



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**

**MARIANA SOUZA LINS DA SILVA**

**Perfil etiológico dos pacientes submetidos à terapia  
intravítrea de anti-VEGF em um centro de referência na  
região nordeste**

Salvador

2020

**MARIANA SOUZA LINS DA SILVA**

**Perfil etiológico dos pacientes submetidos à terapia  
intravítrea de anti-VEGF em um centro de referência na  
região nordeste**

Monografia apresentada ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para acesso ao 4º ano médico.

Orientadora: Dra. Dayse Cury de Almeida Oliveira.

Salvador

2020

Dedico esse trabalho em primeiro lugar à Deus, por renovar constantemente minhas energias. À minha mãe Adriana, ao meu pai Edilton e a minha irmã Raquel, por serem exemplos de perseverança.

## **AGRADECIMENTO**

Agradeço a minha orientadora Dra. Dayse Cury de Almeida Oliveira por ser um grande exemplo de profissional, e por toda dedicação e atenção prestada a mim. A toda equipe do HHCL por todo suporte oferecido. A professora Carol Aguiar por todas correções e ensinamentos que me permitiram apresentar este trabalho.

## RESUMO

**Objetivos:** O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil etiológico dos pacientes submetidos à terapia intravítrea de anti-VEGF em um centro de referência em Salvador Bahia. Assim como descrever características como acuidade visual pré e pós terapia, comorbidades associadas, tratamento prévio, fármaco utilizado e o número de injeções por olho avaliado. **Método:** Trata-se de um estudo descritivo utilizando dados secundários oriundos do prontuário-médico. Realizado no Hospital Humberto Castro Lima, e a população estudada foi composta por pacientes submetidos à terapia intravítrea de anti-VEGF, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2019. **Resultados:** As principais etiologias foram: retinopatia diabética não proliferativa associada ao edema macular (43,82%), retinopatia diabética proliferativa (19,12%), oclusão venosa da retina com edema macular (15,94%), membrana neovascular subretiniana (7,17%) e degeneração macular relacionada à idade (6,77%). No período, foram acompanhados 190 pacientes (251 olhos), com média de idade de 68,06 ( $\pm 10,13$ ). A maioria do sexo feminino (53,68%). A hipertensão foi relatada por (67%) e a diabetes mellitus por (64%). Ocorreram 1138 injeções intravítreas (média de 4,57 injeções por olho). O fármaco mais utilizado foi o Aflibercepte (Eylia). Nos resultados obtidos não houve demonstração de melhora significativa da acuidade visual inicial e final dos pacientes. **Conclusão:** Apesar dos resultados obtidos terem sido inferiores aos encontrados nos estudos clínicos controlados esse estudo é importante para análise das demandas pela terapia intravítrea e para avaliação de melhorias na assistência.

**Palavras-Chave:** Retina, Neovascularização, Injeção Intravítrea, Drogas Antiangiogênicas, Edema Macular.

## ABSTRACT

**Aim of the study:** The aim of this study was to evaluate the etiological profile of patients submitted intravitreal anti-VEGF therapy at a reference center in Salvador Bahia. The study included: visual acuity before and after therapy, associated comorbidities, previous treatment, drug used and the number of injections per eye evaluated. **Method:** Descriptive study that collected and analyzed clinical data contained in medical records. Realized at Hospital Humberto Castro Lima, and the population studied was composed of patients submitted intravitreal anti-VEGF therapy, from January 2017 to December 2019. **Results:** The main etiologies were non-proliferative diabetic retinopathy with macular edema (43,82%), proliferative diabetic retinopathy (19,12%), retinal venous occlusion with macular edema (15,94%), subretinal neovascular membrane (7,17%) exudative age-related macular degeneration (6,77%). During to period, 190 patients (251 eyes) were followed up, with a mean age of 68.06 ( $\pm 10,13$ ). The majority were females (53,68%). Hypertension was reported by (67%) and diabetes mellitus by (64%). There were 1138 intravitreal injections (average of 4.57 injections per eye). The most used drug was Aflibercept (Eylia). In the results obtained, there is no demonstration of significant improvement in the initial and final visual acuity of the patients. **Conclusions:** Although the results obtained were lower than those found in controlled clinical studies, this study is important for analyzing the demands for intravitreal therapy and for evaluating improvements in care.

**Keywords:** Retina, Neovascularization, Intravitreal Injection, Antiangiogenic Drugs, Macular Edema

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AV</b>	Acuidade visual
<b>CD</b>	Conta dedos
<b>DMRI</b>	Degeneração vascular relacionada à idade
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>EM</b>	Edema macular
<b>EPR</b>	Epitélio pigmentar retiniano
<b>FL</b>	Fotocoagulação a laser
<b>EM</b>	Edema macular
<b>HAS</b>	Hipertensão arterial sistêmica
<b>LES</b>	Edema macular
<b>MM</b>	Movimento de mãos
<b>MNVSR</b>	membrana neovascular subretiniana
<b>MNVSR</b>	Membrana neovascular subretiniana
<b>OCTS</b>	Oclusão de veia central da retina
<b>OVCR</b>	Oclusão de veia central da retina
<b>OVR</b>	Oclusão venosa da retina
<b>PL</b>	Projeção luminosa
<b>RD</b>	Retinopatia diabética
<b>SPL</b>	Sem projeção luminosa
<b>VEGF</b>	Fator de crescimento do endotélio

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>10</b>
2.1 Primários .....	10
2.2 Secundários .....	10
<b>3. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>11</b>
<b>4. METODOLOGIA .....</b>	<b>16</b>
4.1 Desenho do estudo .....	16
4.2 Local e período.....	16
4.3 População estudada .....	16
4.3.1 Critérios de inclusão .....	16
4.3.2 Critérios de exclusão.....	16
4.4 Procedimentos para a coleta de dados .....	16
4.5 Variáveis a serem analisadas nos prontuários.....	17
4.5.1 Perfil epidemiológico .....	17
4.5.2 Dados clínicos.....	17
4.5.3 Dados laboratoriais.....	17
4.5.4 Conduta terapêutica.....	17
4.6 Plano de análise.....	17
4.7 Aspectos éticos .....	18
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>18</b>
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>21</b>
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>24</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>25</b>



## 1. INTRODUÇÃO

A redução da acuidade visual constitui-se um dos principais problemas de saúde que influenciam diretamente na qualidade de vida dos pacientes. São muitas as patologias oculares que levam à perda progressiva da acuidade visual, podendo culminar com a instalação de cegueira irreversível. A baixa na acuidade visual não interfere apenas na qualidade da visão, mas, também na independência e autonomia do indivíduo, pois atividades funcionais do dia-dia deixam de ser algo simples, levando à constante dependência da ajuda de terceiros (1).

Dentre as principais patologias que podem cursar com perda potencial e progressiva da acuidade visual destacam-se a retinopatia diabética (RD), a degeneração macular relacionada à idade (DMRI) e a oclusão de veia da retina (OVR) (2). Tais doenças, tiveram aumento significativo nos últimos anos, fato que pode ser justificado pela alta incidência de doenças sistêmicas precursoras, como a hipertensão arterial e o diabetes melitos (1), bem como pelo aumento do envelhecimento na população mundial (3).

Além desses principais fatores de risco acima citados, outro fator de grande importância na patogênese dessas etiologias é o papel de angiogênicos, como o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF).

O VEGF é um importante mediador da angiogênese e da permeabilidade vascular podendo estar diretamente relacionado aos processos fisiológicos ou patológicos da angiogênese (3). Certas condições como a isquemia, aumento da pressão ocular e metabolismo derivado da glicemia elevada nos vasos retinianos predispõem a atividade do fator de crescimento endotelial vascular (4). A ação contínua desse fator sobre os vasos da retina é responsável por alterações na estrutura dos mesmos, modificando as junções entre as células endoteliais possibilitando, assim, o extravasamento de maior volume de líquido e de diversas moléculas (5). O aumento na liberação de exsudatos altera o meio levando à instalação de alterações que serão responsáveis por modificações gradativas na homeostase ocular podendo originar a perda gradual da visão.

Atualmente, a medida terapêutica que vem sendo realizada com frequência na prática oftalmológica, na tentativa de reversão ou alentecimento na evolução destas doenças oculares é a terapia intravítrea de antiangiogênicos (6). O seu surgimento trouxe mudanças significativas no paradigma de tratamento de tais patologias, as quais, anteriormente, tinham apenas acompanhamento ambulatorial sem medidas eficazes no processo da perda visual progressiva (3).

Devido ao grande impacto na visão, e, também, na qualidade de vida dos pacientes afetados, este trabalho se propõe a realização de uma pesquisa sobre o perfil etiológico dos pacientes que são submetidos à terapia intravítrea de anti-VEGF, em um centro de referência oftalmológico, na região nordeste. O levantamento destes dados proporcionará o conhecimento de quais etiologias são mais incidentes, da população assistida, neste centro, possibilitando a realização de melhorias na assistência oftalmológica e na instalação de medidas preventivas ao avanço da doença.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.0 Objetivo principal**

Identificar os diagnósticos mais prevalentes dos pacientes submetidos à terapia anti-VEGF.

### **2.1 Objetivos secundários**

Descrever características epidemiológicas dos pacientes submetidos a terapia anti-VEGF.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

São muitas, as patologias oftalmológicas que cursam com redução progressiva da acuidade visual. Tal situação, impacta diretamente na qualidade de vida, dos pacientes, afetando significativamente a autonomia do indivíduo, podendo reduzir a sua capacidade de realizar atividades funcionais do dia-a-dia e no seu processo de envelhecimento, visto que, os idosos estão entre os mais acometidos por problemas visuais (1).

Inúmeras patologias oftalmológicas, de relevância mundial, cursam com o desenvolvimento de vasculopatias retinianas secundárias ao processo de neovascularização intraocular, mediada pela produção de angiogênicos, como, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), tendo como consequência alterações na acuidade visual. Dentre estas, as que possuem maior importância, na prática clínica, são a retinopatia diabética (RD), a degeneração macular relacionada a idade (DMRI) e a oclusão venosa da retina (OVR) (3).

O diabetes melitus é uma doença multifatorial, que leva a uma série de complicações macrovasculares e microvasculares (7). Essa patologia, representa um problema de saúde pública mundial responsável por atingir cerca de 360 milhões de pessoas (3).

A retinopatia diabética (RD), uma das principais complicações microvasculares do diabetes melitus (DM), é a principal responsável pela cegueira adquirida em pessoas de meia idade e idosos. Sendo caracterizada por uma série de alterações retinianas e vítreas secundárias à instalação e progressão do diabetes (5). Os principais fatores de risco associados ao aparecimento e evolução da retinopatia diabética são o tempo de doença, o mau controle glicêmico e a pressão arterial elevada (5)

Estima-se que após cerca de 10 a 15 anos do diagnóstico do diabetes, a retinopatia diabética se desenvolva e com o crescente aumento da incidência do diabetes, mais pessoas terão risco de desenvolvê-la (8). Aproximadamente um terço dos portadores de diabetes tem retinopatia diabética, fato este, que demonstra a sua importância na prática oftalmológica e a necessidade de um manejo adequado dos pacientes tanto, seu acompanhamento clínico de comorbidades associadas, como o diabetes melitus e a hipertensão arterial sistêmica quanto no oftalmológico (7).

As alterações metabólicas originadas pelo estado hiperglicêmico persistente, desenvolvidas no diabetes leva à conseqüente instalação do edema retiniano, secundário ao extravasamento de exsudatos, os quais refletem a quebra da barreira hemato-retiniana (9). Esta barreira é responsável por proteger os delicados tecidos neurais da retina e a sua alteração é uma das lesões funcionais mais precoces, encontradas em pacientes que desenvolvem RD (9). A vasodilatação crônica da retina é acompanhada por três alterações básicas: degeneração do pericito retiniano, espessamento da membrana basal endotelial e proliferação da célula endotelial (9). E entre os principais agentes envolvidos na patogênese da RD, fatores angiogênicos como, o vascular endothelial growth factor (VEGF) possuem destaque (5).

As alterações vasculares da retina causadas pela instalação da RD apresentam diversas desordens microvasculares em estágios progressivos. O estágio inicial da doença é caracterizado pela presença de edema retiniano, exsudatos, microaneurismas capilares e hemorragias (9).

O edema macular diabético é a principal causa de redução da acuidade visual nos pacientes com retinopatia diabética (6). Sendo este, conseqüência da manifestação da forma não proliferativa da RD. As alterações mais comuns relacionadas à instalação da RD não proliferativa estão mais restritas à retina e em casos, onde não há o acompanhamento adequado dos pacientes pode preceder o desenvolvimento da forma proliferativa, a fase mais grave da doença (6).

A fase proliferativa é caracterizada por neovascularização progressiva da retina, disco óptico e íris, com intensa produção de VEGF e expressão de seus receptores (7). Essa neovascularização muitas vezes anômala pode desencadear complicações como, hemorragia vítrea, glaucoma neovascular e/ou descolamento da retina, os quais podem levar à perda importante e irreversível da visão (9).

A DMRI, outra patologia ocular, de grande importância na prática clínica, é uma das mais incidentes causas de redução da acuidade visual progressiva e de cegueira, em países desenvolvidos, em pessoas acima de 50 anos (1). Esta doença, pode apresentar-se sobre duas formas principais, a atrófica (seca) ou exsudativa (úmida)(10). A forma exsudativa da doença cursa com alterações retinianas secundárias a processos exsudativos, neovascularização, com aumento da

expressão de VEGF e drusas moles e no estágio mais avançado da doença ocorre a instalação de cicatriz disciforme sub-retiniana na área macular (10).

A principal característica, da forma neovascular (exudativa) da doença, é o acometimento da mácula a partir, do crescimento de vasos sanguíneos anormais que se originam por meio da circulação coróide e penetram pela membrana de Brunch ou da circulação retiniana com a instalação de acúmulo de fluido no espaço sub-retiniano, intraretiniano ou abaixo do epitélio pigmentar da retina (2).

O processo neovascular instalado na DMRI, pode ser caracterizado por dois tipos de padrões principais, que podem ser visualizados na angiografia com fluoresceína, sendo classificados em clássicos ou ocultos (1).

O padrão oculto da doença é marcada pela presença de neovasos que localizam-se abaixo do epitélio pigmentado retiniano (EPR) promovendo seu deslocamento, sendo apenas identificável por exames de imagem como, por exemplo, a angiografia de fluoresceína. Já, a forma clássica é marcada pela progressão de neovasos, que podem penetrar no espaço sub-retiniano e progredir até a sua superfície interna e acometer o corpo vítreo, este padrão de acometimento pode ser visualizado na oftalmoscopia simples, fato que facilita seu diagnóstico, quando comparado à fase oculta, a qual não é identificável na oftalmoscopia simples, exame de rotina na prática oftalmológica (10).

Na angiografia de fluoresceína, o padrão clássico pode ser observado por meio da presença de fluorescência intensamente brilhante nas fases iniciais do angiograma e vazamento nas fases finais, já, no padrão oculto ocorre vazamento menos intenso aparecendo nas fases tardias da doença. As lesões com desenvolvimento de padrões clássicos são mais graves e mais rápidas para o processo perda de visão, que as alterações associadas a padrões ocultos (1).

A presença de drusas moles são visualizadas na forma neovascular da doença e são caracterizadas por depósitos na lamina basal da membrana de Brunch, que levam ao deslocamento do epitélio pigmentar retiniano da superfície interna da MB, interferindo de forma significativa nas trocas metabólicas que acontecem nessa região trazendo maiores complicações (10)

A forma neovascular da DMRI, está extremamente relacionada a maior produção e expressão de fatores angiogênicos, como o VEGF. A descoberta da participação desses fatores, na patogênese da doença, levou à realização de estudos, os quais concluíram a importância do uso de drogas antiangiogênicas, na prevenção e no tratamento da doença (10).

Dessa forma, quando o acompanhamento da DMRI é inadequado, com abordagem ineficaz, há uma perda progressiva da visão central e da acuidade visual, com impacto significativo, em atividades básicas diárias do indivíduo resultando em perda significativa da capacidade de realização de atividades funcionais (11). Essa patologia tem muita importância clínica, devido ao aumento da expectativa de vida, no Brasil e no mundo e pelo grande impacto na qualidade de vida da população acometida (3).

As oclusões de veia da retina é outro grupo importante de doenças exsudativas da retina. Tal patologia, é a segunda causa mais comum de doença vascular da retina, depois da retinopatia diabética (12). As oclusões de veias da retina têm em comum um retorno venoso comprometido à circulação retiniana. As OVR são classificadas em oclusão de ramo da veia da retina (ORVR) ou oclusão de veia central da retina (OVCR) dependendo do local onde ocorre a oclusão.

Os portadores de OVR correm importante risco de perda visual devido às complicações secundárias à instalação de obstruções vasculares. Essas complicações incluem edema macular, isquemia, neuropatia, hemorragia vítrea e descolamento de retina de tração (13). As oclusões levam a congestão e extravasamento de exsudatos como no edema macular, mas também alteram a perfusão homeostática apresentando maior risco para o processo de neovascularização ocular mediada pela produção de fatores angiogênicos, que leva a um prognóstico visual mais desfavorável (14). Tal situação, decorre do fato dos neovasos apresentarem crescimento anormal podendo invadir a íris, ângulo, nervo óptico e retina. Além disso, a contração do processo neovascular pode levar ao comprometimento da saída do humor aquoso, resultando em glaucoma neovascular (13).

Estudos realizados sobre a etiopatologia de tais doenças exsudativas e neovasculares da retina, como o MARINA e ANCHOR mudaram o paradigma do tratamento e do acompanhamento destas patologias oculares, abrindo portas para a melhoria no

prognóstico visual e na qualidade de vida dos pacientes afetados. Por meio, da terapia intravítrea de anti-VEGF houveram grandes avanços na abordagem das vasculopatias retinianas.

A terapia intravítrea com anti-VEGF é uma das principais formas de tratamento para as vasculopatias retinianas, sendo um procedimento realizado com frequência, na prática oftalmológica (8). Esta terapia é frequentemente realizada, seguindo protocolos descritos na literatura, nos estudos MARIANA e ANCHOR, por meio de injeções intravítrea mensais e fixas até as atividades exsudativas desaparecerem, ou seja, continua-se o tratamento mensal somente enquanto tem atividade exsudativa, sendo reavaliado a cada mês subsequente. (3)

O VEGF é um importante mediador da angiogênese normal, mas também atua no processo de neovascularização patológico por meio da elevação da permeabilidade vascular (3). Este tem efeito direto sobre os receptores VEGFR-1 e VEGFR-2, expressos no endotélio dos vasos retinianos (15). A interação do VEGF com esses receptores é responsável por alterações celulares que culminam em modificações no processo de divisão e migração celular e tais alterações proporcionam o aumento da permeabilidade vascular à passagem de macromoléculas como proteínas, que extravasam para o espaço extravascular, possibilitando a coagulação de fibrinogênio e a deposição de compostos que servem como matriz provisória para o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos (5).

Os antiangiogênicos administrados, na terapia intravítrea de anti-VEGF, possuem a capacidade de interferir na interação entre o VEGF e seus receptores impedindo, assim, a formação de novos vasos sanguíneos na tentativa de reversão do quadro clínico com melhora na acuidade visual quando possível ou no processo de alentecimento da doença e da progressão da redução da acuidade (6).

Os antiangiogênicos mais utilizados, atualmente, na realização da terapia intravítrea são ranibizumabe (Lucentis®), bevacizumabe (Avastin®), e aflibercepte (Eylea®). Segundo a literatura esses medicamentos apresentam resultados semelhantes, na melhora da acuidade visual e na incidência efeitos adversos (6).

Os principais efeitos adversos que podem acometer o paciente durante a realização de terapia intravítrea de antiangiogênicos são hemorragia subconjuntival, descolamento da retina, hemorragia vítrea e inflamação ocular (6)

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo descritivo, coorte e retrospectivo com amostra não probabilística através da revisão de prontuários dos pacientes que foram submetidos à terapia anti-VEGF, no Hospital Humberto Castro Lima, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2019.

### **4.2 Local e período**

Este estudo será realizado no serviço de retina do Hospital Humberto Castro Lima, situado em Salvador-Bahia, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2019.

### **4.3 População estudada**

Pacientes portadores de etiologias oftalmológicas, que cursam com aumento da produção de fatores angiogênicos.

#### **4.3.1 Critérios de inclusão**

Pacientes maiores de 18 anos que realizaram terapia intravítrea com antiangiogênicos no serviço de retina do HHCL, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2019. O HHCL é um centro oftalmológico de referência na região nordeste e atende a pacientes pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e da rede privada.

#### **4.3.2 Critérios de exclusão**

Pacientes com dados insuficientes ou incompletos no prontuário, pacientes que abandonaram o tratamento e pacientes com menos de 18 anos.

### **4.4 Procedimentos para coleta de dados**

Este estudo será realizado a partir da análise de dados contidos nos prontuários dos pacientes que realizaram terapia intravítrea de anti-VEGF, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2019, no Hospital Humberto Castro Lima (HHCL).



A coleta de dados será realizada através de prontuários dos pacientes submetidos à terapia intravítrea de antiangiogênicos do serviço de retina do (HHCL). Contudo, os dados só serão obtidos após a assinatura de dispensa do TCLE das pacientes assistidos com a terapia, pela direção da unidade. Os prontuários serão acessados, em formato físico, pela pesquisadora assistente, que fará a coleta e registro das informações no próprio Hospital Humberto Castro Lima.

O material coletado será armazenado em banco de dados em Excel, salvo em um HD Externo usado apenas para esse objetivo, e ficará sob a responsabilidade exclusiva da pesquisadora assistente. Após o período determinado pela Resolução nº466/12, todos os dados serão excluídos e o dispositivo será formatado.

#### **4. 5 Variáveis a serem analisadas nos prontuários**

**4.5.1 Perfil epidemiológico:** Idade (anos e faixa etária), sexo, procedência, trabalho (profissão/ocupação) e o tempo de espera entre solicitação e liberação da terapia pelo SUS.

**4.5.2 Dados clínicos:** Olho que foi realizado a injeção intravítrea, a patologia (DMRI, RDNP, RD, OVR COM EM, EM de origem desconhecida e MNVSR), comorbidades clínicas (HAS, DM, DM insulina dependente, LES ou nenhum), comorbidades oftalmológicas ( glaucoma, transplante de córnea, catarata, uveíte, olho único, auto míope), acuidade visual antes e depois da terapia (SPL,PL, MM, CD próximo a face, CD a 1M, CD a 2 M, CD a 3 M, CD a 4M, CD a 5M, 20/400, 20/200, 20/150, 20/100, 20/80, 20/70, 20/60, 20/50, 20/40, 20/30, 20/20), cristalino (fácico, pseudofácico, catarata), realização de panfotocoagulação (sim, não, antes e durante), quantidade de ciclos realizados, número de injeções, injeções prévias, antiangiogênico (Bevacizumab, Ranibizumab, Pegaptanib, Aflibercepte), prognóstico (piora da acuidade visual, melhora da acuidade ou acuidade mantida) e efeito adverso da terapia.

#### **4.6 Plano de análise**

As variáveis coletadas dos prontuários serão transferidas para planilhas do Excel. Em seguida, serão analisadas descritivamente por meio de frequências absolutas e relativas ou médias e desvio-padrão. De forma complementar, poderão ser realizadas análises agrupadas em diagnósticos segundo gênero e idade, distribuições dos principais diagnósticos segundo gênero e distribuição dos principais diagnósticos com

comorbidades associadas. Os resultados serão expostos através de gráficos e tabelas.

#### **4.7 Aspectos éticos:**

O projeto foi enviado para apreciação do Comitê de Ética em pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, sendo aprovado em 17 de agosto de 2020 sob o número de parecer: 4.217.096 e CAEE: 32774920.4.0000.5544

### **5. RESULTADOS**

Foram acompanhados os prontuários de 190 pacientes e avaliados 251 olhos submetidos a terapia intravítrea de anti-VEGF, no Hospital Humberto Castro Lima, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2019. Após a análise dos dados da amostra foi observado que a faixa etária mais submetida a terapia intravítrea de anti-VEGF na unidade foi de 65 anos, com idade mínima 34 e máxima de 100. A média de idade foi de 68,06 ( $\pm 10,13$ ). Quanto ao sexo, 102 (53,68%) dos participantes eram do sexo feminino e 88 (46,32%) do sexo masculino.

Diversas patologias retinianas foram documentadas nesse estudo como indicações para a realização de terapia intravítrea, sendo a principal delas a retinopatia diabética não proliferativa, seguida pela retinopatia diabética proliferativa (Tabela 1).

**Tabela 1**  
**Doenças com indicação de terapia**  
**Intravítrea na população estudada por olho avaliado**

Indicações	N	%
RDNP	110	43,82
RDP	48	19,12
OVR com EM	40	15,94
Membrana neovascular suberitiana	18	7,17
DMRI	17	6,77
Idiopático	8	3,19
Pós-FACO	4	1,59
Outros	6	2,39
<b>Total</b>	<b>270</b>	<b>100</b>

Legenda: RDNP, retinopatia diabética não proliferativa; RDP, retinopatia diabética proliferativa; OVR, oclusão venosa da retina; DMRI, degeneração macular relacionada à idade.

Em relação às comorbidades, houve relato de hipertensão arterial, de diabetes melitus e, ainda, das duas comorbidades simultaneamente (Tabela 2).

**Tabela 2**  
**Comorbidades apresentadas pelos pacientes avaliados**

	N	%
Hipertensão arterial sistêmica e diabetes melitus	80	42
Hipertensão arterial sistêmica	47	25
Diabetes melitus	42	22
Nenhuma	19	10
Outras	2	1
<b>Total</b>	<b>190</b>	<b>100</b>

Foi observado que mais da metade dos pacientes avaliados foram tratados previamente com fotocoagulação a laser (FL) ou injeção intravítrea prévia (Tabela 3).

**Tabela 3**  
**Histórico de tratamento dos pacientes avaliados**

Variáveis	N	%
FL prévia	70	37
Antiangiogênicos prévio	39	20
Sem tratamento prévio	81	43
<b>Total</b>	<b>190</b>	<b>100</b>

O fármaco mais utilizado nas aplicações foi o Aflibercepte (Tabela 4)

**Tabela 4**  
**Fármacos utilizados nas aplicações intravítreas, por olho avaliado**

<b>Fármacos</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Bevacizumab (Avastin®)	4	1,6
Ranibizumab (Lucentis®)	8	3,2
Aflibercepte (Eylia)	181	72,4
Não informado	42	16,7
Dois ou mais antiangiogênicos	16	6,4
<b>Total</b>	<b>251</b>	<b>100</b>

Foram computadas 1138 injeções intravítreas, sendo 595 realizadas no olho esquerdo e 543 no olho direito – média de 4,57 injeções por olho (tabela 5).

**Tabela 5**  
**Número de aplicações intravítreas, por olho avaliado**

<b>Injeções por olho avaliado</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Uma	22	6,3
Duas	15	4,3
Três	183	53
Quatro até nove	120	34,5
Acima de nove	7	2
<b>Total</b>	<b>347</b>	<b>100</b>

A acuidade visual dos pacientes foi convertida para LogMAR, tanto na avaliação inicial quanto na avaliação final. Os olhos analisados foram divididos em três grupos de intervalos de acuidade visual pré e pós terapia intravítrea baseados na escala Logmar. O primeiro grupo, intervalo A, foi integrado pelos pacientes com acuidade visual na escala Logmar entre 0 e 0,5. O intervalo B, por pacientes com acuidade entre 0,5 e 1,3. Já intervalo C, foi constituído por pacientes com acuidade visual maior que 1,3, sendo também incluídos conta dedos e vultos (Tabela 6)

**Tabela 6**  
**Acuidade visual dos pacientes avaliados (LogMAR)**

<b>Variável</b>	<b>Avaliação inicial</b>	<b>Avaliação final</b>
Acuidade visual	0,728	0,649
< 0,5	43 (17,1%)	53 (21,1%)
0,5 – 1,3	107 (42,6%)	99 (39,4%)
> 1,3	101(40,2%)	99 (39,4%)

Foi realizado a média da acuidade visual dos olhos correspondentes ao intervalo A e B, sendo a média da acuidade visual desses grupos antes da terapia, na escala logmar, de 0,72 (DP de 0,291), passando para uma média de 0,64 (DP de 0,314) pós terapia antiangiogênica.

## **6. DISCUSSÃO**

A média da idade da população estudada foi de 68,06, com um desvio padrão de 10,13. Esse resultado se assemelha a outro estudo nacional que identificou uma idade média de 66,23 (DP 9,88), em um estudo que avaliou as aplicações intravítreas com antiangiogênicos, em 56 pacientes, no Instituto de Olhos Ciências Médicas (3). A média encontrada está diretamente relacionada à prevalência de comorbidades clínicas no processo de envelhecimento da população, que impactam diretamente na acuidade visual, tais como, a hipertensão arterial sistêmica e o diabetes mellitus, que atingem de forma mais prevalente a população idosa. A prevalência de tais comorbidades mostrou-se maior do que 80% na população tratada neste estudo.

Em relação ao sexo, 54% da amostra era composta pelo sexo feminino. Esse dado é bem variado nos estudos realizados, no trabalho de Barro e colaboradores a distribuição por sexo mostrou-se igualitária, porém segundo Resende et al a maioria era do sexo feminino (3,6).

A etiologia de maior incidência nos olhos tratados neste estudo foi a retinopatia diabética (RD), a qual origina o edema macular diabético. Esse resultado se assemelha a outros trabalhos nacionais. Resende et al encontrou uma incidência de 66,6% de RD na população estudada, enquanto no estudo de Barros houve uma

prevalência de 61,7% desta etiologia (3,6). Esta elevada incidência de RD correlaciona-se com o aumento da ocorrência e da prevalência de diabetes na população. A elevada prevalência de diabetes destaca a importância da conscientização da população sobre hábitos de vida que contribuem para a instalação e progressão da doença, bem como da importância de acompanhamento regular pelo oftalmologista, quando na vigência do diagnóstico de diabetes melitus (16).

Foram realizados ao todo 393 ciclos, totalizando um número de 1191 injeções, sendo 4,57 a média de injeções por olho submetido à terapia intravítrea. A média de aplicações encontradas na prática clínica é bem inferior do que a média aplicada em estudos clínicos controlados (17). O antiangiogênico mais utilizado nas aplicações foi o Aflibercepte (Eylia), mas o Ranibizumab e o Bevacizumab também foram utilizados nas aplicações intravítreas. O aflibercept se liga a todas isoformas de VEGF, com maior afinidade que o ranibizumab e bevacizumab e dessa forma esse aumento de atividade de ligação diminui a necessidade de frequência das injeções, precisando de menos injeções para resultados similares e além disso nos estudos realizados mostrou-se mais eficaz na melhoria da visão, principalmente nos pacientes com piores acuidades visuais inicial (16).

Mais da metade dos pacientes (57%) que realizaram a terapia já tinham sido submetidos a tratamento prévio como a fotocoagulação a laser e a ciclos de injeções intravítreas. No HHCL, os pacientes foram avaliados inicialmente com relação a acuidade visual inicial e posteriormente submetidos à aplicações intravítreas de antiangiogênico, sendo realizada uma injeção por mês, por um período de três meses. Após cada ciclo os pacientes eram reavaliados com relação a melhora ou estabilização da acuidade e com base nos resultados obtidos era considerado se o paciente teria ou não indicações para continuar ou parar o tratamento. Havendo a necessidade de novas injeções outro ciclo de mais três injeções, uma por mês, era iniciado e após o ciclo o paciente era reavaliado. Observou-se que muitos pacientes apresentaram dificuldade em dar seguimento ao tratamento, havendo atraso no prosseguimento ou apenas a realização das aplicações iniciais de antiangiogênico sem seguimento na terapia. Tal situação está relacionada com as limitações presentes no Sistema Único de Saúde (SUS) em que muitos pacientes tiveram dificuldades em realizar os exames complementares necessários para o seguimento, principalmente,

a realização de OCTS, além disso, tem-se a dificuldade para marcar consultas subsequentes e a liberação do SUS para novas aplicações.

Cerca de 48,61% dos pacientes apresentaram melhora ou estabilização da acuidade visual após tratamento com drogas antiangiogênicas. Esse resultado mostra-se variado nos estudos. No trabalho de Finger e colaboradores, assim como no trabalho de Barros a maioria dos pacientes apresentaram melhora da acuidade. Já no estudo de Resente os resultados se assemelham aos encontrados em nosso estudo (3,6,17). O resultado obtido relaciona-se com as limitações presentes na prática clínica como a demora no tempo de espera na fila do SUS para a realização da injeção, sendo este contabilizado entre a data de solicitação e a de realização do procedimento variando entre um mês a até mais de um ano. Esse tempo de espera faz com que na maioria das vezes os pacientes já cheguem com danos visuais importantes e perda visual significativa.

As afecções retinianas constituem patologias cujo tempo de ação é crucial para um melhor resultado no ganho da acuidade e a imensa demanda do Sistema Único de Saúde, com a elevada fila de espera é fator determinante para melhor eficácia da terapia com melhor resposta ao tratamento.

Este estudo apresentou como limitações a existência de prontuários incompletos e a ausência de seguimento de alguns pacientes ao longo dos estudos. Certos prontuários mostravam-se incompletos, faltando informações como dados da acuidade visual pré e pós terapia, qual a indicação para terapia e o tipo de antiangiogênico utilizado no tratamento. Dados estes importantes para avaliação do perfil dos pacientes assistidos. Outra limitação de grande importância relatada foi a perda de seguimento de alguns pacientes, os quais só participaram das injeções iniciais sem completar o ciclo de terapia com antiangiogênico, a perda destes levou a redução da amostra avaliada neste estudo.

## **7. CONCLUSÃO**

Conclui-se que a retinopatia diabética foi a etiologia mais prevalente para a indicação de terapia intravítrea de antiangiogênico, destacando-se a forma não proliferativa da doença, seguida de OVR com EM. Esse resultado revela tanto a elevada incidência de RD na população, quanto a necessidade de uma melhor assistência oftalmológica ao paciente portador de diabetes. Além disso, pode-se inferir que este estudo apesar de apresentar resultados de acuidade visual pós terapia inferiores aos estudos controlados, é importante para a análise da demanda pela terapia intravítrea e para o desenvolvimento de uma melhor assistência prestada aos pacientes submetidos à aplicação de antiangiogênicos.



## REFERÊNCIAS

1. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432–44.
2. Filho CA de AG, Penha FM, Garcia CA de A. Tratamento da DMRI exsudativa: Revisão das drogas antiangiogênicas. *Rev Bras Oftalmol*. 2012;71(1):63–9.
3. Resende LS, Pinto ICT, Magalhães LL, Back MIPSDST, Mares V de SL, Araújo RF de A, et al. Perfil de pacientes em terapia intravítrea com antiangiogênicos no instituto de olhos ciências médicas. *Rev Médica Minas Gerais*. 2018;28:10–6.
4. Lucena D, Yamane R. Antiangiogênicos no glaucoma. *Rev Bras Oftalmol*. 2008;67(6):313–20.
5. Valiatti FB, Crispim D, Benfica C, Valiatti BB, Kramer CK, Canani LH. Papel do fator de crescimento vascular endotelial na angiogênese e na retinopatia diabética. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(2):106–13.
6. Matos AG, Cavalcante RG, Souza T de FFM de FCFA de. Perfil epidemiológico das aplicações intravítreas de Ranibizumab. *Rev Bras Oftamologia*. 2018;77(3):124–7.
7. Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2(April).
8. Article R. Evaluation and Care of Patients with Diabetic Retinopathy. 2020;1629–37.
9. Da Silva Corrêa ZM, Ralph E. Aspectos patológicos da retinopatia diabética. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68(3):410–4.
10. de Queiroz JM, de Queiroz Junior JM, de Queiroz FJC. Degeneração macular relacionada à idade: Considerações histopatológicas. *Rev Bras Oftalmol*. 2010;69(6):400–6.
11. Chang TS, Bressler NM, Fine JT, Dolan CM, Ward J, Klesert TR. Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(11):1460–9.
12. Thach AB, Yau L, Hoang C, Tuomi L. Time to clinically significant visual acuity gains after ranibizumab treatment for retinal vein occlusion: BRAVO and CRUISE trials. *Ophthalmology* [Internet]. 2014;121(5):1059–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.11.022>
13. Ip M, Hendrick A. Retinal vein occlusion review. *Asia-Pacific J Ophthalmol*. 2018;7(1):40–5.
14. Varma R, Bressler NM, Suñer I, Lee P, Dolan CM, Ward J, et al. Improved vision-related function after ranibizumab for macular edema after retinal vein occlusion: Results from the BRAVO and CRUISE trials. *Ophthalmology* [Internet]. 2012;119(10):2108–18. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.optha.2012.05.017>

15. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol.* 1995;146(5):1029–39.