**Tabela 1. Ensaios comparativos diretos: ranibizumab *vs*. bevacizumab.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Desenho** | **Nº de olhos /Doentes** | **Local/****Idade média** | **Critérios de Inclusão** | **Intervenção** | ***Outcome* primário e duração** | **Resultados para o *outcome* primário** |
| **DMI (n=2)** |
| **IVAN 2012**7 | RCT, ocultação simples, multicêntrico, não-inferioridade | 610/610(1:1:1:1) | Reino Unido/ 78 | - Idade≥ 50 anos- DMI neovascular não tratada- MAVC ≥25 letras | -0,5mg RBZ mensal-0,5mg RBZ quando necessário- 1,25mg BEVA mensal- 1,25mg BEVA quando necessário | MAVC 24 meses (a decorrer)Análise interina aos 12 meses | A comparação da MAVC entre os fármacos foi inconclusiva (diferença BEVA vs. RBZ: -1,99 letras; IC 95%: -4,04 a 0,06); BEVA não foi nem inferior nem equivalente a RBZ utilizando o limite de 3,5 letras |
| **CATT 2011**8 | RCT, ocultação simples, multicêntrico, não-inferioridade | 1208/1208(1:1:1:1) | EUA/ 79:80:78:79 | - Idade≥ 50 anos- AV de 20/25 a 20/320 (*Snellen equivalent*)- CNV secundária a DMI não tratada | - 0,5mg RBZ mensal- 0,5mg RBZ quando necessário- 1,25mg BEVA mensal- 1,25mg BEVA quando necessário | MAVC12 meses | BEVA foi equivalente a RBZ **Variação da MAVC aos 12 meses:**RBZ mensal: +8,5 letrasBEVA mensal: +8,0 letras(BEVA vs. RBZ: -0,5 letras; IC 95%: -3,9 a 2,9)RBZ qd necessário: +6,8 letrasBEVA qd necessário: +5,9 letras(BEVA vs. RBZ: -0,8 letras; IC 95%: -4,1 a 2,4) |
| **CATT 2012**9 | RCT, ocultação simples, multicêntrico, não-inferioridade† | 1107/1107(1:1) | EUA/ 80:80:78:79:79:80 | - Idade≥ 50 anos- AV de 20/25 a 20/320 (*Snellen equivalent*)- CNV secundária a DMI não tratada | - 0.5mg RBZ M/M- 1,25mg BEVA M/M- 0.5mg RBZ Q/Q- 1,25mg BEVA Q/Q- 0.5mg RBZ M/Q- 1,25mg BEVA M/Q | MAVC24 meses | Não houve diferenças significativas entre RBZ e BEVA **Variação da MAVC aos 12 meses:** (BEVA vs. RBZ: -1,4 letras; IC 95%: -3,7 a 0,8) |

† Ao um ano, os doentes inicialmente aleatorizados para o regime de tratamento mensal (M), mantiveram o tratamento com o mesmo fármaco, mas foram novamente aleatorizados para continuar o tratamento mensal (M) ou para um regime quando necessário (Q).

AV, acuidade visual; BEVA, bevacizumab; CNV, neovascularização coroideia; DMI, degenerescência macular relacionada com a idade; MAVC, melhor acuidade visual corrigida; RBZ, ranibizumab; RCT, ensaio clinico aleatorizado;

Tabela 2. Ensaios ranibizumab *vs*. controlo.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Desenho do estudo** | **Nº de olhos /Doentes** | **Local/****Idade média** | **Critérios de Inclusão** | **Intervenção** | ***Outcome* primário e duração** | **Resultados para o *outcome* primário** |
| **DMI (n=9)** |
| **DENALI 2012**10 | RCT, fase IIIb, dupla ocultação, multicêntrico. | 321/321(1:1:1) | EUA/- | -Idade≥ 50 anos-CNV subfoveal secundária a DMI, sem tx | -0,5mg RBZ-0,5mg RBZ + TFD verteporfina FP- 0,5mg RBZ + TFD verteporfina FR |  MAVC12 meses | A não-inferioridade (limite 7 letras) do regime combinado *vs*. RBZ monoterapia não foi demonstrada.**Variação da MAVC aos 12 meses:**RBZ + TFD FP: +5,3 letras RBZ + TFD FR: +4,4 letrasRBZ: +8,1 letras (p=0,07 RBZ + TDF FP *vs*. RBZ) (p=0,12 RBZ + TDF FR *vs*. RBZ) |
| **MONT BLANC 2012**11 | RCT, fase II, dupla ocultação, multicêntrico. | 255/255(1:1) | Europa/76,8:75,5 | -Idade≥ 50 anos-CNV subfoveal secundária a DMI, sem tx | -0,5mg RBZ + TFD verteporfina FP- 0,5mg RBZ | MAVC12 meses | Foi demonstrada a não inferioridade do regime combinado vs. RBZ**Variação da MAVC aos 12 meses:**RBZ + TFD FP: +2,5 letras RBZ: +4,4 letras(p=0,005 RBZ + FP *vs*. RBZ) |
| **Soderberg 2012**12 | RCT, fase III, dupla ocultação. | 100/100(1:1) | Suécia/78:80 | - Idade≥ 50 anos- DMI primária- CNV subfoveal sem tx- AV de 20/200 a 20/40 (*Snellen equivalent*) | - 0,5mg RBZ + TTT (136 mW/mm)- 0,5mg RBZ | Nº injeções RBZ24 meses | Tx com TTT reduziu significativamente o nº de injeções de RBZ **Número médio de injeções aos 24 meses:**RBZ+TTT: 6,3RBZ: 8,0(p<0,05 RBZ *vs*. RBZ+TTT) |
| **EXCITE 2011**13 | RCT, fase IIIb, dupla ocultação, multicêntrico. | 353/353(1:1:1) | Europa/75 | - Idade≥ 50 anos- AV de 20/40 a 20/320 (*Snellen equivalent*)- CNV subfoveal primária ou recorrente, secundária a DMI, sem tx | - 0,3 mg RBZ (6 injeções)- 0,5 mg RBZ (6 injeções)- 0,3 mg RBZ (12 injeções) | MAVC12 meses | Foi estabelecida a não inferioridade do regime trimestral 0,3 mg *vs*. mensal**Variação da MAVC aos 12 meses:**- 0,3 mg RBZ (6 injeções): +4,9 letras- 0,5 mg RBZ (6 injeções): +3,8 letras- 0,3 mg RBZ (12 injeções): +8,3 letras(p=0,09 regime trimestral 0,5 mg vs. mensal; p=0,0008 regime trimestral 0,3 mg vs. mensal) |
| **SAILOR**Boyer 200914 | RCT, fase IIIb, ocultação simples, multicêntrico. | corte 1: 2.378(1:1) | EUA/79 | - Idade≥ 50 anos- AV de 20/40 a 20/400 (*Snellen equivalent*)- CNV subfoveal secundária a DMI, com recente agravamento- Doentes *naïve* ou tx>30 dias | - 0,3 mg RBZ-0,5 mg RBZ | MAVC12 meses | **Variação da MAVC aos 12 meses:**0,3 mg RBZ *naïve*: +0,5 letras0,5 mg RBZ *naïve*: +2,3 letras0,3 mg RBZ pré-tratado: +1,7 letras0,5 mg RBZ pré-tratado: +2,3 letras |
| **ANCHOR**Brown 200615 e 200916 | RCT, fase III, dupla ocultação, multicêntrico. | 423/423(1:1:1) | EUA, Europa, Austrália/77 | - Idade≥ 50 anos- CNV subfoveal secundária a DMI | - 0,3 mg RBZ-0,5 mg RBZ- TFD verteporfina | Proporção de doentes com perda na AV < 15 letras 24 meses | RBZ mostrou benefício significativo na AV *vs.* TFD aos 12 e 24 meses**Proporção de doentes com perda na AV < 15 letras aos 12 meses:**0,3 mg RBZ: 94,3%0,5 mg RBZ: 96,4%TFD: 64,3%(p<0,001 RBZ vs. TFD) |
| **PIER**Regillo 200817 e Abraham 201018 | RCT, fase III, dupla ocultação, multicêntrico. | 184/184(1:1:1) | EUA/18:79:79 | - Idade≥ 50 anos- AV de 20/40 a 20/320 (*Snellen equivalent*)- CNV subfoveal primária ou recorrente, secundária a DMI | - 0,3 mg RBZ-0,5 mg RBZ- *sham* | MAVC 24 meses | RBZ mostrou benefício significativo na AV *vs.* *sham* aos 12 e 24 meses**Variação da MAVC aos 12 meses:**0,3 mg RBZ: -1,6 letras0,5 mg RBZ: -0,2 letras*Sham*: -16,3 letras(p≤0,0001 RBZ *vs*. sham) |
| **MARINA** 200619 | RCT, fase III, dupla ocultação, multicêntrico. | 716/716(1:1:1) | EUA/77 | - Idade≥ 50 anos- AV de 20/40 a 20/320 (*Snellen equivalent*)- CNV subfoveal primária ou recorrente, secundária DMI | - 0,3 mg RBZ-0,5 mg RBZ- *sham* | Proporção de doentes com perda na AV < 15 letras24 meses | RBZ mostrou benefício significativo na AV *vs.* *sham* aos 12 e 24 meses**Proporção de doentes com perda na AV < 15 letras aos 12 meses:**0,3 mg RBZ: 94,5%0,5 mg RBZ: 94,6%*Sham*: 62,2%  (p<0,001 RBZ *vs*. *sham*) |
| **FOCUS**200620 e 200821 | RCT, fase I/II, ocultação simples, multicêntrico. | 162/162(2:1) | EUA/74 | - Idade≥ 50 anos- AV de 20/40 a 20/320 (*Snellen equivalent*)- CNV subfoveal clássica, secundária a DMI | - 0,5 mg RBZ + TFD verteporfina- *sham* + TFD verteporfina | Proporção de doentes com perda na AV < 15 letras 24 meses | RBZ+TDF mostrou benefício significativo na AV *vs.* TFD aos 12 e 24 meses**Proporção de doentes com perda na AV < 15 letras aos 12 meses:**RBZ+TFD: 90,5%TFD: 67,9%(p<0,001 RBZ + TFD *vs*. TFD) |
| **EMD (n=6)** |
| **RISE 2012**22 | RCT, fase III, dupla ocultação, multicêntrico | 377/377(1:1:1) | EUA, Africa Sul/ 62:63:62 | - Idade≥ 18 anos- AV de 20/40 a 20/320 (*Snellen equivalent*)- CST ≥ 275 µm- EMD tratada> 3meses não tratada | - 0,3mg RBZ-0,5mg RBZ- *sham*(laser *per protocol*) | Proporção de doentes com ganho na AV ≥ 15 letras 24 meses | RBZ mostrou melhoria significativa na AV *vs.* *sham* aos 24 meses**Proporção de doentes com ganho ≥15 letras na AV aos 24 meses:**0,3mg RBZ: 44,8%0,5mg RBZ: 39,2%*sham:* 18,1% (p<0,001 RBZ *vs*. *sham*) |
| **RIDE 2012**22 | RCT, fase III, dupla ocultação, multicêntrico | 382/382(1:1:1) | EUA, Africa Sul/ 63:62:64 | - Idade≥ 18 anos- AV de 20/40 a 20/320 (*Snellen equivalent*)- CST ≥ 275µm- EMD tratada>3 meses não tratada | - 0,3mg RBZ-0,5mg RBZ- *sham*(laser *per protocol*) | Proporção de doentes com ganho na AV ≥ 15 letras aos 24 meses | RBZ mostrou melhoria significativa na AV *vs.* *sham* aos 24 meses**Proporção de doentes com ganho ≥15 letras na AV aos 24 meses:**0,3mg RBZ: 33,6%0,5mg RBZ: 45,7%*sham:* 12,3% (p<0,001 RBZ *vs*. *sham*) |
| **READ-2**200923 e 201024 | RCT, fase II, aberto, multicêntrico | 126/126(1:1:1) | EUA/62 | - AV de 20/40 a 20/320 (*Snellen equivalent*)- CST ≥ 250µm- EMD tratada> 3 meses não tratada | -0,5mg RBZ-FL-0,5mg RBZ + FL  | MAVC 24 meses | RBZ (monoterapia ou em combinação com FL) mostrou melhoria significativa na AV vs. FL aos 6 meses**Variação da MAVC aos 6 meses:**RBZ: +7,24 letrasFL: -0,43 letrasRBZ + FL: +3,80 letras (p=0,01 RBZ *vs*. FL) |
| **RESOLVE****2010**25 | RCT, fase II, dupla ocultação, multicêntrico | 151/151(1:1:1) | Europa/63:63:65 | - AV de 20/40 a 20/160 (*Snellen equivalent*)- CST ≥ 300µm- EMD tratada> 6meses não tratada | -0,3mg RBZ-0,5mg RBZ- *sham* | MAVC12 meses | RBZ mostrou melhoria significativa na AV vs *sham***Variação da MAVC aos 12 meses:**RBZ: +10,3 letras*sham*: -1,4 letras(p<0,0001 RBZ *vs*. *sham*) |
| **RESTORE****2011**26 | RCT, fase III, dupla ocultação, multicêntrico | 345/345(1:1:1) | Europa/ Austrália/ Canadá/Nova Zelândia/63:64:64 | - AV de 20/32 a 20/160 (*Snellen equivalent*)- EMD focal ou difusa tratada> 3-6 meses não tratada | -0,5mg RBZ-0,5mg RBZ+laser-*laser* | MAVC 12 meses | RBZ (monoterapia ou em combinação com laser) foi superior no ganho da AV do que o laser em monoterapia**Variação da MAVC aos 12 meses:**RBZ: +6,1 letrasRBZ+laser: 5,9 letraslaser: 0,8 letras(p<0,0001 RBZ *vs*. laser) |
| **DRCRN**Elman 201027e Elman 201128 | RCT, fase III, aberto no braço ranibizumab, multicêntrico.  | 854/691 | EUA/62:64:62:63 | - AV de 20/32 a 20/320 (*Snellen equivalent*)- CST ≥ 250µm- EMD com envolvimento fóvea, tratada> 4 meses não tratada | -sham +PL-0,5mg RBZ+ PL-0,5mg RBZ+ DL-4mg Trian+ PL | MAVC 24 meses | RBZ mostrou melhoria significativa na AV vs *sham*+PL**Variação da MAVC aos 12 meses:**sham +PL: +3 letras0,5mg RBZ+ PL: +9 letras0,5mg RBZ+ DL: +9 letras4mg Trian+ PL: +4 letras (p<0,001 RBZ+PL ou RBZ+DL *vs*. *sham*+PL) |
| **ORVR (n=1)** |
| **BRAVO** Brown 201129 e Campochiaro 201030 | RCT, fase III, dupla ocultação, multicêntrico. | 397/397(1:1:1) | EUA/66 | - Idade≥ 18 anos- Edema macular envolvendo o centro da fóvea pós ORVR < 12 meses- AV de 20/40 a 20/400 (*Snellen equivalent*)- CST ≥ 250µm | -0,3mg RBZ-0,5mg RBZ- *sham* durante os 6 meses de tratamento e sham+0,5mg RBZ durante os 6 meses de observação | MAVC 12 meses (6 meses de tratamento + 6 meses de follow-up)  | RBZ mostrou benefício significativo na AV *vs.* *sham* aos 6 e 12 meses**Variação da MAVC aos 6 meses:**0,3 mg RBZ: +16,6 letras0,5 mg RBZ: +18,3 letras*Sham*: +7,3 letras(p<0,0001 RBZ *vs*. sham) |
| **OVCR (n=1)** |
| **CRUISE** Campochiaro 201131 e Brown 201032 | RCT, fase III, dupla ocultação, multicêntrico. | 392/392(1:1:1) | EUA/68 | - Idade≥ 18 anos- Edema macular envolvendo o centro da fóvea pós OVCR < 12 meses- AV de 20/40 a 20/320 (*Snellen equivalent*)- CST ≥ 250µm | -0,3mg RBZ-0,5mg RBZ- *sham* durante os 6 meses de tratamento e sham+0,5mg RBZ durante os 6 meses de observação | MAVC 12 meses (6 meses de tratamento + 6 meses de follow-up) | RBZ mostrou benefício significativo na AV *vs.* *sham* aos 6 e 12 meses**Variação da MAVC aos 6 meses:**0,3 mg RBZ: +12,7 letras0,5 mg RBZ: +14,9 letras*Sham*: +0,8 letras(p<0,0001 RBZ *vs*. sham) |

AV, acuidade visual; CNV, neovascularização coroideia; CST, espessura do subcampo central; DL, *deferred* laser; DMI, degenerescência macular relacionada com a idade; EMD, edema macular diabético; FL, fotocoagulação a lazer; FP, fluência padrão (50 J/cm2); FR, fluência reduzida (25 J/cm2); MAVC, melhor acuidade visual corrigida; ORVR, oclusão de ramo da veia retiniana; OVCR, oclusão da veia central da retina; PL, *prompt laser*; RBZ, ranibizumab; RCT, ensaio clinico aleatorizado; TFD, terapêutica fotodinâmica; Trian, triancinolona. TTT, termoterapia transpupilar; Tx, terapêutica;

**Tabela 3. Ensaios bevacizumab *vs*. controlo.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Desenho do estudo** | **Nº de olhos /Doentes** | **Local/****Idade média** | **Critérios de Inclusão** | **Intervenção** | ***Outcome* primário e duração** | **Resultados para o *outcome* primário** |
| **DMI (n=3)** |
| **ABC 2010**33 | RCT, dupla ocultação, multicêntrico. | 131/131(1:1) | Reino Unido/ 81 | - Idade ≥50 anos- DMI exsudativa sem tx prévio- AV 6/12 a 6/96 | - 1,25mg BEVA- Tx *standard* (TFD verteporfina ou injeção intravítrea de pegaptanib) | Proporção de doentes com ganho ≥15 letras 12 meses | BEVA mostrou benefício significativo na AV *vs*. Tx *standard***Proporção de doentes com ganho ≥15 letras na AV aos 12 meses:**BEVA: 32%Tx standard: 3%(p<0,001 BEVA *vs*. Tx standard) |
| **Ahmadieh 2011**34 | RCT, fase III, dupla ocultação, multicêntrico. | 115/115(1:1) | Irão/- | - DMI | - 1,25mg BEVA- 1,25mg BEVA + 2 mg Trian | MAVC 6 meses | Não houve diferenças significativas entre os grupos aos 6 meses**Variação da MAVC aos 6 meses:**BEVA: +8,7 letrasBRVA+Trian: +11,3 letras(p=0,40 BEVA+Trian *vs*. BEVA) |
| **NATTB 2012**35 | RCT, aberto, multicêntrico. | 185/185 | China/69 | - Idade ≥50 anos-CNV secundária a DMI, sem tx | - 1,25 mg BEVA (em cada 6 semanas até 8 injeções)- 1,25 mg BEVA (em cada 6 semanas nas primeiras 3 injeções, e em cada 12 semanas nas últimas 2 injeções) | MAVC 12 meses | Não houve diferenças entre os 2 regimes na melhoria da AV**Variação da MAVC aos 12 meses:**BEVA (8 injeções): +12,6 letrasBEVA (5 injeções): +10,1 letras(p=0,288 RBZ 8 injeções *vs*. RBZ 5 injeções) |
| **EMD (n=3)** |
| **Lim 2012**36 | RCT | 111/105 | República da Coreia/- | EMD | - 1,25mg BEVA- 1,25mg BEVA + 2mg Trian- 2mg Trian | MAVC e CMT12 meses | MAVC (p=0,088) e CMT (p=0,132) sem diferenças significativas entre os grupos |
| **Soheilian 2009**37 **e 2012**38 | RCT, dupla ocultação | 150/129(1:1:1) | Irão/61:62:61 | - EMD não tratado- AV: 20/40 – 20/300 | - 1,25mg BEVA- 1,25mg BEVA + 2mg Trian- MPC | MAVC24 meses | **Variação da MAVC aos 24 meses:**(p=0,003 BEVA *vs*. MPC; p=0,033 BEVA+Trian *vs*. MPC;p=0,373 BEVA *vs*. BEVA+Trian)  |
| **Ahmadieh 2008**39 | RCT, dupla ocultação | 115/101(1:1:1) | Irão/60 | - EMD refratário- AV: 20/40 ou pior | - 1,25mg BEVA- 1,25mg BEVA + 2mg Trian- *Sham* | CMT 6 meses | BEVA (em monoterapia ou em combinação com Trian) mostrou melhoria significativa da CMT *vs*. *sham***Variação da CMT aos 6 meses:**BEVA: -95,7 µmBEVA + Trian: -92,1 µm*Sham*: 34,9 µm |

AV, acuidade visual; BEVA, bevacizumab; CMT, espessura macular central; CNV, neovascularização coroideia; DMI, degenerescência macular relacionada com a idade; EMD, edema macular diabético; MAVC, melhor acuidade visual corrigida; MPC, fotocoagulação a lazer da mácula; RCT, ensaio clinico aleatorizado; TFD, terapêutica fotodinâmica; Trian, triancinolona. Tx, terapêutica;