**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 | MAVC  12 meses | BEVA foi equivalente a RBZ  **Variação da MAVC aos 12 meses:**  RBZ mensal: +8,5 letras  BEVA mensal: +8,0 letras  (BEVA vs. RBZ: -0,5 letras; IC 95%: -3,9 a 2,9)  RBZ qd necessário: +6,8 letras  BEVA 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 | MAVC  24 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 | MAVC  12 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 letras  RBZ: +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 | MAVC  12 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 RBZ  24 meses | Tx com TTT reduziu significativamente o nº de injeções de RBZ  **Número médio de injeções aos 24 meses:**  RBZ+TTT: 6,3  RBZ: 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) | MAVC  12 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 | MAVC  12 meses | **Variação da MAVC aos 12 meses:**  0,3 mg RBZ *naïve*: +0,5 letras  0,5 mg RBZ *naïve*: +2,3 letras  0,3 mg RBZ pré-tratado: +1,7 letras  0,5 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 letras  0,5 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 letras  24 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 letras  FL: -0,43 letras  RBZ + 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* | MAVC  12 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 letras  RBZ+laser: 5,9 letras  laser: 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 letras  0,5mg RBZ+ PL: +9 letras  0,5mg RBZ+ DL: +9 letras  4mg 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 letras  0,5 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 letras  0,5 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 letras  BRVA+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 letras  BEVA (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 CMT  12 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 | MAVC  24 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 µm  BEVA + 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;