência da NVC clássica.

Não haviam dados disponíveis sobre a extensão da concordância entre os especialistas e entre o pessoal do Centro de Leitura Fotográfica do estudo, sobre a classificação de subgrupo das lesões clássicas e ocultas. É provável que exista muita variação nas interpretações. A habilidade necessária para avaliação de angiograma com fluorescina e reconhecer tipos diferentes de lesão é altamente refinada. A maioria dos especialistas declara que imagens estéreas são necessárias para poderem localizar a posição em profundidade de manchas ou gotejamentos de fluorescina. A estérefotografia requer ou uma câmera adequada e equipada para conseguir imagens estéreas simultâneas ou um fotógrafo experiente que consegue imagens seqüenciais levemente deslocadas lateralmente uma da outra, fornecendo uma imagem não-simultânea ou pseudoestérea.

A história natural do crescimento das membranas sub-retinais varia de indivíduo para indivíduo. Elas podem ser agressivas e crescerem rapidamente ou de modo indolente. Este é um tipo de fator individual que irá influenciar a probabilidade de um paciente estar em uma posição de se beneficiar deste tratamento. O relato do estudo não comenta sobre a proporção de participantes admitidos no centros de estudo que tiveram lesões tratáveis. A estimativa verbal de um revisor foi aproximadamente 25%, e de outro experiente, entre 5% e 7%. Isto é de importância crucial em estimar o impacto deste novo tratamento sobre os orçamentos de cuidado à saúde.

A degeneração macular neovascular relacionada com a idade é uma doença bilateral embora um olho seja usualmente afetado antes do outro. Com uma lesão presente em um olho, a incidência cumulativa anual de uma lesão no segundo olho é estimada ocorrer em cerca de 15%. Atualmente, os especialistas geralmente aconselham os pacientes com uma lesão em um olho a ficarem atentos para o surgimento de sintomas no segundo olho, e logo que apresentarem sintomas, procurem atendimento no sentido de aumentar as chances de tratar a lesão no segundo olho a tempo. Isto muitas vezes exige a

provisão de um mapa de Amsler, um gráfico simples no qual um número de linhas é impresso ao redor de um local de fixação central. O paciente é instruído a examinar o mapa e procurar por distorção local das linhas no mapa que indicariam elevação local da retina como um resultado do crescimento de uma membrana de base. Esta estratégia oferece a melhor esperança de salvar a visão com este novo tratamento pelo menos em locais onde o acesso a um oftalmologista qualificado pode ser demorado.

Também deveria ser lembrado que este tratamento não restaura a visão, mas particularmente, previne a deterioração adicional. Numerosas avaliações envolvendo tratamentos invasivos sustentam que tais intervenções podem ter um efeito adverso sobre o paciente. Sem os desfechos orientados do paciente neste estudo, nós não podemos comentar sobre a perspectiva do paciente em relação à experiência da terapia de Visudina. É provável que na maioria dos casos, especialmente onde a perda de visão do segundo olho é ameaçada, os pacientes irão querer submeter-se a todas as intervenções necessárias, mesmo quando a probabilidade de sucesso for pequena.

Os efeitos adversos ocorreram raramente com a exceção, da particularmente vaga, “perturbação da visão”, a qual afetou mais pessoas no grupo verteporfin comparado ao grupo controle. Entretanto, isto não foi refletido nos resultados de acuidade visual. A dor nas costas relacionada a infusão ocorreu em 2.4%, a qual é substancialmente mais baixa do que em alguns outros estudos. Por exemplo, em uma série de 250 pessoas tratadas com verteporfin, 9.6% associaram a verteporfin à dor, a maioria das quais foi dor nas costas (Borodoker 2002).

Os estudos incluídos nesta revisão parecem ter sido de alto padrão e foram rigidamente supervisionados pela Administração de Drogas e Alimento dos EUA. Ambos os ensaios foram patrocinados pelos fabricantes da droga (CIBA Vision & Novartis Ophthalmics) e existem conflitos de interesse potenciais declarados para um número de pesquisadores que tinham interesse no fabricante da tecnologia laser. Isto faz com que um escrutínio detalhado dos relatos seja essencial. Sabe-se que numerosas revisões dos protocolos foram registradas junto ao Corpo de Revisão Institucional durante todo o estudo a após a finalização do seguimento. Embora nós ainda não tenhamos tido acesso ao protocolo principal ou suas revisões, um representante da CIBA nos

garantiu que as mudanças não foram substantivas e, em particular, que não houve mudanças nos determinantes, a priori, dos desfechos principais.

CONCLUSÕES DOS AUTORES

Implicações para a prática

Esta revisão fornece evidência que a terapia fotodinâmica em pessoas com neovascularização coroidal clássica ou oculta devido à degeneração macular neovascular relacionada com a idade é efetiva em prevenir a perda visual. Aproximadamente sete pessoas precisam ser tratadas com aproximadamente cinco tratamentos por dois anos para prevenir que uma pessoa perca três ou mais linhas de acuidade visual.

Dois ensaios foram incluídos nesta revisão. Ambos os ensaios foram realizados pelos mesmos investigadores usando amplamente os mesmos centros clínicos e financiados pelos elaboradores do verteporfin. Como para toda tecnologia nova, os resultados e efeitos adversos potenciais precisam ser monitorados quando introduzidos na prática clínica.

Há maiores implicações para os serviços de saúde, tanto em termos de potenciais gastos quanto em organização, se a terapia fotodinâmica for introduzida. Onde o encaminhamento a um oftalmologista é através de uma rede de cuidados primários, a criação de meios que facilitam o reconhecimento desta condição em seus estágios precoces são necessários. Há potencial para um grande aumento no encaminhamento de pessoas com maculopatia relacionada a idade numa fase precoce para avaliação, para que uma lesão tratável esteja presente. Isto já poderia inundar os serviços já supersaturados de atenção secundária à saúde.

Recursos extras serão obrigatórios destinadas a atenção secundária para conseguir gerenciar o aumento de encaminhamentos, para fornecer a tecnologia necessária para diagnosticar lesões tratáveis e fornecer tratamento.

Implicações para a pesquisa

Dois estudos foram incluídos nesta revisão. Ambos os estudos foram realizados pelos mesmos investigadores usando amplamente os mesmos centros clínicos e financiados pelos fabricantes do verteporfin.

Mais ensaios clínicos independentes de verteporfin são necessários para estabelecer se os efeitos vistos neste estudos são consistentes e para determinar questões importantes ainda não estudadas – particularmente em relação á qualidade de vida e custo. A epidemiologia descritiva, sobre a população em risco e os números prováveis a favor, é essencial para estimar o impacto deste novo tratamento sobre os recursos de serviço de saúde. Nós precisamos estabelecer como as pessoas com necessidade de tratamento podem acessá-lo a tempo. A vigilância para possíveis efeitos adversos raros, mas severos será obrigatória.

A G R A D E C I M E N T O S

O Grupo Cochrane de Visão e Olhos desenvolveu e executou as buscas eletrônicas. Nós gostaríamos de agradecer Neil Bressler, Simon Harding e Javed Bhatti (CIBA Vision) por fornecer informação sobre o estudo de TAP. Usha Chakravarthy (Universidade de Queens, Belfast) e Bob Thompson (Sociedade de Doença Macular) forneceram comentários úteis sobre a revisão.

P O T E N C I A L C O N F L I T O D E I N T E R E S S E

Nenhum conhecido.

C A R A C T E R Í S T I C A S D O S E S T U D O S I N C L U Í D O S

Study TAP 1999

Métodos Ensaio controlado randomizado: um olho por paciente foi randomizado em uma proporção de 2:1 (tratamento: controle)

Participantes 609 pessoas com lesões NVC subfoveais causadas por DMI com evidência de NVC clássica e acuidade melhor corrigida de aproximadamente 20/40 a 20/200

Intervenções Terapia fotodinâmica sucedida por injeções de verteporfin verso terapia fotodinâmica sucedida por dextrose 5% intravenosa

Resultados Acuidade visual em 12 e 24 meses

Notas

Alocação sigilosa A

Study VIP 2001

Métodos Ensaio controlado randomizado: um olho por paciente foi registrado.

Randomização em envelopes fechados estratificados pelo centro clínico.

Participantes 339 pessoas com NVC subfoveal causada por DMI

Intervenções Terapia fotodinâmica sucedida por injeções de verteporfin verso terapia fotodinâmica sucedida por dextrose 5% intravenosa

Resultados Acuidade visual em 12 e 24 meses. Resultados secundários incluem sensibilidade ao contraste e mudanças nos resultados da angiografia

Notas Randomizados 2:1 para o tratamento com verteporfin

Alocação sigilosa A

DMI – degeneração macular idade-relacionada

NVC – neovascularização coroidal

Características dos estudos excluídos

Estudo Schmidt-Erfurth 1999

Razão para exclusão Ensaio aberto não randomizado fase I e II

Características dos estudos em andamento

Estudo ADD-V

Nome do ensaio ou título Adição de um antiinflamatório chamado Voltaren Ophthalmic®

Participantes

Intervenções

Resultados

Data de início

Informação de contato

Notas

Estudo Japão

Nome do ensaio ou título Visudina para NVC devido a DMI

Participantes

Intervenções

Resultados

Data de início Resultados esperados no final de 2003

Informação de contato Nic Gwatkin, Chefe de Marketing, Novartis Ophthalmics.

Notas

Estudo VALIO

Nome do ensaio ou título Tratamento com luz modificada usando luz atrasada após Visudina na DMI oculta

Participantes

Intervenções

Resultados

Data de início

Informação de contato Nic Gwatkin, Chefe de Marketing, Novartis Ophthalmics.

Notes

Estudo VER

Nome do ensaio ou título Visudina no ensaio clínico de retratamento precoce Fase IIIB

Participantes Pessoas com NVC predominantemente clássica. 321 pessoas em 31 locais registradas

Intervenções Terapia com Visudina cada 3 meses (padrão) vs regimento mais freqüente

Resultados

Data de início Resultados esperados no final de 2003

Informação de contato Nic Gwatkin, Chefe de Marketing, Novartis Oftalmias.

Notas

Estudo VIM

Nome do ensaio ou título Visudina no estudo minimamente clássico

Participantes

Intervenções Terapia com Visudina vs Terapia com Visudina com intensidade reduzida de luz vs placebo

ResultadosData de início

Informação de contato Nic Gwatkin, Chefe de Marketing, Novartis Ophthalmics.

Notas**Estudo VIO**

Nome do ensaio ou título Terapia com Visudina no ensaio oculto Fase III

Participantes Pessoas com NVC oculta, mas não clássica devido a DMI.

IntervençõesResultadosData de início

Informação de contato Nic Gwatkin, Chefe de Marketing, Novartis Oftalmias.

Notas**R E F E R Ê N C I A S****Referências dos estudos incluídos nesta revisão****TAP 1999**{dados publicados e não publicados}

Rubin GS, Bressler NM, the Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Effects of verteporfin therapy on contrast sensitivity: results from the treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) investigation - TAP report no. 4. Retina 2002; 22(5):536-544.

Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: three-year results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials - TAP report no 5. Archives of Ophthalmology 2002; 120(10):1307-1314. 12365909.

*Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: One-year results of 2 randomized clinical trials - TAP report. Archives of Ophthalmology 1999; 117(10):1329-1345. 10532441.

Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: Two-year results of 2 randomized clinical trials - TAP report 2. Archives of Ophthalmology 2001; 119(2):198-207. 11176980.

VIP 2001{apenas dados publicados}

Bressler NM. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization - Verteporfin in Photodynamic Therapy Report 2. American Journal of Ophthalmology 2002; 133(1):168-169. 11755871.

*Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization - Verteporfin in Photodynamic Therapy Report 2. American Journal of Ophthalmology 2001; 131(5): 541-560. 11336929.

Referências dos estudos excluídos desta revisão

Schmidt-Erfurth 1999

Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M, Laqua H, Barbazetto I, Gragoudas ES, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularisation caused by age-related macular degeneration. Results of retreatment in a phase 1 and 2 studies. Archives of Ophthalmology 1999; 117(9):1177-1187. 10496389.

Referências dos estudos em andamento**ADD-V**

Study contact information not provided. Contact author for more information. Addition of an anti-inflammatory called Voltaren Ophthalmic®. Ongoing study. Starting date of trial not provided. Contact author for more information.

Japan

Nic Gwatkin, Head of Marketing, Novartis Ophthalmics. Visudina for CNV due to AMD. Ongoing study. Results expected at end 2003.

VALIO

Nic Gwatkin, Head of Marketing, Novartis Ophthalmics. Altered light treatment using delayed light after Visudina in occult AMD. Ongoing study. Starting date of trial not provided. Contact author for more information.

VER

Nic Gwatkin, Head of Marketing, Novartis Ophthalmics. Visudina in Early Retreatment Phase IIIB clinical trial. Ongoing study. Results expected at end 2003.

VIM

Nic Gwatkin, Head of Marketing, Novartis Ophthalmics. Visudina in Minimally Classic study. Ongoing study. Starting date of trial not provided. Contact author for more information.

VIO

Nic Gwatkin, Head of Marketing, Novartis Ophthalmics. Visudina therapy in Occult Phase III trial. Ongoing study. Starting date of trial not provided. Contact author for more information.

Additional references

Borodoker 2002

Borodoker N, Spaide RF, Maranan L, Murray J, Freund KB, Slakter JS, et al. Verteporfin infusion-associated pain. *American Journal of Ophthalmology* 2002; 133(2):211-214. 11812424.

Clarke 2000

Clarke M, Oxman AD, editors. *Cochrane Reviewers' Handbook 4.1* [updated June 2000]. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.1. Oxford, England: The Cochrane Collaboration, 2000.

Fine 1999

Fine SL. Photodynamic therapy with verteporfin is effective for selected patients with neovascular age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology* 1999; 117(10):1400-1402. 10532450.

Miller 1999

Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, Pournaras CJ, Laqua H, Barbazetto I, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularisation caused by age-related macular degeneration. Results of a single treatment in a phase 1 and 2 study. *Archives of Ophthalmology* 1999; 117(9):1161-1173. 10496388.

MPS 1994

Macular photocoagulation study group. Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization: five year results from randomized clinical trials. *Archives of Ophthalmology* 1994; 112(4):500-509. 7512336.

TAP 2002

Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: three-year results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials - TAP report no 5. *Archives of Ophthalmology* 2002; 120(10):1307-1314. 12365909.

Yusuf 1991

Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. JAMA 1991; 266(1):93-98. 2046134.

- *Indicates the major publication for the study*

QUADRO DADOS METANÁLISE**01 TERAPIA FOTODINÂMICA COM VERTEPORFIN VERSO PLACEBO**

Título do resultado	No. de estudos	No. de participantes	Método Estatístico	Tamanho do Efeito
01 Efeito total: ≥ 3 linhas perdidas em 12 meses	2	948	Risco Relativo (Fixo) 95% CI	0.80 [.70, 0.91]
02 Efeito total: ≥ 3 linhas perdidas em 24 meses	2	948	Risco Relativo (Fixo) 95% CI	0.77 [0.69, 0.87]
03 Efeito total: ≥ 6 linhas perdidas em 12 meses			Risco Relativo (Fixo) 95% CI	Totais não selecionados
04 Efeito total: ≥ 6 linhas perdidas em 24 meses	2	948	Risco Relativo (Fixo) 95% CI	0.62 [0.50, 0.76]
05 Subgrupos de NVC Clássica ≥ 3 linhas perdidas em 12 meses	6		Risco Relativo (Fixo) 95% CI	Subtotais apenas

06 Subgrupos de NVC Clássica >=3 linhas perdidas em 24 meses	2	942	Risco Relativo (Fixo) 95% CI	0.77 [0.69, 0.87]
07 Efeitos adversos: perturbação visual	2	948	Risco Relativo (Fixo) 95% CI	1.61 [1.24, 2.09]
08 Efeitos adversos: local da injeção	2	948	Razão de Chances (Fixa) 95% CI	2.54 [1.50, 4.31]
09 Efeitos adversos: dor nas costas infusão-relacionada	2	948	Razão de Chances (Fixa) 95% CI	8.40 [1.11, 63.58]
10 Efeitos adversos: reações alérgicas	2	948	Razão de Chances (Fixa) 95% CI	0.94 [0.34, 2.56]
11 Efeitos adversos: reações a fotosensibilidade	2	948	Razão de Chances (Fixa) 95% CI	5.37 [1.01, 28.60]

MANUSCRITO

Title **Terapia fotodinamica para degeneração macular idade-relacionada neovascular** Author(s) **Wormald R, Evans J, Smeeth L, Henshaw K.**

Contribution of author (s)

RW participou no desenvolvimento do protocolo, seleção do estudo e avaliação e redação do original e atualização da revisão.

JE participou no desenvolvimento do protocolo, seleção do estudo e avaliação, simplificação de dados e entrada e redação do original e atualização da revisão.

LS participou no desenvolvimento do protocolo, seleção do estudo e avaliação, simplificação de dados e entrada e redação do original e atualização da revisão.

KH simplificou dados e colocou os dados no RevMan para a atualização da revisão e participou da atualização do texto da revisão.

Protocolo de assunto pela primeira vez publicado Informação não disponível

Revisão de assunto pela primeira vez publicada 2000/2

Data da emenda mais recente 25 de Fevereiro de 2003

Data da emenda SUBSTANTIVA mais recente 25 de Fevereiro de 2003

Mudanças mais recentes Informação não fornecida pelo autor

Data de novos estudos procurados, mas não encontrados Informação não fornecida pelo autor.

Data de novos estudos procurados, mas não ainda incluídos/excluídos Informação não fornecida pelo autor.

Data de novos estudos achados e incluídos/excluídos 03 de Janeiro de 2003

Data da seção de conclusões dos autores emendada 30 de Maio de 2001

Endereço de contato

Mr Richard Wormald MA MB MSc FRCS FRCOphth

Oftalmologista Consultor e Professor Acadêmico Honorário

Departamento de Pesquisa e Desenvolvimento

Hospital do Olho Moorfields e Instituto de Oftalmologia (UCL)

City Road

London

EC1V 2PD

UK

tel: +44 20 7566 2818

r.wormald@ucl.ac.uk

fax: +44 20 7608 6925

Número da Biblioteca Cochrane CD002030

Grupo Editorial Cochrane Eyes and Vision Group

Código do Grupo Editorial HM-EYES

F O N T E S D E S U P O R T E

Fontes externas de suporte

- Não foram fornecidas fontes de suporte

Fontes internas de suporte

- Hospital do Olho Moorfields NHS Trust UK

RESUMO

A Terapia fotodinâmica pode reduzir a perda da visão causada por um tipo de degeneração macular neovascular relacionada com a idade, mas é necessário mais pesquisa.

A degeneração macular neovascular relacionada com a idade (DMI) afeta a mácula, o centro da retina (a área sensível à luz dentro do olho). Um tipo é chamado “úmido” ou DMI neovascular, já que novos vasos sanguíneos se desenvolvem na mácula. Estes podem vazar e marcar o olho com uma cicatriz, causando perda da visão. A terapia fotodinâmica envolve injetar substâncias químicas, então irradiando luz enquanto as substâncias químicas correm através destes novos vasos sanguíneos. Isto objetiva ativar as substâncias químicas o bastante para destruir estes vasos, mas não o suficiente para ferir o olho. A revisão encontrou evidência que isto pode reduzir a perda da visão causada por DMI neovascular, mas é necessário mais pesquisa.

Termos Indicadores

Título de Assunto Médico (MeSH)

Glucose [uso terapêutico]; Degeneração Macular [terapia com droga]; Neovascularização, Patológico;

Fotoquimioterapia; Agentes Fotosensibilizantes [uso terapêutico]; Porfirinas [uso terapêutico]; Ensaios Controlados Randomizados; Neovascularização Retinal [terapia com droga].

Palavras de verificação de rede: Humanos

Copyright © 2005 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

All rights reserved. No part of The Cochrane Library may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, scanning or otherwise, except under the terms of the Copyright, Designs and

Patents Act 1988 or under the terms of a license issued by the Copyright Licensing Agency Ltd, 90 Tottenham Court Road, London W1T

4LP, UK, without the permission in writing of John Wiley & Sons, Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex PO19 8SQ,

UK, or emailed to permreq@wiley.co.uk, or faxed to (+44) 1243 770620.

Revisão: Terapia fotodinâmica para a degeneração macular neovascular relacionada com a idade

Comparação: 01 TERAPIA FOTODINÂMICA COM VERTEPOFIN VERSO PLACEBO

Resultado: 01 Efeito Total: ≥ 3 linhas perdidas em 12 meses

Estudo	Tratamento n/N	Placebo n/N	Risco Relativo (Fixo) 95% CI	Peso (%)	Risco Relativo (Fixo) 95% CI
TAP 1999	156/402	111/207		64.0	0.72 [0.61, 0.86]
VIP 2001	114/225	62/114		36.0	0.93 [0.75, 1,15]
Total (95% CI)	270/627	173/321		100.0	0.80 [0.70, 0.91]
Teste para heterogeneidade Q- $\chi^2 = 3.23$ df=1 p=0.0723 quadrado					

Teste para $p=0.001$ efeito total= -3.26					
	-1	-2	1	5	10
	Preferência ao tratamento			Preferência ao placebo	

Revisão: Terapia fotodinâmica para a degeneração macular neovascular relacionada com a idade

Comparação: 01 TERAPIA FOTODINÂMICA COM VERTEPOFIN VERSO PLACEBO

Resultado: 02 Efeito Total: ≥ 3 linhas perdidas em 24 meses

Estudo	Tratamento n/N	Placebo n/N	Risco Relativo (Fixo) 95% CI	Peso (%)	Risco Relativo (Fixo) 95% CI
TAP 1999	189/402	129/207		62.8	0.75 [0.65, 0.88]
VIP 2001	121/225	76/114		37.2	0.81 [0.68, 0.96]
Total (95% CI)	310/627	205/321		100.0	0.77 [0.69, 0.87]
Teste para = 0.32 $p=0.5698$ heterogeneidade $df=1$ teste Q- quadrado					
Teste para $p=0.0000$ efeito total= -4.41					
	-1	-2	1	5	10

Estudo	Tratamento n/N	Placebo n/N	Risco Relativo (Fixo) 95% CI	Peso (%)	Risco Relativo (Fixo) 95% CI
TAP 1999	73/402	62/207		53.3	0.61 [0.45, 0.81]
VIP 2001	67/225	54/114		46.7	0.63 [0.48, 0.83]
Total (95% CI)	140/627	116/321		100.0	0.62 [0.50, 0.76]
Teste para = 0.03 df=1 p=0.8601 heterogeneidade Q- quadrado					
Teste para p< 0.00001 efeito total= -4.65					
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> -1 -2 1 5 10 </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> Preferência ao tratamento Preferência ao placebo </div>					

Revisão: Terapia fotodinâmica para a degeneração macular neovascular relacionada com a idade

Comparação: 01 TERAPIA FOTODINÂMICA COM VERTEPOFIN VERSO PLACEBO

Resultado: 05 Subgrupos CNV Clássicos: >=3 linhas perdidas em 12 meses

Estudo	Tratamento n/N	Placebo n/N	Risco Relativo (Fixo) 95% CI	Peso (%)	Risco Relativo (Fixo) 95% CI
01 CNV não					

clássico					
TAP 1999	14/38	13/19		100.0	0.54 [0.32, 0.90]
Subtotal (95% CI)	14/38	13/19		100.0	0.54 [0.32, 0.90]
<p>Teste para = 0.00 df=0 heterogeneida de Q- quadrado</p>					
<p>Teste para p= 0.02 efeito total= - 2.35</p>					
02 CNV Clássico >0 a <50%					
TAP 1999	89/202	46/103		100.0	0.99 [0.76, 1.29]
Subtotal (95% CI)	89/202	46/103		100.0	0.99 [0.76, 1.29]
<p>Teste para = 0.00 heterogeneida df=0 de Q- quadrado</p>					
<p>Teste para p= 0.9 efeito total= - 0.10</p>					
03 CNV Clássico >50% (predominant emente clássico)					
TAP 1999	52/159	51/84		100.0	0.54 [0.41,

					0.71]
Subtotal (95% CI)	52/159	51/84		100.0	0.54 [0.41, 0.71]
Teste para $\alpha=0.00$ heterogeneidade $df=0$ de Q - quadrado					
Teste para $p=0.0000$ efeito total= - 4.31					
	-1	-2	1	5	10
		Preferência ao tratamento		Preferência ao placebo	

Revisão: Terapia fotodinâmica para a degeneração macular neovascular relacionada com a idade

Comparação: 01 TERAPIA FOTODINÂMICA COM VERTEPOFIN VERSO PLACEBO

Resultado: 06 Subgrupos CNV Clássicos: ≥ 3 linhas perdidas em 24 meses

Estudo	Tratamento n/N	Placebo n/N	Risco Relativo (Fixo) 95% CI	Peso (%)	Risco Relativo (Fixo) 95% CI
01 CNV não clássico					
TAP 1999	18/41	14/20		7.0	0.63 [0.40, 0.98]
VIP 2001	91/166	63/92		30.0	0.80 [0.66,

					0.97]
Subtotal (95% CI)	109/207	77/112		37.0	0.77 [0.64, 0.92]
Teste para =0.95 p= 0.329 heterogeneida df=1 de Q- quadrado					
Teste para p= 0.004 efeito total= - 2.89					
02 CNV Clássico >0 a <50%					
TAP 1999	106/202	58/104		28.4	0.94 [0.76, 1.17]
VIP 2001	19/38	10/18		5.0	0.90 [0.53, 1.52]
Subtotal (95% CI)	125/240	68/122		33.4	0.93 [0.77, 1.14]
Teste para =0.02 p= 0.8772 heterogeneida df=1 de Q- quadrado					
Teste para p= 0.5 efeito total= - 0.66					
03 CNV Clássico >50% (predominante emente clássico)					
TAP 1999	65/159	57/83		27.7	0.60 [0.47,

					0.75]
VIP 2001	10/16	3/3		1.9	0.63 [0.43, 0.91]
Subtotal (95% CI)	75/175	60/83		29.6	0.60 [0.48, 0.75]
Teste para heterogeneidade de Q-quadrado	=0.06 df=1	p= 0.8128			
Teste para efeito total= -	p= 0.0000				
4.54					
Total (95% CI)	309/622	205/320		100.0	0.77 [0.69, 0.87]
Teste para = 10.36 p=0.0658					
heterogeneidade df=5					
de Q-quadrado					
Teste para p= 0.0000					
efeito total= -					
4.41					
-1 -2 1 5 10					
Preferência					
ao					
tratamento					
Preferência					
ao placebo					

Comparação: 01 TERAPIA FOTODINÂMICA COM VERTEPOFIN VERSO PLACEBO

Resultado: 08 Efeitos Adversos: Local da Injeção

Estudo	Tratamento n/N	Placebo n/N	Risco Relativo (Fixo) 95% CI	Peso (%)	Risco Relativo (Fixo) 95% CI
TAP 1999	64/402	12/207		64.5	3.08 [1.62, 5.84]
VIP 2001	18/225	6/114		35.5	1.57 [0.60, 4.06]
Total (95% CI)	82/627	18/321		100.0	2.54 [1.50, 4.31]
Teste para = 1.34 df=1 p=0.2478 heterogeneidade Q- quadrado					
Teste para p= 0.0005 efeito total= 3.46					
-1 -2 1 5 10 Preferência ao tratamento					
Preferência ao controle					

Revisão: Terapia fotodinâmica para a degeneração macular neovascular relacionada com a idade

Comparação: 01 TERAPIA FOTODINÂMICA COM VERTEPOFIN VERSO PLACEBO

Resultado: 09 Efeitos Adversos: Dor nas costas infusão-relacionada

Estudo	Tratamento n/N	Placebo n/N	Risco Relativo (Fixo) 95% CI	Peso (%)	Risco Relativo (Fixo) 95% CI
TAP 1999	10/402	0/207		49.8	11.10 [0.65, 190.41]
VIP 2001	5/225	0/114		50.2	5.71 [0.31, 104.22]
Total (95% CI)	15/627	0/321		100.0	8.40 [1.11, 63.58]
Teste para = 0.10 $p=0.7462$ heterogeneidade $df=1$ teste Q- quadrado					
Teste para $p=0.04$ efeito total= 2.06					
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>-1 -2</p> <p>Preferência ao tratamento</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>1 5 10</p> <p>Preferência ao controle</p> </div> </div>					

Revisão: Terapia fotodinâmica para a degeneração macular neovascular relacionada com a idade

Comparação: 01 TERAPIA FOTODINÂMICA COM VERTEPOFIN VERSO PLACEBO

Resultado: 10 Efeitos Adversos: Reações Alérgicas

Estudo	Tratamento n/N	Placebo n/N	Risco Relativo (Fixo) 95%	Peso (%)	Risco Relativo (Fixo) 95%
---------------	---------------------------	------------------------	--	-----------------	--

			CI		CI
TAP 1999	8/402	3/207		49.7	1.38 [0.36, 5.26]
VIP 2001	3/225	3/114		50.3	0.50 [0.10, 2.52]
Total (95% CI)	11/627	6/321		100.0	0.94 [0.34, 2.56]
Teste para = 0.90 df=1 p=0.342 heterogeneidade Q- quadrado					
Teste para p= 0.9 efeito total= -0.13					
-1 -2 1 5 10 Preferência ao tratamento Preferência ao controle					

Revisão: Terapia fotodinâmica para a degeneração macular neovascular relacionada com a idade

Comparação: 01 TERAPIA FOTODINÂMICA COM VERTEPOFIN VERSO PLACEBO

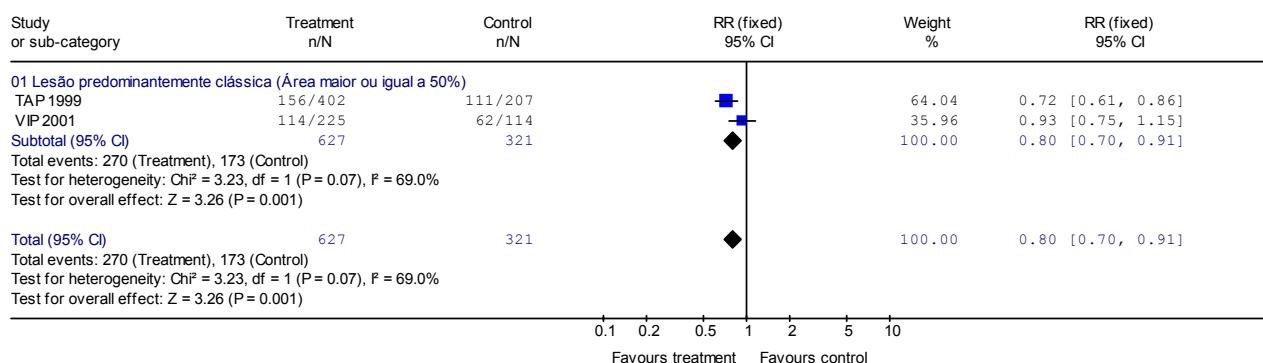
Resultado: 11 Efeitos Adversos: Reações de Fotosensibilidade

Estudo	Tratamento n/N	Placebo n/N	Risco Relativo (Fixo) 95% CI	Peso (%)	Risco Relativo (Fixo) 95% CI
TAP 1999	14/402	0/207		32.5	15.49 [0.92, 260.97]
VIP 2001	1/225	1/114		67.5	0.50 [0.03,

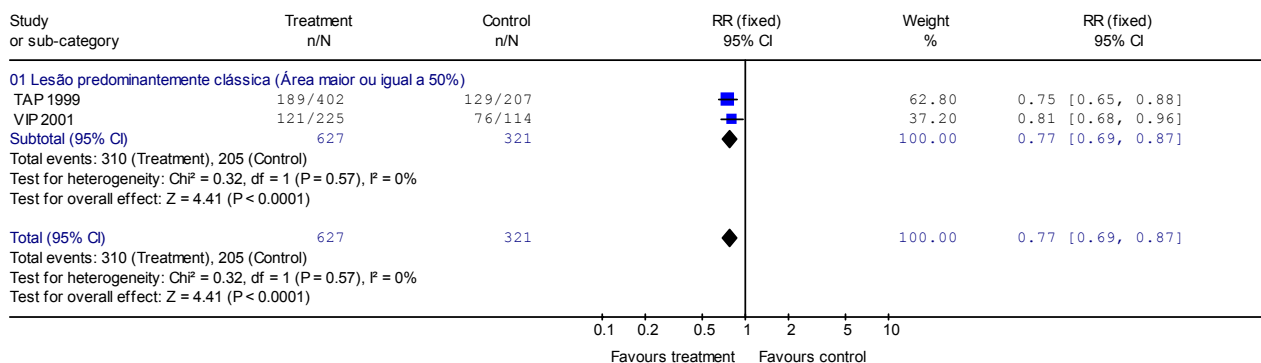
					8.14]
Total (95% CI)	5/627	1/321		100.0	5.37 [1.01, 28.60]
Teste para = 3.32 p=0.0685 heterogeneidade Q- teste para p= 0.05 efeito total= 1.97					
	-1	-2	1	5	10
	Preferência ao tratamento			Preferência ao controle	

GRÁFICOS/ METANÁLISE

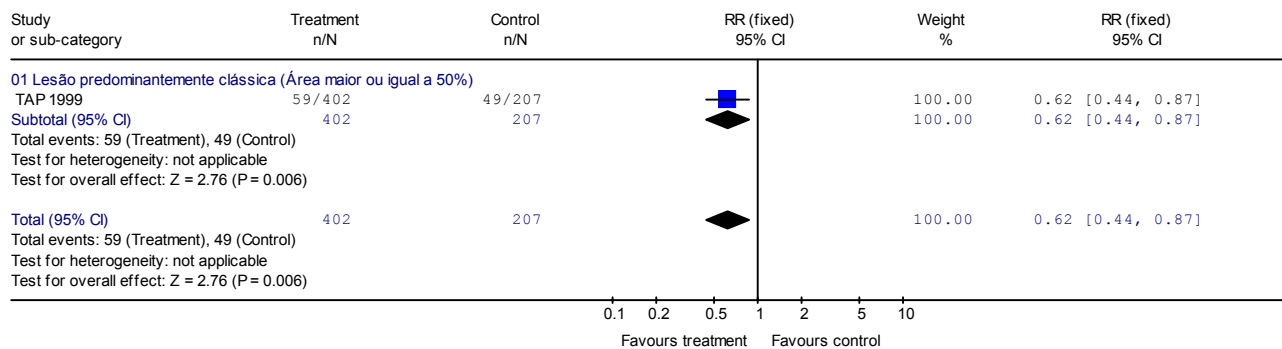
Review: Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration (Version 01)
 Comparison: 01 Terapia fotodinâmica para a degeneração macular relacionada a idade com Vertoporfir versus placebo
 Outcome: 01 Efeito total: Perda de 3 ou mais linhas após 12 meses



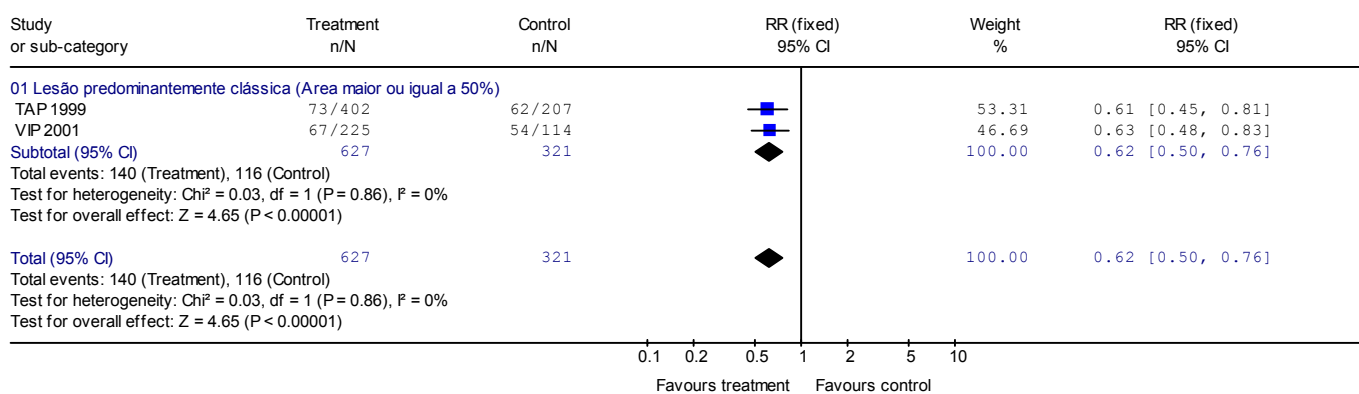
Review: Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration (Version 01)
 Comparison: 01 Terapia fotodinâmica para a degeneração macular relacionada a idade com Vertoporfir versus placebo
 Outcome: 02 Efeito total: Perda de 3 ou mais linhas após 24 meses



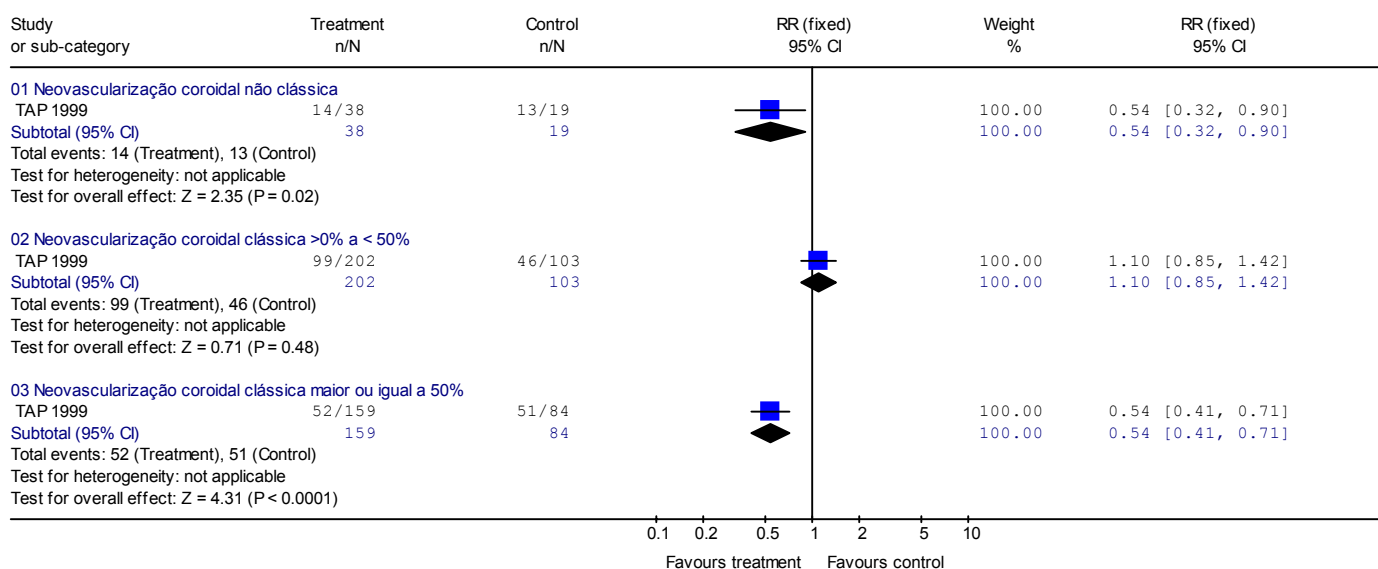
Review: Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration (Version 01)
 Comparison: 01 Terapia fotodinâmica para a degeneração macular relacionada a idade com Vertoporfir versus placebo
 Outcome: 03 Efeito total: Perda de 6 ou mais linhas após 12 meses



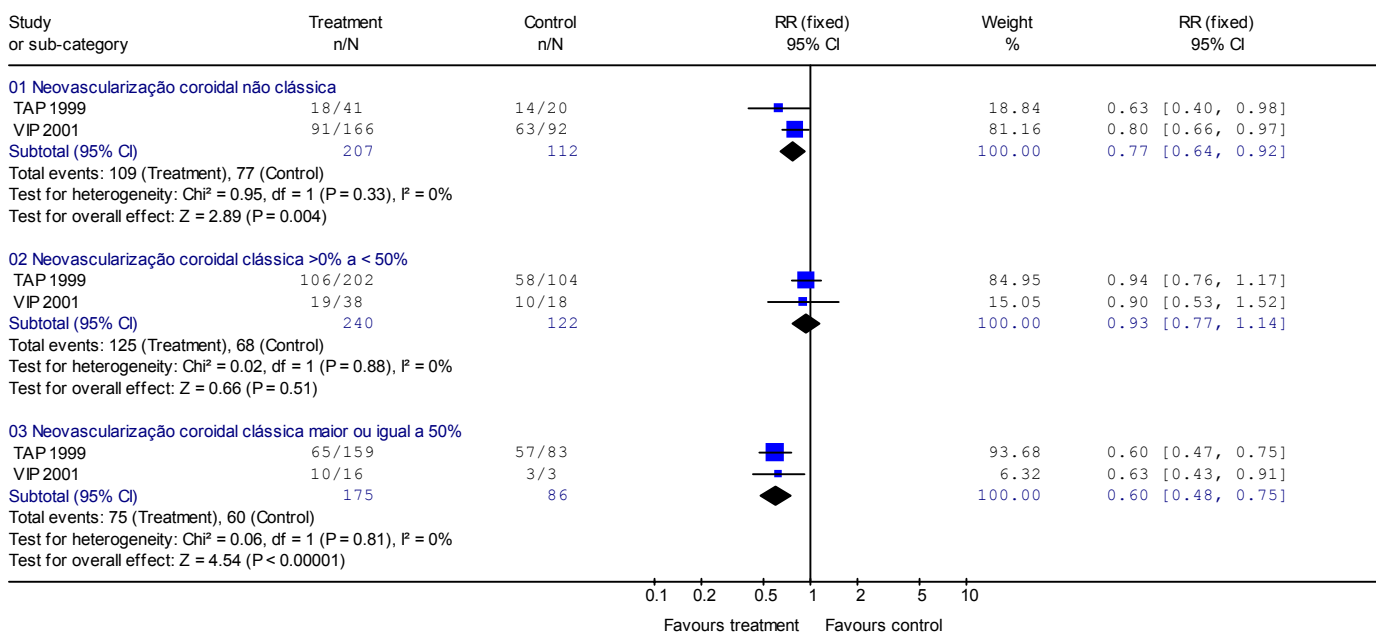
Review : Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration (Version 01)
 Comparison: 01 Terapia fotodinâmica para a degeneração macular relacionada a idade com Vertoporfir versus placebo
 Outcome: 04 Efeito total: Perda de 6 ou mais linhas após 24 meses



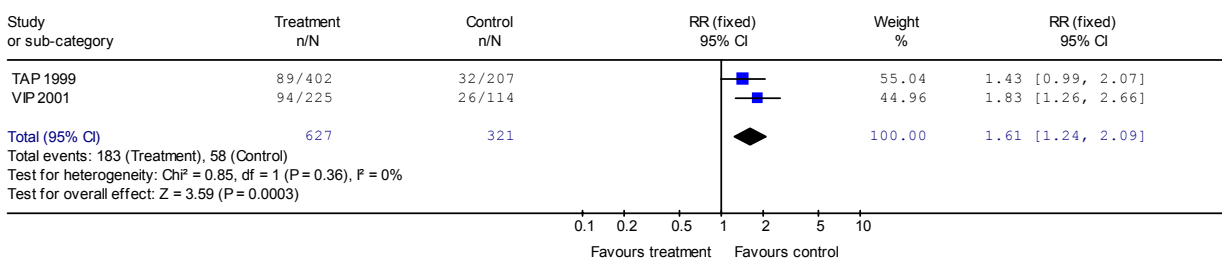
Review : Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration (Version 01)
 Comparison: 01 Terapia fotodinâmica para a degeneração macular relacionada a idade com Vertoporfir versus placebo
 Outcome: 05 Subgrupos de acordo com tipo de neovascularização coroidal clássica - perda de 3 linhas ou mais em 12 meses



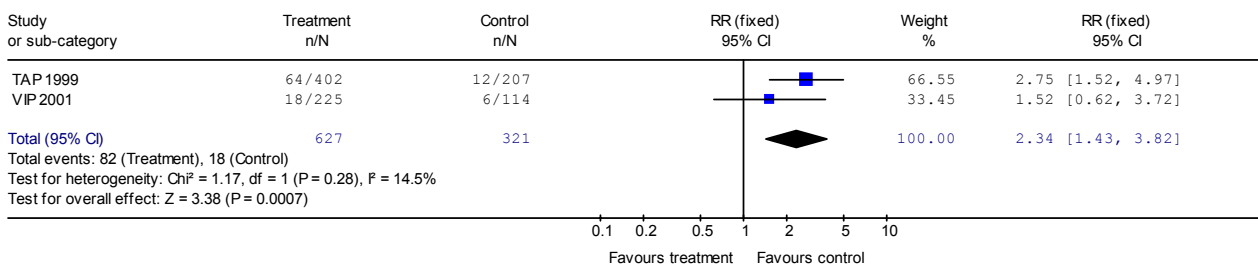
Review: Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration (Version 01)
 Comparison: 01 Terapia fotodinâmica para a degeneração macular relacionada a idade com Vertoporfir versus placebo
 Outcome: 06 Subgrupos de acordo com tipo de neovascularização corooidal clássica - perda de 3 linhas ou mais em 24 meses



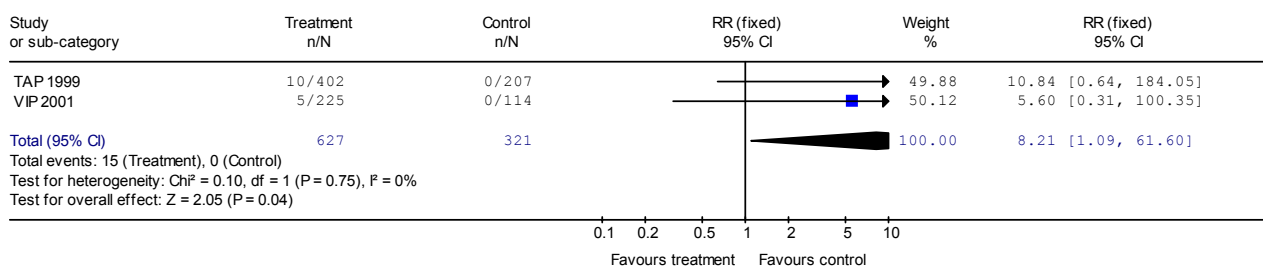
Review: Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration (Version 01)
 Comparison: 01 Terapia fotodinâmica para a degeneração macular relacionada a idade com Vertoporfir versus placebo
 Outcome: 07 Reações adversas: Distúrbio visual



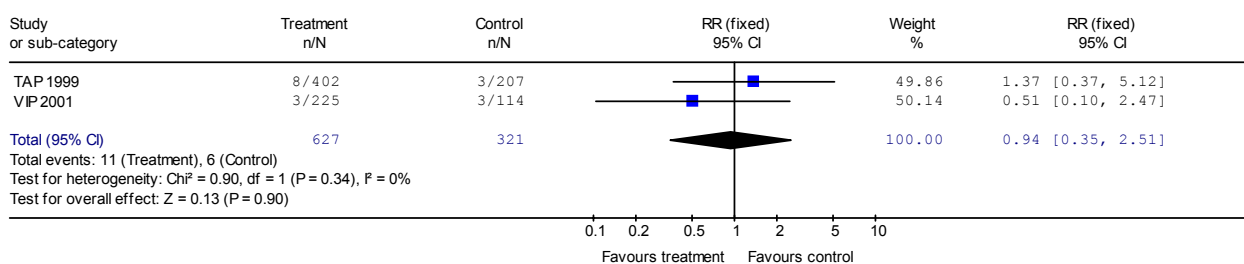
Review: Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration (Version 01)
 Comparison: 01 Terapia fotodinâmica para a degeneração macular relacionada a idade com Vertoporfir versus placebo
 Outcome: 08 Reações adversas: Dor no local da injeção

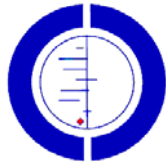


Review : Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration (Version 01)
 Comparison: 01 Terapia fotodinâmica para a degeneração macular relacionada a idade com Vertoporfina versus placebo
 Outcome: 09 Reações adversas: Dores nas costas relacionadas a infusão



Review : Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration (Version 01)
 Comparison: 01 Terapia fotodinâmica para a degeneração macular relacionada a idade com Vertoporfina versus placebo
 Outcome: 10 Reações adversas: reações alérgicas





CENTRO COCHRANE
DO BRASIL

*Auxiliar, Realizar
e Divulgar
Revisões Sistemáticas
de Terapêutica
em Saúde*

CENTRO COCHRANE DO BRASIL

RELATÓRIO DE ATUALIZAÇÃO

Data: 26.07.2005

**TERAPIA FOTODINÂMICA PARA DEGENERAÇÃO MACULAR
NEOVASCULAR RELACIONADA À IDADE**

Referência Original: Wormald R, Evans J, Smeeth L, Henshaw K.
Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *The
Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD002030

Pergunta: A terapia fotodinâmica com verteporfin é efetiva para o
tratamento da degeneração macular relacionada com a idade?

PARECER DOS REVISORES COCHRANE

1. ESTRATÉGIA DE BUSCA

A última busca eletrônica desta revisão foi realizada em 2003, dessa forma foi necessário realizar uma nova busca nas bases de dados. Foi utilizada a mesma estratégia descrita na Revisão Sistemática publicada na Cochrane Library. Além da busca no MEDLINE e EMBASE, nesta atualização foi acrescentada a pesquisa no LILACS, ausente na anterior.

1.1. Resultado da busca eletrônica

1.2. Artigos excluídos

1.2.1. Schmidt-Erfurth UM, Elsner H, Terai N, Benecke A, Dahmen G, Michels SM. Effects of verteporfin therapy on central visual field function. *Ophthalmology*. 2004;111(5):931-9.

Motivo da exclusão: Análise retrospectiva do estudo TAP (1999), avaliando uma pequena amostra do referido estudo, em relação a alterações do campo visual.

1.2.2. Ahlswede W, Michels S, Birngruber R, Schmidt-Erfurth U. [Three-dimensional imaging of photodynamic effects and spontaneous course in choroidal neovascularization] *Ophthalmologie*. 2004; 101(7):675-81.

Motivo da exclusão: Utiliza dados de participantes da Alemanha no estudo TAP (1999).

2. ARTIGOS INCLUÍDOS :

2.1. Descrição dos estudos incluídos na atualização

Apenas um novo ensaio clínico randomizado foi identificado. O estudo de

Visudyne in Minimally Classic Choroidal Neovascularization Study Group (VIM) é um estudo ancilar do TAP (1999), sendo que a diferença entre os dois estudos, é que no VIM foram incluídos apenas pacientes com lesão do tipo neovascularização coroidal clássica < 50%, mas maior que 0%. Neste estudo, dois esquemas de infusão de Verteporfin foram administrados: uma infusão classificada como padrão (600 mW/cm³) e outra classificada como taxa de infusão reduzida (300 mW/cm³).

2.2. Qualidade metodológica: O estudo VIM (2005) usou a mesma metodologia de randomização e de mascaramento descrita na versão da revisão sistemática da Cochrane, para o estudo TAP 1999. Um fato importante a ser relatado é que no estudo VIM (2005) os pacientes recebendo placebo tinham maior probabilidade de apresentar lesões menores do que os pacientes recebendo Verteporfin.

3. RESULTADOS DESTA REVISÃO ATUALIZADA

3.1. Análise global

Incluímos nesta atualização a descrição dos resultados através de diferenças de risco absoluto para melhor compreensão clínica e para calcular o número necessário para tratar (NNT).

3.1.1. Perda de 3 ou mais linhas de acuidade visual

A análise após 12 meses de seguimento revela um risco de perder 3 ou mais linhas após uso de Verteporfin foi de 0,76 (IC 95% 0,67 a 0,87) e uma diferença de risco de 13% a favor do verteporfin (IC 95% 6% a 19%) esta diferença foi estatisticamente significativa. Entretanto, a inclusão do estudo VIM, resultou em heterogeneidade estatisticamente significativa (P = 0,02).

A análise após 24 meses, revela que o uso do Verteporfin está associado a

um risco de perder 3 ou mais linhas de 0,76 (IC 95% 0,68 a 0,85) e uma diferença de risco de 15% a favor do verteporfin (IC 95% 9% a 21%; NNT = 7; IC 95% 5 a 22). Essa diferença foi estatisticamente significativa e não se observou heterogeneidade.

3.1.2. Perda de seis ou mais linhas de acuidade visual

No mês doze, o risco relativo para perder 6 ou mais linhas de acuidade visual após uso de Verteporfin foi de 0,58 (IC 95% 0,42 a 0,81) e a diferença de risco foi de 9% a favor do verteporfin (IC 95% 3% a 15%; NNT = 11 IC 95% 7 a 33). Esta diferença foi estatisticamente significativa e sem heterogeneidade.

No mês vinte e quatro, o risco relativo para perder 6 ou mais linhas de acuidade visual após uso de Verteporfin foi de 0,60 (IC 95% 0,49 a 0,73) e a diferença de risco foi de 14% (IC 95% 9% a 20%; NNT = 7; IC 95% 5 a 22). Esta diferença foi estatisticamente significativa e sem heterogeneidade.

3.2. Análise de subgrupo

O estudo VIM (2005) foi incluído no subgrupo de Neovascularização coroidal clássica >0% a < 50% realizada na Revisão da Cochrane, onde os pacientes dos estudos TAP 1999 e VIP 2001 foram separados de acordo com o grau de lesão.

Entre os pacientes com neovascularização coroidal clássica > 0% a < 50%, a perda de 3 linhas ou mais após 12 meses de acompanhamento, o uso do Verteporfin está associado a risco relativo de 0,91 (IC 95% 0,73 a 1,15), e esta diferença não foi estatisticamente significativa, mas foi estatisticamente heterogênea. Após 24 meses, o risco relativo de perder 3 linhas ou mais foi de 0,86 (IC 95% 0,72 a 1,03), sendo que esta diferença não foi estatisticamente significativa e nem heterogênea.

3.3. Reações Adversas

Pacientes recebendo Verteporfin eram mais prováveis apresentar distúrbio visual (RR 1,57 (1,22 a 2,02), dor no local de injeção (RR 1,98 (1,26 a 3,12), e dores relacionadas à injeção 6,45 (1,54 a 26,92)).

4. DISCUSSÃO

A partir dos resultados desta revisão sistemática, terapia fotodinâmica com verteporfin reduz a perda da acuidade visual após 12 e 24 meses de seguimento, especificamente em pacientes com neovascularização coroidal clássica maior que 50%. Entretanto, esta afirmação não está desprovida de questionamentos. A mais importante é o fato de todos os três estudos incluídos nesta revisão foram patrocinados pela indústria farmacêutica e os autores têm declarados conflitos de interesses.

Em relação aos pacientes com neovascularização coroidal clássica com área entre 0% e 50%, o estudo de VIM (2005) incluído nesta revisão demonstrou também ser efetivo na redução da perda da acuidade visual 12 e 24 meses de seguimento. Entretanto, quando esse estudo é analisado com o subgrupo de pacientes com o mesmo grau de lesão dos estudos TAP (1999) e VIP (2001), a meta-análise não demonstrou significância estatística entre verteporfin e placebo.

Distúrbios visuais e dores no local da aplicação ou em outros locais ocorrem mais comumente entre pacientes recebendo Verteporfin. Entretanto, a relatos na literatura de fotossensibilidade relacionada com a administração ao verteporfin (Houle, Strong, 2002). Este tipo de reação não foi relatado em nenhum dos três estudos incluídos nesta revisão sistemática,

provavelmente devido ao fato que no protocolo dos três estudos, tomou-se cuidado de orientar os pacientes a não se exporem ao sol nas primeiras 24 horas após a administração (Houle, Strong, 2002). É preciso saber se fora do cenário de um ensaio clínico randomizado, isto é, na realidade do cotidiano atendimento médico, qual a frequência das reações de fotossensibilidade e outras reações adversas, especialmente em muitas áreas do Brasil onde a exposição solar pode ser mais intensa e freqüente.

Um outro ponto polêmico é se a terapia fotodinâmica com verteporfin é realmente custo-efetiva no tratamento da degeneração macular relacionada à idade. Uma análise econômica conclui que a terapia fotodinâmica não seria custo-efetiva em pacientes que têm baixa acuidade visual antes do tratamento, mas seria “moderadamente” custo-efetivo em pacientes que ainda tem acuidade visual “razoável” (Hopley, Salked, Mitchell 2005). Outra análise custo-efetividade mais recente conclui que a terapia fotodinâmica está associada a custos incrementais de 50.000,00 dólares canadenses por QALY, valor esse, próximo do limiar aceitável por muitas agências de avaliação tecnológica (Sharma et al, 2005).

5. CONCLUSÕES

5.1 Implicações para a prática

As evidências existentes sugerem que a terapia fotodinâmica com verteporfin parece ser efetiva no tratamento da degeneração macular relacionada com idade em pacientes com área de neovascularização coroidal maior do que 50%. As evidências são insuficientes até o momento para se afirmar que em pacientes com comprometimento menor que 50% possam também se beneficiar do tratamento fotodinâmico com verteporfin. Também as evidências ainda são insuficientes para se afirmar que o verteporfin de fato é seguro no manuseio dos pacientes com degeneração macular relacionada com a idade.

5.2 Implicações para a pesquisa

São necessários mais ensaios clínicos randomizados, preferencialmente, estudos independentes da indústria farmacêutica para estabelecer se verteporfin é realmente efetivo e quais pacientes apresentam maior benefício.

Também é necessária uma revisão sistemática, incluindo estudos observacionais e série de casos para se avaliar a segurança do verteporfin.

6. GRÁFICOS (Metanálises)

Review: Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration
 Comparison: 01 Terapia fotodinâmica para a degeneração macular relacionada a idade com Vertoporfir versus placebo
 Outcome: 01 Efeito total: Perda de 3 ou mais linhas após 12 meses

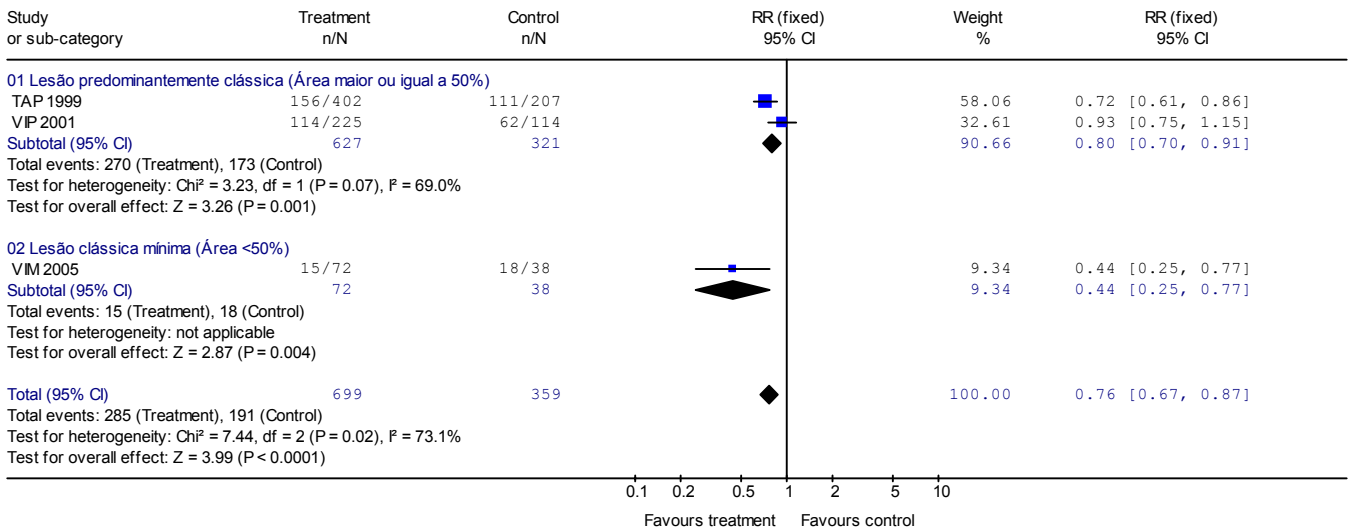


GRÁFICO –1 Neste gráfico, a terapia fotodinâmica com vertoporfir apresenta o efeito na redução da perda da acuidade visual definida pela perda de 3 ou mais linhas após 12 meses de seguimento, estatisticamente superior ao placebo, tanto em pacientes que apresentam área de lesão maior ou igual a 50% ou entre pacientes com área menor que 50%. Entretanto, a metanálise incluindo os três estudos resulta numa heterogeneidade estatisticamente significativa ($P = 0,02$), devido à diferença de resposta entre estudos que apresentam gravidade de lesão diferente.

Review : Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration
Comparison: 01 Terapia fotodinâmica para a degeneração macular relacionada a idade com Vertoporfirin versus placebo
Outcome: 02 Efeito total: Perda de 3 ou mais linhas após 24 meses

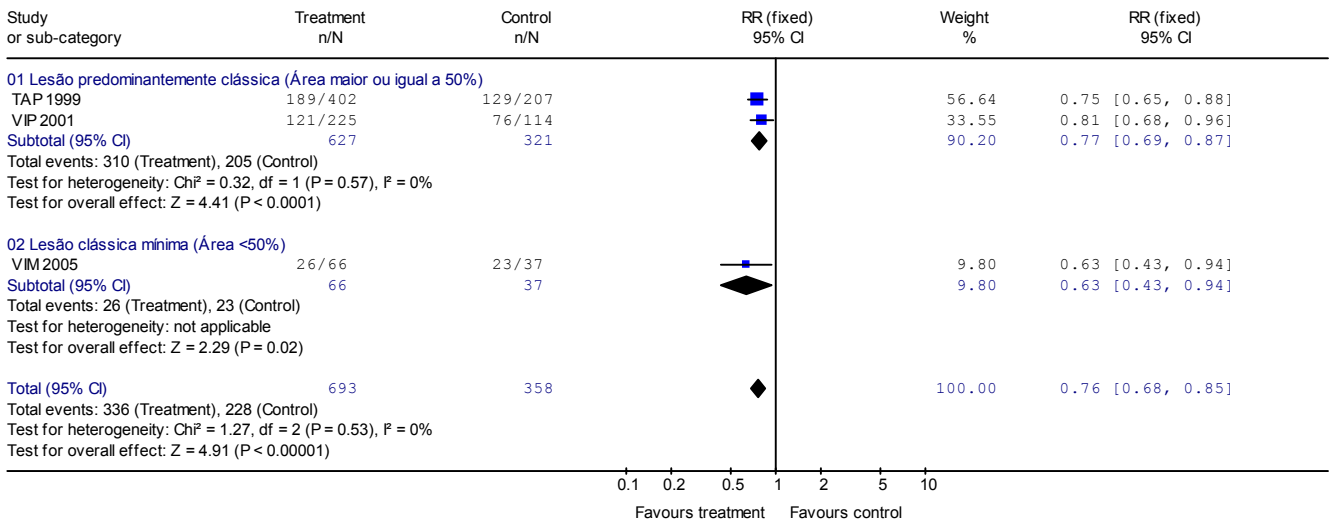


GRÁFICO – 2 Após 24 meses de seguimento, a terapia fotodinâmica com vertoporfirin apresenta o efeito na redução da perda da acuidade visual definida pela perda de 3 ou mais linhas, estatisticamente superior ao placebo, tanto em pacientes que apresentam área de lesão maior ou igual a 50% ou entre pacientes com área menor que 50%. A metanálise incluindo os três estudos não se observa heterogeneidade estatisticamente significativa. A explicação para o desaparecimento da heterogeneidade se deve a redução da resposta clínica nos pacientes com lesão clássica menor que 50% após 24 meses de seguimento. Neste subgrupo de pacientes, o risco relativo para a perda de 3 ou mais linhas de acuidade visual no décimo-segundo mês de seguimento foi de 0,44 e no mês vinte e quatro o risco relativo foi 0,63.

Review : Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration
Comparison: 01 Terapia fotodinâmica para a degeneração macular relacionada a idade com Vertoporfir versus placebo
Outcome: 03 Efeito total: Perda de 6 ou mais linhas após 12 meses

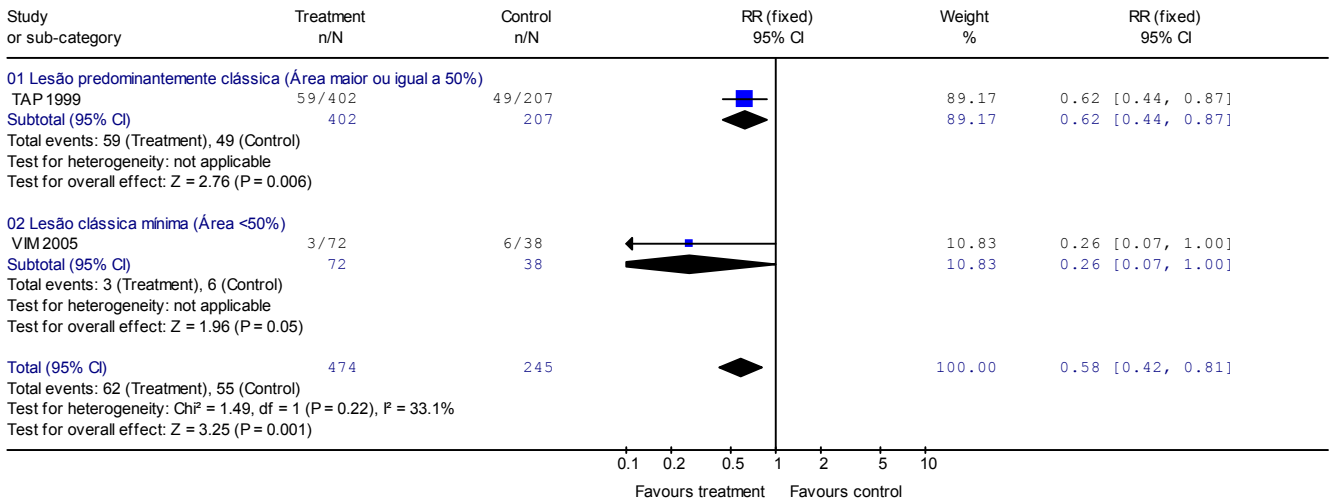


GRÁFICO – 3 Após 12 meses de seguimento, a terapia fotodinâmica com vertoporfir apresenta o efeito na redução da perda da acuidade visual definida pela perda de 6 ou mais linhas, estatisticamente superior ao placebo, entre pacientes que apresentam área de lesão maior ou igual a 50%, mas não entre pacientes com área menor que 50%, visto que o limite superior do intervalo de confiança foi igual a 1,0 (P = 0,05). A metanálise incluindo os dois estudos não se observou heterogeneidade estatisticamente significativa. Entretanto, não se pode descartar a heterogeneidade clínica, dado que o estudo VIM (200%) apresentar o ponto estimado do risco relativo (RR 0,26) bem distante do ponto estimado do estudo TAP (1999) (RR 0,62).

Review: Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration
Comparison: 01 Terapia fotodinâmica para a degeneração macular relacionada a idade com Vertoporfir versus placebo
Outcome: 04 Efeito total: Perda de 6 ou mais linhas após 24 meses

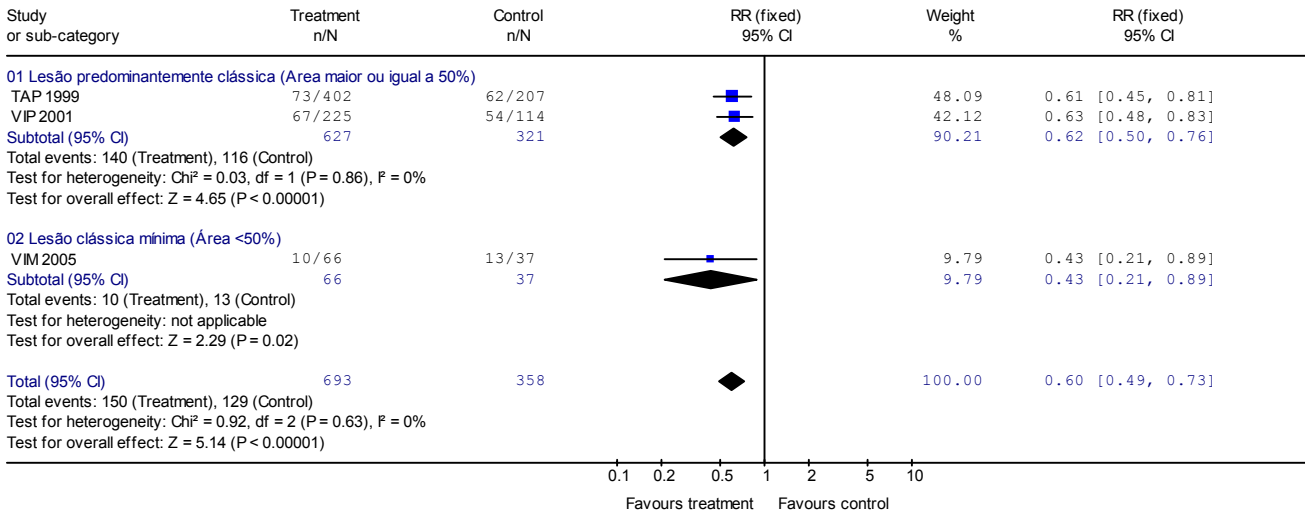


GRÁFICO – 4 Após 24 meses de seguimento, a terapia fotodinâmica com vertoporfir apresenta o efeito na redução da perda da acuidade visual definida pela perda de 6 ou mais linhas, estatisticamente superior ao placebo, tanto em pacientes que apresentam área de lesão maior ou igual a 50% ou entre pacientes com área menor que 50%. A metanálise incluindo os três estudos não se observa heterogeneidade estatisticamente significativa e o ponto estimado do risco relativo do subgrupo de pacientes com área de lesão menor que 50% se aproxima mais da do grupo com área de lesão mais extensa porque se nota redução da resposta clínica nos pacientes com lesão clássica menor que 50% após 24 meses de seguimento.

Review: Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration
 Comparison: 01 Terapia fotodinâmica para a degeneração macular relacionada a idade com Verteporfir versus placebo
 Outcome: 05 Subgrupos de acordo com tipo de neovascularização coroidal clássica - perda de 3 linhas ou mais em 12 meses

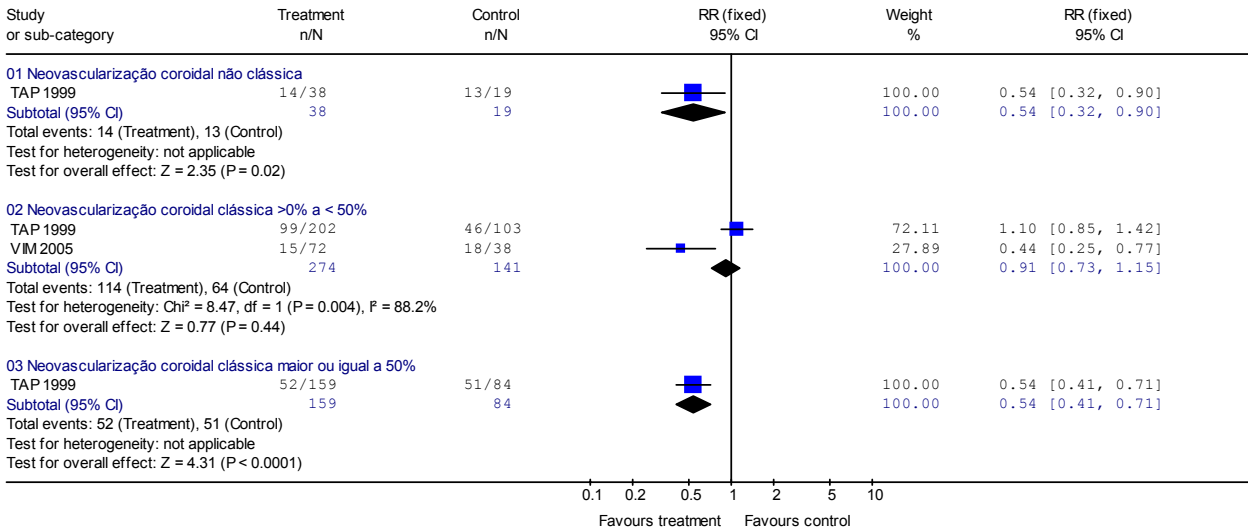


GRÁFICO 5 – Está é uma análise de subgrupo de acordo com a extensão da área de lesão, maior ou igual a 50%, menor do que 50%, e com tipo de neovascularização, clássica ou não clássica. O estudo VIM 2005) é um ensaio clínico onde todos os pacientes tinham lesão menor que 50%, enquanto os estudos TAP (1999) e VIP (2001), incluíram graus diferentes de lesão e foi realizada uma análise de subgrupo dentro de cada estudo. A análise da perda da acuidade visual de 3 linhas ou mais após 12 meses de seguimento, demonstra que pacientes com neovascularização não clássica e com lesão clássica maior que 50% recebendo terapia fotodinâmica com verteporfir apresentam resposta benéfica. Enquanto o subgrupo com neovascularização menor que 50% apresenta dois estudos com resultados divergentes e, consequentemente heterogeneidade estatisticamente significativa (P = 0,004).

Review: Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration
 Comparison: 01 Terapia fotodinâmica para a degeneração macular relacionada a idade com Verteporfin versus placebo
 Outcome: 06 Subgrupos de acordo com tipo de neovascularização coroidal clássica - perda de 3 linhas ou mais em 24 meses

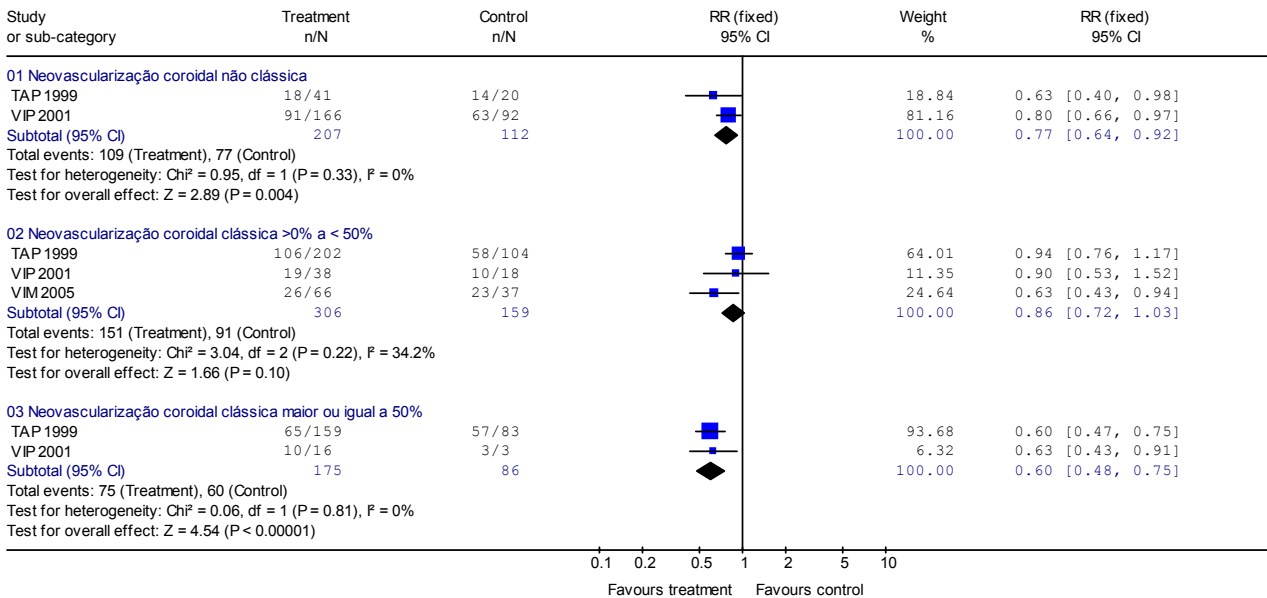


GRÁFICO 6 – Está é uma análise de subgrupo de acordo com a extensão da área de lesão, maior ou igual a 50%, menor do que 50%, e com tipo de neovascularização, clássica ou não clássica. O estudo VIM (2005) é um ensaio clínico onde todos os pacientes tinham lesão menor que 50%, enquanto os estudos TAP (1999) e VIP (2001), incluíram graus diferentes de lesão e foi realizada uma análise de subgrupo dentro de cada estudo. A análise da perda da acuidade visual de 3 linhas ou mais após 24 meses de seguimento, demonstra que pacientes com neovascularização não clássica e com lesão clássica maior que 50% recebendo terapia fotodinâmica com verteporfin apresentam resposta benéfica. Entre pacientes com área de lesão menor que 50%, não há diferença estatisticamente significativa entre o verteporfin e o placebo, visto que o intervalo de confiança da metanálise representado pelo losango, ultrapassa a linha vertical do 1,0, sendo que agora não se observa heterogeneidade estatisticamente significativa (P = 0,22).

Review : Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration
Comparison: 01 Terapia fotodinâmica para a degeneração macular relacionada a idade com Verteporfin versus placebo
Outcome: 07 Reações adversas: Distúrbio visual

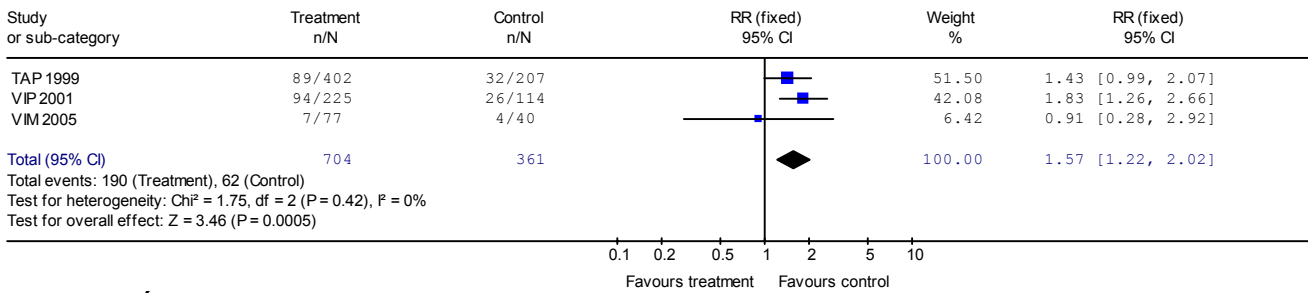


GRÁFICO 7 – Este gráfico representa o risco relativo para o desenvolvimento de reações adversas, especificamente distúrbio visual após tratamento com verteporfin. Observa-se risco de um indivíduo desenvolver distúrbio visual após uso de verteporfin é 1,57 vezes maior do que aqueles que usaram placebo e esta diferença foi estatisticamente significativa porque o limite inferior intervalo de confiança da metanálise representado pelo losango, não alcança o 1.

Review : Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration
Comparison: 01 Terapia fotodinâmica para a degeneração macular relacionada a idade com Verteporfin versus placebo
Outcome: 08 Reações adversas: Dor no local da injeção

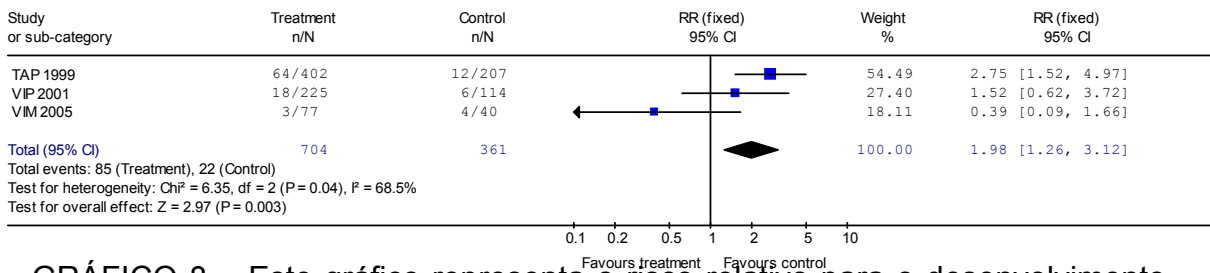


GRÁFICO 8 – Este gráfico representa o risco relativo para o desenvolvimento de reações adversas, especificamente dor no local da aplicação da injeção após tratamento com verteporfin. Observa-se risco de um indivíduo desenvolver distúrbio visual após uso de verteporfin é 1,98 vezes maior do que aqueles que usaram placebo e esta diferença foi estatisticamente significativa porque o limite inferior intervalo de confiança da metanálise representado pelo losango, não alcança o 1. Entretanto, essa comparação apresenta heterogeneidade estatisticamente significativa ($P = 0,004$).

Review : Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration
 Comparison: 01 Terapia fotodinâmica para a degeneração macular relacionada a idade com Verteporfin versus placebo
 Outcome: 09 Reações adversas: Dores nas costas relacionadas a infusão

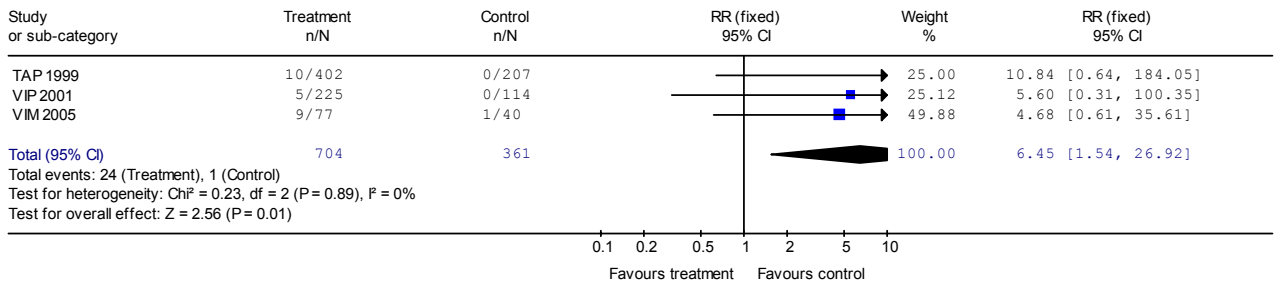


GRÁFICO 9 – Este gráfico representa o risco relativo para o desenvolvimento de reações adversas, especificamente dores nas costas após tratamento com verteporfin. Observa-se risco de um indivíduo desenvolver distúrbio visual após uso de verteporfin é 6,45 vezes maior do que aqueles que usaram placebo e esta diferença foi estatisticamente significativa porque o limite inferior intervalo de confiança da metanálise, representado pelo losango, não alcança o 1.

Review : Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration
 Comparison: 01 Terapia fotodinâmica para a degeneração macular relacionada a idade com Verteporfin versus placebo
 Outcome: 10 Reações adversas: reações alérgicas

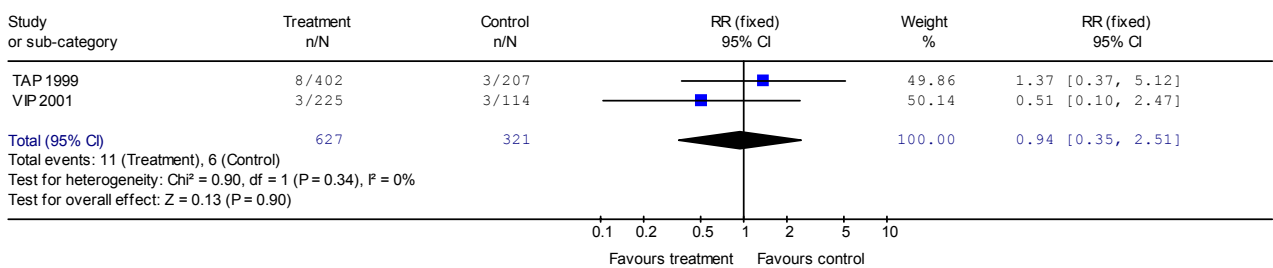


GRÁFICO 10 – Este gráfico representa o risco relativo para o desenvolvimento de reações adversas, especificamente o risco de desenvolvimento de reações alérgicas após tratamento com verteporfin. Não se observa diferença estatisticamente significativa quanto ao risco de desenvolvimento de reações alérgicas. Pois a figura do losango ultrapassa o 1.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7.1. Referências bibliográficas dos estudos incluídos

1. Azab M, Boyer DS, Bressler NM, Bressler SB, Cihelkova I, Hao Y, et al (VIM). Verteporfin therapy of subfoveal minimally classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 2-year results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol. 2005 Apr;123(4):448-57.

7.2. Referências adicionais

1.Sharma S, Bakal J, Oliver-Fernandez A, Blair J. Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: results of an effectiveness study. Arch Ophthalmol. 2004;122(6):853-6.

2.Ropley C, Salkeld G, Mitchell P. Cost utility of photodynamic therapy for predominantly classic neovascular age related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 2004;88(8):982-7.

3.Houle JM, Strong HA. Duration of skin photosensitivity and incidence of photosensitivity reactions after administration of verteporfin. Retina. 2002;22(6):691-7.