



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**MATHEUS SENNA PEREIRA OGATA**

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANTIANGIOGÊNICOS NO  
TRATAMENTO DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE.  
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE.**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina, Universidade Estadual Paulista  
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de  
Botucatu, para obtenção do título de  
Mestre em Medicina.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Eliane Chaves Jorge

**Botucatu  
2018**

**MATHEUS SENNA PEREIRA OGATA**

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANTIANGIOGÊNICOS NO  
TRATAMENTO DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE.  
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE.**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina, Universidade Estadual Paulista  
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de  
Botucatu, para obtenção do título de  
Mestre em Medicina.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Eliane Chaves Jorge

Botucatu  
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: LUCIANA PIZZANI-CRB 8/6772

Ogata, Matheus Senna Pereira.

Eficácia e segurança dos antiangiogênicos no tratamento da retinopatia da prematuridade : revisão sistemática e metanálise / Matheus Senna Pereira Ogata. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Eliane Chaves Jorge

Capes: 40101177

1. Retinopatia da prematuridade - Tratamento. 2. Metanálise. 3. Lasers.

Palavras-chave: Antiangiogênico; Metanálise; Prematuridade; Retinopatia; Tratamento.

MATHEUS SENNA PEREIRA OGATA

EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANTIANGIOGÊNICOS NO  
TRATAMENTO DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE.  
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Eliane Chaves Jorge

Comissão examinadora:

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. ANDREA MARA SIMOES TORIGOE  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP

---

Prof<sup>a</sup>. Adjunta SILKE ANNA THERESA WEBER  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. ELIANE CHAVES JORGE  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP

Botucatu, 25 de julho de 2018.

*Dedico esse trabalho...*

*... aos meus pais, **Mario Mitsuo Ogata e Lucia Helena Senna Pereira Ogata**, pessoas que admiro profundamente, pelo exemplo de amor à família, sabedoria, ética, dedicação, por me encorajarem a seguir meus sonhos e pelas oportunidades que me fizeram crescer pessoal e profissionalmente, sem eles nada seria possível.*

*... ao meu irmão, **Arthur Senna Pereira Ogata**, que sempre esteve ao meu lado, crescemos juntos e aprendemos a dividir a vida um com o outro com base no amor, respeito, alegria e paciência.*

*... às minhas avós, **Vanda Senna (Vó Vanda) e Mitsue Yamada Ogata – in memoriam (Vó Maria)**, pelo exemplo de vida e amor incondicional.*

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora Professora Dr<sup>a</sup>. Eliane Chaves Jorge, pela paciência, atenção, dedicação neste trabalho e disponibilidade em atender todas as dúvidas que surgiram tornando-o possível. Muito obrigada.

Aos docentes e ex-docentes da Disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Dr. Antônio Carlos Lottelli Rodrigues, Dr<sup>a</sup>. Amélia Kamegasawa, Dr. Edson Nacib Jorge, Dra Eliane Chaves Jorge, Dr<sup>a</sup>. Maria Rosa Bet de Moraes e Silva e Dr<sup>a</sup>. Silvana Artioli Schellini pelo ensino da oftalmologia.

Aos médicos contratados da Disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Dr. Álvaro Isao Shiguematsu, Dr. Higor Alexandre Pavoni Gomes, Dra. Kellen Cristiane do Vale Lúcio, Dra. Marjorie Fornazier do Nascimento, Dr. Mitsuo Hashimoto, Dra. Roberta Lilian Fernandes de Sousa Meneghim, Dr Luiz Vieira e Sá II pelas orientações, ajuda e paciência no ensino da oftalmologia.

Aos meus colegas residentes e ex residentes da Disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, pela amizade, por tornarem os dias mais leves e pelo companheirismo nessa jornada.

À minha ex colega de residência, Joyce Godoy Farat, pela ajuda sempre que preciso.

Aos funcionários e ex-funcionário do Ambulatório de Oftalmologia e do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço pelo apoio e ajuda.

Muito Obrigado a Todos!

*“O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada. Caminhando e semeando, no fim terás o que colher”*

*Cora Coralina*

## RESUMO

Ogata MSP. Eficácia e segurança dos antiangiogênicos no tratamento da retinopatia da prematuridade. Revisão sistemática e metanálise. [dissertação]. Botucatu, SP: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2018.

**Introdução:** O tratamento padrão da retinopatia da prematuridade (ROP) é a ablação da retina avascular com laser ou crioterapia. No entanto, esta terapia pode deixar sequelas estruturais e visuais permanentes e não ser efetiva em casos de ROP posterior e agressiva. O fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) está envolvido na patogênese da ROP e a terapia antiangiogênica é opção nos casos de falha do tratamento padrão. Os potenciais efeitos adversos com o uso de antiangiogênicos em neonatos prematuros e a falta de evidências concretas sobre a eficácia destas drogas justifica uma revisão sistemática da literatura. **Objetivo:** Avaliar a eficácia e a segurança da terapia antiangiogênica, quando comparada com fotocoagulação a laser, crioterapia ou terapia combinada, no tratamento da ROP. **Método:** Uma revisão sistemática da literatura foi realizada, utilizando a metodologia da colaboração Cochrane e plataformas eletrônicas de busca para identificar estudos utilizando drogas antiangiogênicas no tratamento da ROP. A qualidade da evidência foi avaliada pelo sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). **Resultados:** Doze estudos foram incluídos nesta revisão (seis ensaios clínicos randomizados e seis estudos observacionais não randomizados), incluindo 677 recém-nascidos pré-termo (1288 olhos). Pelas metanálises, houve diferença estatística beneficiando a terapia anti-VEGF na ocorrência de progressão para descolamento de retina (RR 0.14 [IC 95% 0.05, 0.38]  $p=0.0001$ ,  $I^2 = 0\%$ ) e ocorrência de miopia (Diferença de média ponderada 0.25 [IC 95% 0.14, 0.37]  $p<0.0001$ ,  $I^2 = 76\%$ ). No desfecho recorrência de ROP houve diferença estatística beneficiando o laser (RR 1.88 [IC 95% 1.34, 2.63]  $p=0.0003$ ,  $I^2 = 82\%$ ). Não houve porém, diferença entre a terapia anti-VEGF e o laser quanto à ocorrência de complicações oculares (RR 0.84 [IC 95% 0.34, 2.08]  $p=0.71$ ,  $I^2 = 0\%$ ). Na análise de sub grupo, na comparação entre as zonas de acometimento da ROP, o anti-VEGF apresentou menor risco de recorrência exigindo retratamento que o laser, em prematuros com ROP em zona I (RR 0.23 [IC 95% 0.11, 0.49]  $p=0.0001$ ,  $I^2 = 61\%$ ). A qualidade da evidência pelo GRADE variou de muito baixa a baixa. **Conclusões:** Há evidências de que a terapia anti-VEGF, usada como monoterapia, quando comparada ao laser, reduz o risco de progressão para descolamento de retina, a ocorrência de miopia e o risco de recorrência de ROP em



prematuros com doença na zona I. No entanto, ainda faltam evidências de qualidade que permitam atestar a segurança da terapia, especialmente quanto aos potenciais efeitos sistêmicos em prematuros. **Palavras-chave:** Retinopatia da Prematuridade, antiangiogênicos, metanálise.

## Abstract

Ogata MSP. Efficacy and safety of anti-VEGF drugs in the treatment of retinopathy of prematurity. Systematic review and meta-analysis. [dissertation]. Botucatu, SP: Botucatu Medical School, State University of São Paulo 2018.

**Background:** The standard treatment of retinopathy of prematurity (ROP) is the ablation of the avascular retina with laser or cryotherapy. However, this therapy may leave permanent structural and visual sequelae and may not be effective in cases of posterior and aggressive ROP. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is involved in the pathogenesis of ROP, and antiangiogenic therapy is an option in cases of failure of standard treatment. The potential adverse effects of the use of antiangiogenic drugs in preterm neonates and the lack of concrete evidence on the efficacy of these drugs justify a systematic review of the literature.

**Objective:** To evaluate the efficacy and safety of antiangiogenic therapy, when compared with laser photocoagulation, cryotherapy or combination therapy, in the treatment of ROP.

**Method:** A systematic review of the literature was conducted using the Cochrane collaboration methodology and electronic search platforms to identify studies using antiangiogenic drugs in the treatment of ROP. The quality of the evidence was evaluated by the GRADE system (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation).

**Results:** Twelve studies were included in this review (six randomized controlled trials - RCTs and six non-randomized observational studies), including 677 preterm infants. Through the meta-analyses, there was a statistical difference benefiting anti-VEGF therapy in the occurrence of progression to retinal detachment (RR 0.14 [95% CI 0.05, 0.38]  $p = 0.0001$ ,  $I^2 = 0\%$ ) and myopia occurrence (Weighted mean difference 0.25 [95% CI 0.14, 0.37]  $p < 0.0001$ ,  $I^2 = 76\%$ ). At the end of ROP recurrence, there was a statistical difference benefiting the laser (RR 1.88 [95% CI 1.34, 2.63],  $p = 0.0003$ ,  $I^2 = 82\%$ ). There was, however, no difference between the anti-VEGF therapy and the laser in the occurrence of ocular complications (RR 0.84 [95% CI 0.34, 2.08]  $p = 0.71$ ,  $I^2 = 0\%$ ). In the subgroup analysis, in the comparison between the ROP involvement zones, the anti-VEGF presented a lower risk of recurrence requiring retreatment than the laser in premature infants with zone I ROP (RR 0.23 [95% CI 0.11, 0.49]  $p = 0.0001$ ,  $I^2 = 61\%$ ). The quality of the GRADE evidence varied from very low to low. **Conclusions:** There is evidence that anti-VEGF therapy, used as monotherapy, when compared to laser, reduces the risk of progression to retinal detachment, the occurrence of myopia, and the risk of recurrence of ROP in preterm infants with the disease in zone I. However, there is still a lack of quality evidence to attest to the safety of

therapy, especially regarding potential systemic effects in preterm infants. **Keywords:**  
Retinopathy of prematurity, antiangiogenic, meta-analysis.

## LISTA DE FIGURAS

Figuras		Páginas
1	Fibroplasia Retrolental	37
2	Representação da retina dividida em três zonas e meridianos.	41
3	Estágios 1 a 5 da Retinopatia da Prematuridade.	42
4	Doença Pré-plus, Plus e APROP.	42
5	A: Ilustração da técnica de ablação retiniana da retina avascular. B: ablação periférica por crioterapia. C: ablação periférica por fotocoagulação a laser.	45
6	Representação das moléculas do bevacizumabe e ranibizumabe.	48
7	Fluxograma da revisão sistemática.	65
8	Resumo do risco de viés de acordo com o julgamento dos autores para cada domínio referente aos estudos incluídos.	75
9	Ilustração do risco de viés apresentado em porcentagens entre todos os estudos incluídos.	76
10	Metanálise: comparação anti-VEGF versus laser. Desfecho: Progressão para descolamento de retina (Estágio >4) ou alteração estrutural grave.	81
11	Metanálise: comparação anti-VEGF versus laser. Desfecho: Recorrência da ROP.	82
12	Metanálise: comparação anti-VEGF versus laser. Análise de sub-grupo entre ROP zona I versus zona II. Desfecho: Recorrência da ROP.	83
13	Metanálise: comparação anti-VEGF versus laser. Análise de sub-grupo entre ROP zona I versus zona II. Desfecho: Recorrência da ROP.	84
14	Metanálise: comparação anti-VEGF versus laser. Desfecho: Avaliação dos danos anatômicos e funcionais - Erro refracional (miopia).	85

## LISTA DE QUADROS

Quadros		Páginas
1	Domínios da ferramenta de avaliação de Viés de estudos não randomizados (ROBIN-I).	58
2	Critérios para classificação do risco de viés (ROBIN-I).	59
3	Classificação inicial da confiança nas evidências (GRADE).	60
4	Sumário dos resultados do GRADE (ECRs).	86
5	Sumário dos resultados do GRADE (Estudos Observacionais).	87

## LISTA DE TABELAS

Tabelas		Páginas
1	Ensaio Clínicos Randomizados (Karkhaneh 2016 e Mintz-Hittner 2011).	66
2	<b>Tabela 2.</b> Ensaio Clínicos Randomizados (Lepore 2014 e O'Keeffe 2016).	67
3	Ensaio Clínicos Randomizados (Zhang 2017 e Moran 2014).	68
4	Estudos Observacionais (Harder 2013 e Isaac 2015).	68
5	Estudos Observacionais (Hwang 2015 e Gunay 2016).	69
6	Estudos Observacionais (Mueller 2016 e Walz 2016).	70
7	Características dos RNPT nos 12 estudos incluídos.	71
8	Características clínicas da ROP, tempo de seguimento, tempo de recidiva da ROP e efeitos adversos das terapias nos estudos incluídos.	72
9	Análise do risco de viés do ECR - Mintz-Hittner (BEAT-ROP) 2011.	76
10	Análise do risco de viés do ECR - Karkhaneh 2016.	77
11	Análise do risco de viés do ECR - Lepore 2014.	77
12	Análise do risco de viés do ECR - O'Keeffe 2016.	78
13	Análise do risco de viés do ECR - Moran 2014.	78
14	Análise do risco de viés do ECR - Zhang 2017.	79
15	Análise do risco de viés dos estudos observacionais incluídos na revisão.	80

## LISTA DE ABREVIATURAS

APROP	<i>Agressive posterior ROP</i>
BEAT-ROP	<i>The Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity.</i>
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
CRYO-ROP	<i>Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity</i>
DR	Descolamento de retina
ECJ	Eliane Chaves Jorge
ECRs	Ensaio clínicos randomizados
ENRs	Estudos não randomizados
ETROP	<i>Early Treatment for Retinopathy of Prematurity</i>
EUA	Estados Unidos da América
FGF	<i>Fibroblast Growth Factor</i>
g	gramas
I <sup>2</sup>	Heterogeneidade
IC	Intervalo de Confiança
IG	Idade gestacional
IGF-I	insulin-like growth factor I
IV	intra-vítrea
GRADE	Grading of recommendations assessment, development and evaluation
MPO	Matheus Pereira Ogata
MI	mililitro
OMS	Organização Mundial da Saúde
PN	Peso ao nascimento
PIGF	<i>placental growth fator</i>
REVMAN	<i>Review Manager Software</i>
ROP	Retinopatia da prematuridade
RN	recém-nascido
RNPT	recém-nascido pré-termo
RR	risco relativo
VEGF	<i>Vascular endotelial growth fator</i>

## SUMÁRIO

	Páginas	
<b>1</b>	<b>Introdução</b>	36
1.1.	Prematuridade	
1.2.	Retinopatia da Prematuridade	
1.2.1	Histórico e Epidemiologia	
1.2.2	Patogênese e Fatores de risco	
1.2.3	Classificação e Estadiamento	
1.2.4.	<i>Screening</i> , Diagnóstico e Indicação de Tratamento	
1.2.5.	Tratamento	
1.2.6	Terapia Antiangiogênica	
1.3	Justificativa	
<b>2</b>	<b>Objetivo</b>	51
<b>3</b>	<b>Material e Métodos</b>	53
3.1	Tipo de Estudo	
3.2.	Local do Estudo	
3.3	Análise Ética	
3.4	Critérios de Inclusão	
3.4.1	Tipo de Estudos	
3.4.2	Tipo de Participantes	
3.4.3	Tipo de Intervenções	
3.5.	Tipos de medidas de resultados	
3.5.1	Desfechos Primários	
3.5.2	Desfechos Secundários	
3.6	Métodos de busca para identificação de estudos	
3.6.1	Pesquisas em bases eletrônicas de dados	
3.7	Coleta de dados e análise	
3.7.1	Seleção dos Estudos	
3.8	Extração de dados	
3.9	Avaliação risco de viés de estudos incluídos	
3.9.1	Ensaio clínicos randomizados	
3.9.2	Estudos não randomizados e Observacionais	
3.10	Análise da qualidade das evidências	
3.11	Medidas do efeito do tratamento	
3.11.1	Desfechos dicotômicos	



3.11.2	Desfechos contínuos	
3.11.3	Heterogeneidade	
3.11.4	Análise de subgrupo	
3.11.5	Análise de sensibilidade	
3.11.6	Metanálise	
<b>4</b>	<b>Resultados</b>	<b>64</b>
4.1	Descrição dos estudos incluídos	
4.1.1	Seleção dos estudos	
4.1.2	Estudos incluídos	
4.1.3	Estudos Excluídos	
4.1.4	Desenho dos estudos	
4.1.5	Efeitos Adversos	
4.1.6	Qualidade metodológica	
4.1.6.1	Risco de Viés nos estudos incluídos	
4.1.7	Efeito das Intervenções	
4.1.8	Análise da qualidade das evidências	
<b>5</b>	<b>Discussão</b>	<b>88</b>
<b>6</b>	<b>Conclusões</b>	<b>97</b>
6.1	Conclusão Geral	
6.2	Implicações para a prática clínica	
6.3	Implicações para a pesquisa	
<b>7</b>	<b>Referências bibliográficas</b>	<b>100</b>
<b>8</b>	<b>Apêndice</b>	<b>113</b>

# 1. INTRODUÇÃO

---

## 1. Introdução

### 1.1. Prematuridade

Nas últimas décadas, com o desenvolvimento da neonatologia, houve um aumento significativo da sobrevivência de neonatos prematuros, com peso ao nascimento (PN) e idade gestacional (IG) cada vez menores. Mais de um em cada 10 recém-nascidos (RN) no ano de 2010 em todo o mundo, eram prematuros, resultando em cerca de 14,9 milhões de nascimentos<sup>1</sup>.

Em 1948 a primeira Assembleia Mundial da Saúde propôs a definição internacional de RN prematuro ou imaturo como sendo todo neonato com  $PN \leq 2500$  g e / ou  $IG < 38$  semanas completas<sup>2</sup>. Depois de cinco décadas, a Organização Mundial da Saúde define como prematuro todo nascimento que ocorre com IG inferior a 37 semanas, sendo: Pré-termo extremo ( $< 28$  semanas completas); pré-termo moderado (entre 28 e 34 semanas); e pré-termo tardio (entre 34 semanas e 36 semanas e seis dias)<sup>3,4</sup>. Quanto ao PN os recém-nascidos prematuros podem ser classificados como de muito baixo peso ( $< 1500$ g) e extremo baixo peso ( $< 1000$ g)<sup>5</sup>. As implicações da prematuridade vão além do período neonatal. Os recém-nascidos são frágeis, demandam cuidados especiais e tem maior risco de apresentar morbidades como paralisia cerebral, doença pulmonar crônica, déficit cognitivo e motor, deficiência auditiva e perda visual permanente<sup>6</sup>. As sequelas e a incapacidade funcional gerada pelo nascimento prematuro durante a vida da criança tem um alto custo familiar, social e para a saúde pública<sup>7</sup>.

A visão é um dos mais importantes sentidos no desenvolvimento físico e cognitivo normal da criança. Os recém-nascidos pré-termo (RNPT) podem apresentar alterações oftalmológicas secundárias à imaturidade dos tecidos oculares e do sistema nervoso central como erros refrativos, estrabismo e a retinopatia da prematuridade (ROP), que é a mais importante delas<sup>8,9</sup>.

## 1.2. Retinopatia da Prematuridade

### 1.2.1. Histórico e Epidemiologia

A retinopatia da prematuridade é uma doença vaso proliferativa da retina imatura, de etiologia multifatorial e uma das principais causas de cegueira infantil no mundo, sobretudo em países em desenvolvimento. A detecção e o tratamento precoces são cruciais na prevenção de estádios mais avançados e irreversíveis da doença<sup>10</sup>.

Descrita inicialmente por Terry em 1942 em dois neonatos prematuros, com o nome de fibroplasia retrolental, devido à proliferação do sistema hialoideo embrionário atrás do cristalino, a ROP rapidamente se tornou a maior causa de cegueira infantil em países desenvolvidos (Figura 1). Apenas dois anos depois do primeiro relato, Terry publicou uma série de 117 casos de cegueira pela fibroplasia<sup>11</sup>. O termo retinopatia da prematuridade foi introduzido por Health em 1951 por ser mais adequado ao estado de imaturidade da criança pré-termo<sup>132</sup>.



**Figura 1.** Fibroplasia Retrolental. Fonte:

<http://www.djo.org.in/articles/25/2/current-perspectives-in-the.html>.

Após 1950, houve crescente evolução nas técnicas de cuidados neonatais, com maior sobrevivência de recém-nascidos prematuros e consequente aumento na incidência de ROP. Os primeiros autores a associarem o uso da oxigenoterapia com o desenvolvimento da retinopatia, foram Campbell em 1951 e Crosse & Evans em 1952<sup>14,15</sup>. Esta descoberta produziu efeito imediato na comunidade científica da época, gerando

restrição ao uso do oxigênio pós-natal e o desenvolvimento de técnicas de monitorização sanguíneo-arterial dos níveis de oxigenação, prática estabelecida e adotada internacionalmente desde 1960<sup>16</sup>. O melhor controle e manutenção de níveis fisiológicos do oxigênio levaram à diminuição na incidência da ROP e à falsa impressão de que a doença estivesse controlada<sup>17</sup>.

O controle rígido do oxigênio, porém, aumentou a mortalidade e morbidade dos RN pré-termos, manifestada principalmente por sequelas neurológicas irreversíveis. O período entre a identificação da ROP e o início dos anos 60 ficou conhecido como a “primeira epidemia” da doença<sup>18</sup>.

A “segunda epidemia” da ROP ocorreu entre 1960 e 1970, com a adequação de níveis seguros de oxigenação nas unidades de terapia intensiva neonatal e a introdução do método de pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP) na respiração assistida. Estas medidas visavam diminuir a mortalidade dos RNPT e o controle da incidência de ROP, mas ao invés disso, provocaram aumento do número de casos novos da doença<sup>19</sup>.

Atualmente, vivemos a “terceira epidemia” da ROP em função do grande desenvolvimento da neonatologia e do aumento exponencial da taxa de sobrevivência de prematuros extremos, o que aumenta o risco de desenvolvimento de ROP em sua forma mais grave e agressiva e a mantém como maior causa de cegueira infantil no mundo.<sup>19,20</sup>

A ROP ocorre no mundo todo, com menor prevalência em países com taxas muito altas de mortalidade infantil, nos quais os RN pré-termos não sobrevivem, como em alguns países da África. A incidência de cegueira por ROP varia conforme o país, em função do nível socioeconômico e do acesso e qualidade dos cuidados neonatais<sup>22</sup>. Dados de 2010, revelam que 184.700 de 14,9 milhões de neonatos prematuros desenvolveram ROP, sendo que 20.000 deles tornaram-se cegos ou deficientes visuais<sup>23</sup>. No mesmo ano, em países de alta renda, cerca de 6.300 de 32.700 RNPT com ROP necessitaram de

tratamento e 1.700 deles ficaram cegos ou deficientes visuais<sup>24</sup>.

No Brasil, estudos demonstram que a prevalência de ROP varia conforme a região do país. As estimativas mostram que 13.500 prematuros com peso inferior a 1.500g requerem exames oftalmológicos de triagem para ROP todos os anos e que 1000 necessitam de tratamento com laser<sup>25</sup>.

Em 1997, na cidade de São Paulo, estudo de Graziano et al. detectou 29,9% de ROP em RNPT com PN < 1500g. No interior do estado de São Paulo, Lúcio et al. encontraram incidência menor de ROP (17,6%), estudando prematuros com PN ≤ 1500g e IG ≤ 32 semanas. No Rio de Janeiro, Portes et al. relataram incidência de 27,81%. Já Fortes Filho et al. em Porto Alegre, encontraram prevalência de 28,5% em RNPT com PN >1000g e de 48,6% em neonatos com PN < que 1000 g<sup>27-29</sup>.

### 1.2.2. Patogênese e Fatores de risco

O fato de que a ROP se manifestava após o nascimento e não era hereditária ou congênita foi demonstrado nas primeiras descrições de caso na literatura, quando Terry constatou que RNPT que tinham retina normal ao nascimento, desenvolviam fibroplasia retrolental em poucos meses<sup>30</sup>. William e Ella Owens alguns anos depois destas primeiras descrições, seguiram mais de 200 RNPT desde o nascimento até os seis meses de idade e verificaram que as alterações vasculares na retina progrediam para fibroplasia cerca de dois meses após o nascimento<sup>31,32</sup>.

O processo de vasculogênese retiniana começa no disco óptico na 16<sup>a</sup> semana de gestação, atingindo a periferia nasal ao redor da 32<sup>a</sup> semana, e a ora serrata temporal entre a 40<sup>a</sup> e a 42<sup>a</sup> semana, ou logo após o nascimento. A ROP surge quando há uma interrupção no curso fisiológico de formação dos vasos sanguíneos causada pelo nascimento prematuro<sup>33</sup>. O aparecimento da doença está relacionado com o fator de

crescimento do endotélio vascular, (*vascular endothelial growth factor* - VEGF), regulado pelo oxigênio, e com fatores não regulados pelo oxigênio como o fator de crescimento *insulin-like I* (*insulin-like growth factor I* – IGF-I)<sup>34</sup>. O VEGF é essencial para o desenvolvimento dos vasos sanguíneos da retina e sua produção é estimulada pela hipóxia intrauterina. O *insulin-like growth factor I* (IGF-I), quando em baixo nível sérico, inibe a vascularização normal e quando em excesso, estimula neovascularização<sup>34</sup>.

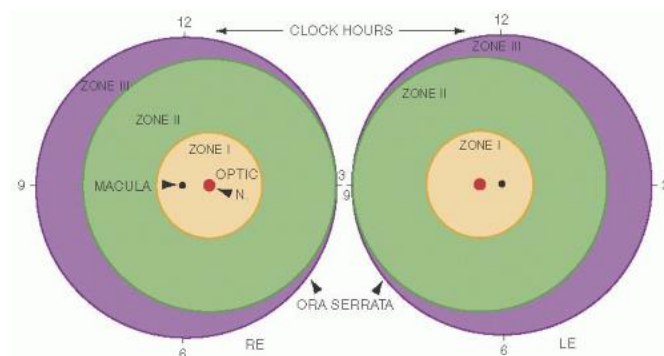
A ROP se desenvolve em duas fases que podem se sobrepor, a vasculogênese (fase I) e a angiogênese (fase II). A fase 1 começa quando do nascimento prematuro e se estende até ao redor da 30<sup>a</sup> a 32<sup>a</sup> semanas de idade pós-conceptual (IPC). O uso de oxigênio suplementar necessário à sobrevivência do neonato prematuro leva a hiperóxia, que associada à perda da interação materno fetal causa queda abrupta nos níveis de VEGF e IGF-I desencadeando vasoconstrição, obliteração vascular, isquemia periférica e interrupção definitiva da formação vascular retiniana. A fase 2 ou vaso proliferativa, ocorre entre a 32<sup>a</sup> e a 34<sup>a</sup> semanas de IPC, e se caracteriza pelo aumento do VEGF, formação de neovasos e aparecimento de complicações graves como o descolamento da retina<sup>34,35</sup>.

A ROP atualmente é considerada uma doença multifatorial, sendo a baixa idade gestacional e baixo peso ao nascimento para a idade gestacional, além do uso de oxigenoterapia prolongada, os principais fatores de risco<sup>38-40</sup>. A IG e o PN estão relacionados à extensão da imaturidade neural e vascular da retina ao nascimento; portanto quanto menores, mais profunda é a vulnerabilidade do RNPT ao desenvolvimento de morbidades como a ROP<sup>41,42</sup>. Além destes, o retardo no crescimento ou no ganho de peso pós-natal, especialmente nas primeiras semanas de vida tem sido considerado um importante fator preditor de ROP<sup>43</sup>. Outros fatores relacionados a ROP são, sepse, uso de indometacina, hemorragia intraventricular, apneia, gestação múltipla, transfusões sanguíneas e infecções<sup>44</sup>.

### 1.2.3. Classificação e estadiamento

Em 1984, a primeira classificação internacional para a ROP foi proposta pelo *The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity*, focando a localização e a extensão da doença. Um mapa da retina foi esquematizado, descrevendo a extensão da doença em meridianos (horas do relógio) envolvidos (Figura 2), e dividindo o fundo de olho em três zonas concêntricas, centradas na papila óptica e progredindo para a periferia, sendo<sup>45</sup>:

- Zona I: polo posterior: definida pelo dobro da distância disco óptico – macula;
- Zona II: zona equatorial - a partir do limite da zona I até o equador;
- Zona III: zona periférica temporal - além do equador.



**Figura 2.** Representação da retina dividida em três zonas e meridianos. Fonte: The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity: an international classification of retinopathy of prematurity<sup>45</sup>.

De acordo com o estágio evolutivo, a ROP foi caracterizada em quatro estágios evolutivos associados ou não com a doença plus (importante dilatação e tortuosidade dos

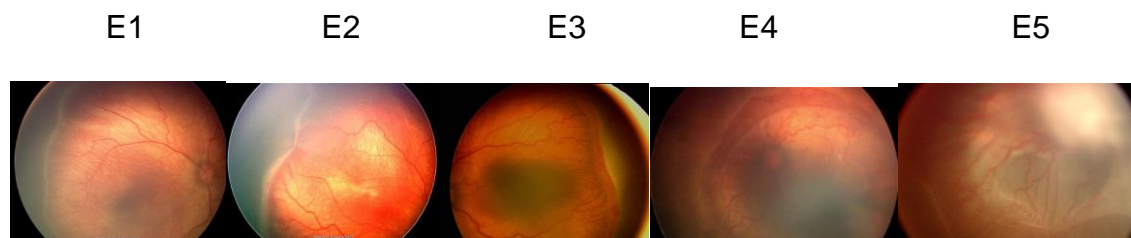


vasos retinianos). São eles:

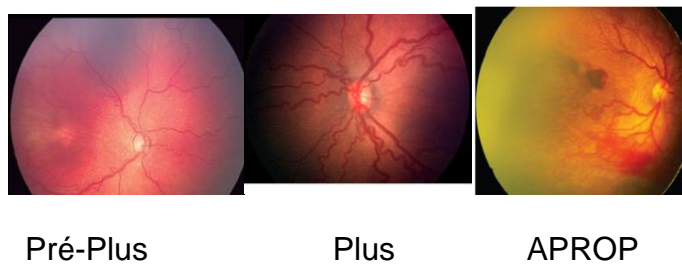
- Estágio 1- linha demarcatória separando a retina vascularizada da avascular;
- Estágio 2- crista elevada no limite da zona avascular;
- Estágio 3- proliferação fibrovascular sobre a crista;
- Estágio 4- descolamento da retina (DR) tracional parcial.

Em 1987, a classificação foi reformulada dividindo o estágio 4 em: A (DR poupando a mácula) e B (DR acometendo a macula); e adicionando o estágio 5 (DR total da retina com formação de tecido fibroso ou retrolental)<sup>46</sup>. Em 2005 nova classificação introduziu a doença agressiva posterior (*agressive posterior ROP – APROP*), forma severa e de rápida progressão para DR. Definiu-se também nesta época o conceito de doença pré-plus (dilatação parcial dos vasos retinianos)<sup>47</sup>.

As Figuras 3 e 4 mostram os cinco estágios da ROP, a doença pré-plus, plus e APROP.



**Figura 3.** Estágios 1 a 5 da Retinopatia da Prematuridade. Fonte: *Retinopathy of Prematurity*. /www2.health.vic.gov.au<sup>48</sup>.



Pré-Plus

Plus

APROP

**Figura 4.** Doença Pré-plus, Plus e APROP. Fonte: *Retinopathy of Prematurity*. /www2.health.vic.gov.au<sup>48</sup>.

#### 1.2.4. *Screening*, Diagnóstico e Indicação de Tratamento

Os programas de triagem oftalmológica para detecção da ROP são a melhor forma de prevenir a cegueira pela doença. Os critérios de inclusão dos RNPT em grupos de risco para desenvolvimento da ROP se baseiam no peso ao nascimento e na idade gestacional<sup>49</sup>.

As diretrizes brasileiras para triagem de ROP foram definidas em 2007 e preconizam exames fudoscópicos seriados em todos os pré-termos nascidos com PN  $\leq 1.500$  g e/ou IG  $\leq 32$  semanas, incluindo também todos os RNPT com PN ou IG acima destes limites, que apresentem condições clínicas desfavoráveis ou outros fatores de risco, quando solicitado pelo neonatologista<sup>50</sup>.

O diagnóstico da ROP é feito pelo mapeamento seriado da retina sob midríase, com oftalmoscópio binocular indireto, por um oftalmologista treinado. O primeiro exame é realizado entre a 4<sup>a</sup> e a 6<sup>a</sup> semanas de vida e repetido dependendo dos achados iniciais, em intervalos definidos pelas diretrizes brasileiras até a completa vascularização da retina ou até a total regressão da ROP.

A indicação clássica do tratamento da ROP, definida pelo estudo multicêntrico *Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity* - CRYO-ROP, até o ano de 2003, era a doença Limiar, definida como o momento a partir do qual, a ROP poderia apresentar resultados anatômicos e funcionais desfavoráveis (ROP estágio 3, em zonas I ou II, com pelo menos 5 horas de extensão contínuas ou 8 horas intercaladas, na presença de doença plus)<sup>51</sup>.

Em 2003, o estudo ETROP - *Early Treatment for Retinopathy of Prematurity*<sup>52</sup> atualizou a classificação e as indicações de tratamento, defendendo o tratamento mais precoce e estabelecendo então a ROP pré-limiar do tipo 1:

- zona I com plus;
- zona I sem plus no estágio 3;
- zona II com plus no estágio 2 ou 3;

As indicações atuais de tratamento da ROP especificam que RNPT com ROP Pré Limiar do tipo 1 devem ser tratados dentro de 48 horas. A doença agressiva posterior, de difícil controle, deve ser tratada assim que diagnosticada<sup>52</sup>.

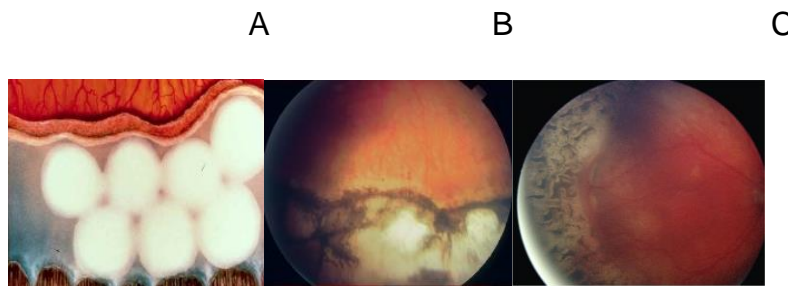
Em 2005 uma nova classificação foi estabelecida, com a introdução da ROP pré-limiar do tipo 2 (ROP zona I sem plus no estágio 1 ou 2 e ROP zona 2 sem plus no estágio 3).

Os RNPT que apresentem esta classificação devem ser acompanhados até a ROP regredir ou avançar para doença pré-limiar do tipo 1. Cerca de 80% dos casos de ROP regredem parcial ou totalmente, podendo, porém, permanecer sequelas na retina periférica ou no pólo posterior<sup>53</sup>.

#### 1.2.5. Tratamento

Na década de 1980, o estudo CRYO-ROP demonstrou que a crioterapia era um tratamento efetivo para a ROP, impedindo a progressão para a cegueira<sup>54</sup>. No entanto, até o final dos anos 90, com o desenvolvimento das técnicas de fotocoagulação, o tratamento padrão para a ROP passou a ser o laser transpupilar. A nova técnica apresentava a mesma efetividade da crio com resultados visuais melhores, menor taxa de miopia e perda de campo visual pós tratamento e menos efeitos adversos decorrentes do procedimento anestésico, como a apnéia e bradicardia<sup>55</sup>.

As duas técnicas (crio e laser) têm por objetivo a destruição das áreas avasculares periféricas da retina onde ocorre o principal estímulo para síntese de VEGF em decorrência do inadequado suprimento sanguíneo e hipóxia (Figura 5)<sup>56</sup>.



**Figura 5.** A: Ilustração da técnica de ablação retiniana da retina avascular. B: ablação periférica por crioterapia. C: ablação periférica por fotocoagulação a laser. Fonte: <https://www.reviewofoptometry.com/article/a-clinical-guide-to-retinopathy-of-prematurity><sup>58</sup>.

Apesar da efetividade, o tratamento da ROP com ablação retiniana com laser ou crio, tem alguns problemas: os procedimentos são incômodos e requerem sedação ou anestesia geral; ambos provocam sequelas anatômicas e visuais importantes, como redução da visão noturna e dificuldade de adaptação ao escuro, principalmente quando a doença é muito posterior ou agressiva como na APROP. Ademais, cerca de 50% dos RNPT com ROP na zona I ou com APROP não respondem ao tratamento padrão, evoluindo para cegueira<sup>57,58</sup>.

A busca por estratégias de tratamento menos agressivas aos tecidos oculares e efetivas nos casos de falha da terapia padrão, impulsionou pesquisas com drogas antiangiogênicas, que já eram utilizadas em outras doenças vaso proliferativas da retina, como a retinopatia diabética e a degeneração macular senil.

#### 1.2.6. Terapia antiangiogênica

Em 1948 Michaelson, em seu estudo sobre retinopatia diabética, propôs o conceito original da liberação pela retina de um fator 'X' responsável pelo processo de neovascularização retiniana, dando início às pesquisas sobre os fatores de crescimento, como o *Fibroblast Growth Factor* (FGF), nas doenças vasoproliferativas da retina<sup>59</sup>.

Em 1983, Donald Senger e colaboradores isolaram a partir de uma linha de células tumorais de porco-da-índia, um fator denominado *Tumor Vascular Permeability Factor*, ou VPF, que induzia hiperpermeabilidade vascular<sup>60</sup>.

Em 1989, o VEGF foi descoberto por dois grupos de pesquisa quase simultaneamente e seu importante papel na angiogênese fisiológica e neovascularização patológica foi identificado<sup>61,62</sup>. Duas características determinaram a sua importância: a especificidade pelo endotélio vascular e a grande potência (10.000 vezes mais potente que a histamina)<sup>64</sup>. O sequenciamento do DNA do VEGF e do VPF, no mesmo ano, mostrou que se tratava da mesma proteína<sup>63</sup>.

O VEGF se constitui em um grupo de moléculas de sete famílias intimamente relacionadas: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F e fator de crescimento placentário (*placental growth factor* - PIGF)<sup>64</sup>. Cada uma das famílias é caracterizada por sequências de ligações, e múltiplas isoformas que compartilham propriedades de ligação e ações biológicas semelhantes. Entre as isoformas, o VEGF-A<sub>165</sub> é preponderante nos processos neovasculares oculares<sup>65</sup>.

O VEGF estimula a angiogênese direta e indiretamente. Além de ser um potente mitógeno de células endoteliais<sup>66,67</sup>, o VEGF aumenta a expressão celular de metaloproteinases, degradando a matriz extracelular e facilitando a penetração dos neovasos no tecido, ao mesmo tempo em que diminui a expressão endotelial dos inibidores de metaloproteinases<sup>68,69</sup>. O VEGF também possui efeito pró-inflamatório<sup>70</sup>, neuroprotetor<sup>71</sup>, e é um fator importante na estabilização e remodelação dos vasos<sup>72</sup>.

A síntese de VEGF-A é aumentada em olhos com condições vasculares coriorretinianas, incluindo a degeneração macular relacionada à idade (DMRI), o edema macular diabético (EMD), oclusão venosa da retina e ROP<sup>73</sup>. Vários modelos in vivo mostram que o VEGF-A promove o crescimento de membranas neovasculares coroidais<sup>74</sup> e produz lesões vasculares da retina que se assemelham ao DR<sup>75</sup>. Evidências sugerem que o VEGF<sub>165</sub> pode ser a isoforma biologicamente mais ativa pela alta concentração tecidual e potenciação da sua atividade pela interação com o co-receptor transmembrana neuropilina-1<sup>76</sup>.

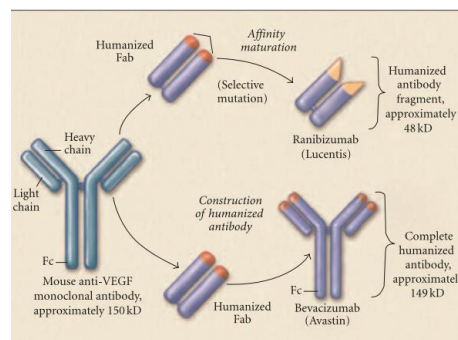
A idéia de utilizar a inibição do VEGF-A como uma estratégia terapêutica para a neovascularização ocular foi introduzida na literatura por Stone e colaboradores em 1996. No ano seguinte Presta e colaboradores, propuseram a utilização de anticorpos humanizados anti-VEGF como terapia em tumores e doenças vasculares, inclusive as oculares<sup>77</sup>.

A cascata de angiogênese induzida por VEGF pode ser bloqueada em cada etapa: por inibição da síntese de seu RNA mensageiro (RNAm) por RNA de pequena interferência (siRNA) ou por inibição da transcrição. O efeito do VEGF pode ser bloqueado por ação direta da proteína. Essa via é a principal utilizada pelas terapêuticas anti-VEGF recentes<sup>78</sup>.

Existem atualmente dois anticorpos produzidos especificamente para o bloqueio da interação do VEGF com o seu receptor no olho: o pegaptanibe sódico e o ranibizumabe. O pegaptanibe sódico (Macugen® Eyetech, Palm Beach Gardens, EUA) é um aptâmero que se liga com muita afinidade e especificidade à molécula de VEGF 165, impedindo sua interação com o receptor de VEGF<sup>79</sup>. O ranibizumabe (Lucentis® Genentech/Roche, South San Francisco, EUA) é um fragmento de anticorpo monoclonal recombinante humanizado que inibe todas as isoformas do VEGF<sup>80</sup>. Outro anti-VEGF usado no olho é

o bevacizumabe (Avastin®, Genentech, São Francisco, EUA), anticorpo monoclonal recombinante humanizado completo que se liga a todas as isoformas do VEGF, e do qual deriva o ranibizumabe (Figura 5). Ele foi aprovado inicialmente para o tratamento sistêmico do câncer de cólon com metástase em 2004, portanto tem sido utilizado fora dos padrões para os quais foi desenvolvido (*off label*)<sup>81</sup>. O VEGF-trap ou aflibercept (Eylea®) é uma proteína de fusão que contém porções de domínio extracelulares de receptores VEGF R1 e VEGF R2 e foi aprovado para uso ocular em 2006<sup>82</sup>.

O bevacizumab, a droga mais utilizada nos estudos oculares pelo baixo custo, tem menor afinidade ao VEGF que o ranibizumabe. A análise farmacocinética da injeção intravenosa em pacientes permitiu estimar sua meia-vida em 20 dias (entre 11 e 50 dias). No vítreo ela é de cinco ou seis dias, ou seja, duas vezes mais longa que a do ranibizumabe. Em estudos recentes, verificou-se que após a injeção intravítrea de bevacizumabe, 53% da dose permanece no vítreo após 2 dias e, depois de quatro semanas, ainda há 0,16% da droga com baixa concentração da fração do VEGF livre, sugerindo persistência da eficácia<sup>83</sup>.



**Figura 6.** Representação das moléculas do bevacizumabe e ranibizumabe. Fonte: Kovach et al. 2012<sup>84</sup>.

A utilização de drogas anti-VEGF em doenças da retina, a partir de 2004, tem revolucionado o tratamento de importantes causas de cegueira em adultos, como a

DMRI, o o edema macular diabético, pela grande eficácia e bons resultados visuais a longo prazo<sup>85-87</sup>.

Na ROP, os primeiros três relatos sobre o uso de bevacizumabe para a doença severa foram publicados em 2007, em casos de falha da terapia padrão<sup>88-90</sup>. Outros estudos mostraram a eficácia da droga também como monoterapia e quando combinada com laser<sup>91</sup>.

A disseminação sistêmica das drogas anti-VEGF após a injeção intravítrea tem sido motivo de preocupação dos especialistas em ROP e dos neonatologistas. Embora estudos mostrem que existe pouca absorção sistêmica destas drogas, os efeitos a longo prazo da sua utilização em prematuros ainda não são totalmente conhecidos. Como a angiogênese fisiológica é fundamental para o desenvolvimento do organismo, o acompanhamento dos RNPT submetidos à terapia antiangiogênica poderá revelar a segurança sistêmica destas drogas<sup>92</sup>.

Em 2011, os resultados do primeiro ensaio clínico multicêntrico randomizado sobre o tratamento da ROP com uso de inibidores do VEGF (BEAT-ROP) foram disponibilizados, demonstrando que a recorrência da doença era mais frequente após o tratamento convencional comparado à terapia antiangiogênica<sup>93</sup>, porém, somente nos casos em zona I. Apesar do curto período de tempo para avaliação de complicações oculares e sistêmicas, o estudo BEAT-ROP levantou pontos importantes sobre o tratamento da doença: na maioria dos casos o bevacizumab é eficiente em parar a progressão da neovascularização e, ao contrário da terapia convencional, a sua aplicação intra-vítrea não destrói as áreas avasculares da retina que podem, com o tempo, tornarem-se parcialmente vascularizadas<sup>94</sup>.

Castellanos e colaboradores, em 2013, observaram uma taxa de cura de 100% em seis RNPT tratados com anti-VEGF. Não foram registrados efeitos colaterais locais, no



entanto, foi registrada a ocorrência de retardo do crescimento em um dos pacientes do estudo<sup>95</sup>. Entretanto, Hu e colaboradores, relataram em uma série de casos de ROP, a reativação da doença em 100% de nove RNPT tratados (17 olhos) com anti-VEGF, sendo que 76,5% responderam a novo tratamento com laser ou bevacizumab e o restante evoluiu com piora do quadro e descolamento da retina. Nesse estudo foi relatado um caso de catarata associado, provavelmente à má técnica na aplicação do fármaco<sup>96</sup>.

### **1.3. Justificativa**

Existem várias vantagens no tratamento da ROP com uma “simples” injeção intravítrea de anti-VEGF. Dentre elas a necessidade de apenas alguns minutos para o procedimento, sob anestesia tópica ou sedação intravenosa, contra 30 a 45 minutos por olho para aplicar laser na retina, com anestesia geral. Outras vantagens incluem a resolução mais rápida da doença, talvez a preservação do campo visual, e menos miopia a longo prazo<sup>92</sup>.

Apesar de promissor, o uso de anti-VEGF no tratamento da ROP ainda precisa de evidências sólidas sobre a segurança do seu uso em prematuros, os possíveis efeitos adversos locais e sistêmicos e a eficácia em ROP zona II, que se constitui a maioria dos casos na prática clínica.

Existem muito poucos estudos controlados cujos resultados sejam capazes de refletir a eficiência e segurança deste tratamento. Algumas revisões sistemáticas já foram feitas sobre este tema, porém nenhuma conseguiu elucidar estas questões até o momento.

## **2. OBJETIVOS**

---

## **2. Objetivos**

Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança da terapia antiangiogênica isolada, quando comparada com fotocoagulação a laser, crioterapia, ou terapia combinada, no tratamento da retinopatia da prematuridade.

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

---

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

O método desta pesquisa seguiu as recomendações para a realização de revisões sistemáticas propostas pela Colaboração Cochrane.

#### **3.1. Tipo do estudo**

Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, estudos clínicos controlados não randomizados, ou estudos observacionais, com metanálise.

#### **3.2. Local do estudo**

O estudo foi conduzido no Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

#### **3.3. Análise ética**

O projeto de pesquisa obteve dispensa de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, por se tratar de revisão sistemática da literatura (nº43/2016).

#### **3.4. Critérios de inclusão**

##### **3.4.1. Tipos de estudos**

Ensaio clínicos randomizados (ECRs), controlados não randomizados (ENRs) ou observacionais foram incluídos na revisão sistemática.

##### **3.4.2. Tipos de participantes**

Foram considerados estudos envolvendo neonatos prematuros com retinopatia da prematuridade e indicação de tratamento, independentemente do gênero, raça ou status econômico e social.

### 3.4.3. Tipos de Intervenções

Foram incluídos estudos que envolveram o tratamento da retinopatia da prematuridade com drogas antiangiogênicas como monoterapia versus fotocoagulação a laser, crioterapia, a combinação de terapias ou nenhuma intervenção. Excluímos estudos que utilizaram drogas antiangiogênicas como terapia de resgate após a falência de outros tratamentos como laser, crioterapia e vitrectomia.

## 3.5. Tipos de medidas de resultado

### 3.5.1. Desfechos primários

1. Resultado funcional - cegueira ou deficiência visual grave.
2. Resultado Estrutural - progressão para descolamento de retina ou alteração estrutural grave.
3. Recorrência da retinopatia da prematuridade em um ou ambos os olhos, exigindo re-tratamento.

### 3.5.2. Desfechos secundários

1. Avaliação dos danos anatômicos e funcionais (ambliopia, estrabismo, erros refracionais, etc).
2. Taxa de mortalidade após tratamento.
3. Efeitos oculares locais da terapia (por exemplo: hemorragia conjuntival, hemorragia vítrea, endoftalmite, catarata, etc.)
4. Efeitos sistêmicos agudos e tardios do tratamento.

## 3.6. Métodos de busca para identificação de estudos

### 3.6.1. Pesquisas em bases eletrônicas de dados

Os estudos foram obtidos das seguintes fontes: Pubmed (1966 até o presente), EMBASE (1980 até o presente) LILACS (1982 até o presente) Web of Science, Scopus e *Clinical Trials*, para identificar estudos randomizados ou quase randomizados, controlados não randomizados e observacionais. Foi utilizada estratégia de busca ajustada para cada base de dados. Não houve restrição de idiomas.

A estratégia de busca utilizada foi a seguinte: ((Prematurity Retinopathies) or (Prematurity Retinopathy) or (Retrolental Fibroplasia) or (Retrolental Fibroplasias)) AND ((Angiogenesis Inhibitors) or (Angiogenic Inhibitors) or (Neovascularization Inhibitors) or (Angiogenetic Inhibitors) or (Angiogenic Antagonists) or (Angiostatic Agents) or (Anti-Angiogenic Drugs) or (Neovascularization Inhibitors) or (Angiogenetic Antagonists) or (Anti-Angiogenetic Agents) or (Anti Angiogenetic Agents) or (Antiangiogenic Agents) or (Angiogenesis Factor Inhibitors) or bevacizumab or anti-VEGF or avastin or lucentis or ranibizumab or pegaptanib or macugem)) AND ((Cryosurgery or Cryosurgeries or Cryoablation or Cryoablations or Cryotherapy or Cryotherapies or Cold Therapies or Cold Therapy)) AND Thermocoagulation, Laser Coagulation or Laser Coagulations or Laser Thermocoagulation or Laser Thermocoagulations or Laser Photocoagulation or Laser Photocoagulations)).

### **3.7. Coleta de dados e análise**

#### 3.7.1 Seleção dos estudos

Dois revisores (MPO e ECJ) selecionaram independentemente os estudos identificados pela pesquisa bibliográfica. Divergências foram resolvidas por consenso com intuito de garantir a qualidade dos processos.

### **3.8. Extração de dados**

Dois revisores (MPO e ECJ) extraíram os dados dos estudos incluídos de forma independente. Discrepâncias nesta fase foram resolvidas por discussão e consenso. Foi utilizado um formulário padrão de extração de dados para extrair as seguintes informações dos estudos: características do estudo (desenho, métodos de geração e alocação da randomização, mascaramento, etc), participantes (N, sexo, idade, etc), intervenções (época, duração, etc), desfechos avaliados (tipos de medidas de resultados, eventos adversos, etc) (Apêndice 1).

### **3.9. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos**

#### **3.9.1. Ensaio clínico randomizado (ECR)**

Para a avaliação dos estudos incluídos em relação aos riscos de vieses, utilizou-se a ferramenta para abordagem de viés da Colaboração Cochrane<sup>97</sup>. Consideramos seis critérios:

- Geração da sequência aleatória
- Ocultação da alocação
- Mascaramento de participantes e avaliadores
- Controle de dados incompletos
- Relato de desfecho seletivo
- outros vieses (por exemplo: conflito de interesse, randomização por olho)

As informações relevantes para se estabelecer um julgamento em relação à ocorrência de viés dos itens citados anteriormente foram anotadas em uma tabela de avaliação para cada estudo incluído. Dois autores (MPO e ECJ) realizaram independentemente o julgamento sobre a ocorrência de risco de viés para cada critério, classificando-os em: baixo, alto ou risco incerto de viés. Discordâncias referentes às



classificações foram resolvidas por meio de discussões entre os autores da revisão sistemática.

### 3.9.2. Estudos não randomizados (ENRs) e Observacionais

A análise do risco de viés dos ENRs e estudos observacionais foi realizada utilizando-se a ferramenta de avaliação *Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions* (ROBINS -I), desenvolvido pelo Grupo de estudo de Viés e de estudos não randomizados da Colaboração Cochrane <sup>98</sup>.

A ferramenta ROBINS-I abrange sete domínios através dos quais o viés pode ser introduzido em um estudo não randomizado (Quadro 2). Para cada domínio, classifica-se o risco de viés. - Baixo: estudo é comparável a um ECR bem conduzido - Moderado: estudo de acordo, mas não pode ser considerado comparável a um ECR bem conduzido - Grave: estudo possui alguns problemas importantes no domínio - Crítico: estudo bastante problemático no domínio para fornecer evidência útil - Sem informação.

**Quadro 1.** Domínios da ferramenta de avaliação de Viés de estudos não randomizados (ROBIN-I).

Domínios de vieses	Pontos-chave
<b>Confundimento</b>	Avalia se há potenciais confundidores (variáveis associadas ao fator em estudo e ao desfecho) e se foi realizada análise adequada (ex: ajustamento em análise multivariável para os potenciais confundidores)
<b>Seleção dos participantes</b>	Amostragem dos participantes (ex: se em estudo de caso-controle os controles foram selecionados da mesma fonte do que os casos). Se intervenção coincide com o início do follow-up (lead time-bias)
<b>Aferição da intervenção</b>	Forma de mensuração da ocorrência da intervenção (exposição) e confiança nessa informação.
<b>Não recebimento da intervenção atribuída</b>	Viés de performance e contaminação entre os grupos. Avaliar se os indivíduos de um determinado grupo efetivamente receberam as intervenções para as quais foram analisados. Avaliar potenciais co-intervenções.
<b>Perdas</b>	Percentual de perdas e características dos indivíduos com dados faltantes em comparação aos com seguimento completo
<b>Aferição dos desfechos</b>	Forma de mensuração da ocorrência dos desfechos e a confiança nessa informação

FONTE: Falavigna,2018<sup>99</sup>

2. O risco total de viés é atribuído segundo os critérios exemplificados no Quadro

**Quadro 2.** Critérios para classificação do risco de viés (ROBIN-I)<sup>98</sup>.

Risco de Viés	Critério
<b>Baixo risco de viés</b> <i>(low risk of bias)</i>	Baixo risco de viés em todos os domínios.
<b>Moderado risco de viés</b> <i>(moderate risk of bias)</i>	Baixo ou moderado risco de viés em todos os domínios.
<b>Grave risco de viés</b> <i>(serious risk of bias)</i>	Grave risco de viés em pelo menos um domínio, mas nenhum domínio classificado como crítico.
<b>Crítico risco de viés</b> <i>(critical risk of bias)</i>	Crítico risco de viés em pelo menos um domínio
<b>Sem informação para julgamento do risco de viés</b> <i>(no information on which to base a judgement about risk of bias)</i>	Não há indicativo de que o estudo possua grave ou crítico risco de viés e não há informação suficiente em ou mais dos domínios

FONTE: Falavigna 2018<sup>99</sup>

### 3.10. Análise da qualidade das evidências

A metodologia GRADE é um instrumento universal e transparente e foi utilizada para classificar a qualidade das evidências para cada desfecho e a força das recomendações<sup>100</sup>. O delineamento do estudo é o ponto de partida para a classificação da qualidade da evidência, assim o estudo pode ser rebaixado ou ascender de nível de acordo os itens analisados subsequentemente. Ensaio clínico randomizado, inicialmente, são considerados de alto nível e podem ser rebaixados (Quadro 3).

**Quadro 3** – Classificação inicial da confiança nas evidências (GRADE).

<b>Nível</b>	<b>Tipo de estudo</b>
Alto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensaios clínicos bem delineados, com amostra representativa</li> <li>• Em alguns casos, estudos observacionais em delineados com achados consistentes*</li> </ul>
Moderado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensaios clínicos com limitações leve **</li> <li>• Estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*</li> </ul>
Baixo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensaios clínicos com limitações moderadas**.</li> <li>• Estudos observacionais comparativos: caso-controle e coorte</li> </ul>
Muito baixo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensaios clínicos com limitações graves**</li> <li>• Estudos observacionais comparativos na presença de limitações**</li> <li>• Estudos observacionais não comparativos***</li> <li>• Opinião de especialistas</li> </ul>

**Fonte:** Traduzido e adaptado de *Oxford Centre for Evidence-based medicine – Levels of Evidence*<sup>101</sup>. \*Limitações: vieses no delineamento do estudo, inconsistência nos resultados, desfechos substitutos ou validade externa comprometida.

Seguindo a metodologia GRADE, cinco características dos estudos foram consideradas para classificá-los e averiguar a necessidade de diminuir ou aumentar a força dos desfechos analisados. Segue abaixo a descrição de cada uma delas<sup>102</sup>:

**Risco global de viés:** a confiança em uma estimativa de efeito diminuiu se os estudos sofreram grandes limitações que provavelmente resultaram em uma avaliação tendenciosa do efeito de intervenção. Para ensaios randomizados, essas limitações metodológicas incluíram geração de alocação, ocultação de alocação, mascaramento, controle de dados incompletos e relato de desfecho seletivo. Todo estudo abordando um determinado resultado diferiu, até certo ponto, no risco de viés. Avaliou-se se a qualidade da evidência de um resultado justificava o rebaixamento da qualidade do desfecho com base nas limitações do estudo<sup>103</sup>.

**Imprecisão:** é a incerteza em relação a um desfecho específico. Avaliaram-se o tamanho amostral (o número total de paciente incluídos na revisão sistemática deve ser  $\geq$  ao número de pacientes gerado por um cálculo convencional do tamanho amostral), o número

de eventos e a amplitude dos intervalos de confiança (se forem amplos geram dúvida sobre a magnitude do efeito<sup>104</sup>.

**Inconsistência ou heterogeneidade não explicada:** Quando os estudos produziram estimativas de efeito bastante diferentes (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados), buscaram-se explicações robustas para essa heterogeneidade. Quando a heterogeneidade existiu e afetou a interpretação dos resultados, mas não foi possível identificar uma explicação plausível, a qualidade da evidência diminuiu<sup>105</sup>.

**Evidências indiretas:** dois tipos de evidências indiretas foram relevantes. Em primeiro lugar, avaliou-se se os estudos compararam diretamente as intervenções de interesse ou se compararam a intervenção A com placebo e a intervenção B com placebo, resultando em evidências restritas a comparações indiretas entre A e B. Em segundo lugar, avaliou-se se existiram diferenças na população estudada, intervenção, comparação ou desfechos entre os estudos incluídos e a pergunta de interesse da revisão<sup>106</sup>.

**Viés de publicação:** dados estatisticamente significativos tendem a ser mais publicados do que dados não significativos. Assim, o nível de qualidade de evidência seria rebaixado se os investigadores não informassem estudos (geralmente aqueles que não apresentam efeito: viés de publicação) ou resultados (tipicamente aqueles que podem ser prejudiciais ou para os quais nenhum efeito foi observado: viés seletivo de notificação de resultados) com base nos desfechos encontrados. Se muitos estudos incluídos na revisão não contribuíssem para um resultado, ou se houvesse evidência de viés de publicação, a qualidade da evidência seria rebaixada<sup>107</sup>.

Dois revisores (MPO e ECJ) julgaram os critérios de elegibilidade, a classificação de risco de viés e os dados abstratos independentemente. Divergências foram resolvidas por consenso com intuito de garantir a qualidade dos processos.

### 3.11. Medidas do efeito do tratamento

#### 3.11.1. Desfechos dicotômicos

Para dados dicotômicos, foi usado o risco relativo (RR) como medida de efeito, com intervalo de confiança de 95% (IC).

#### 3.11.2. Desfechos contínuos

Para dados contínuos, os resultados foram apresentados como diferença da média (DM), com IC de 95%. Quando os dados foram plotados entre os estudos, calculou-se a diferença da média se os desfechos foram medidos da mesma forma entre os ensaios. Usamos a diferença da média ponderada (SMD) para combinar ensaios que avaliaram o mesmo desfecho clínico, mas utilizaram métodos diferentes.

#### 3.11.3. Heterogeneidade

Quando aplicável, as inconsistências de estudos somados em uma metanálise foram quantificadas, utilizando-se o teste de heterogeneidade  $I^2 = [(Q-df) / Q] \times 100\%$ , sendo Q o qui-quadrado e df o grau de liberdade (*degree of freedom*). Considerou-se a presença de heterogeneidade quando  $I^2 > 75\%$ , de acordo com a Colaboração Cochrane<sup>97</sup>.

O grau de heterogeneidade foi interpretado como segue:

- 0% - 40%: pode não ser importante;
- 30% - 60%: pode representar heterogeneidade moderada;
- 50% - 90%: pode representar heterogeneidade substancial;
- 75% - 100%: considerável heterogeneidade.

#### 3.11.4. Análise de subgrupo

Se houvesse estudos avaliando desfechos suficientes, análises de subgrupo seriam realizadas nos seguintes casos: natureza do procedimento de ablação da retina (crioterapia ou terapia a laser), localização da ROP (zona I versus zona II), a gravidade da ROP (AP-ROP ou ROP tipo I), e diferentes drogas anti-VEGF.

#### 3.11.5. Análise de Sensibilidade

A análise de sensibilidade foi planejada para explorar as causas de heterogeneidade dos resultados entre os estudos. Os seguintes fatores seriam considerados para inclusão na análise de sensibilidade, separando os estudos de acordo com:

- Ensaios clínicos com baixo risco de viés versus aqueles com alto risco.
- Taxas de desistência e perdas para cada desfecho avaliado (<20% versus > e ou igual a 20%).

#### 3.11.6. Metanálise

Na existência de dados de mais de um estudo para o mesmo desfecho e sendo os mesmos homogêneos e adequados em relação à metodologia empregada, os dados foram combinados em uma metanálise, utilizando-se o programa *Review Manager 5.3.5* (RevMan), desenvolvido pela Colaboração Cochrane<sup>108</sup>.

## **4. RESULTADOS**

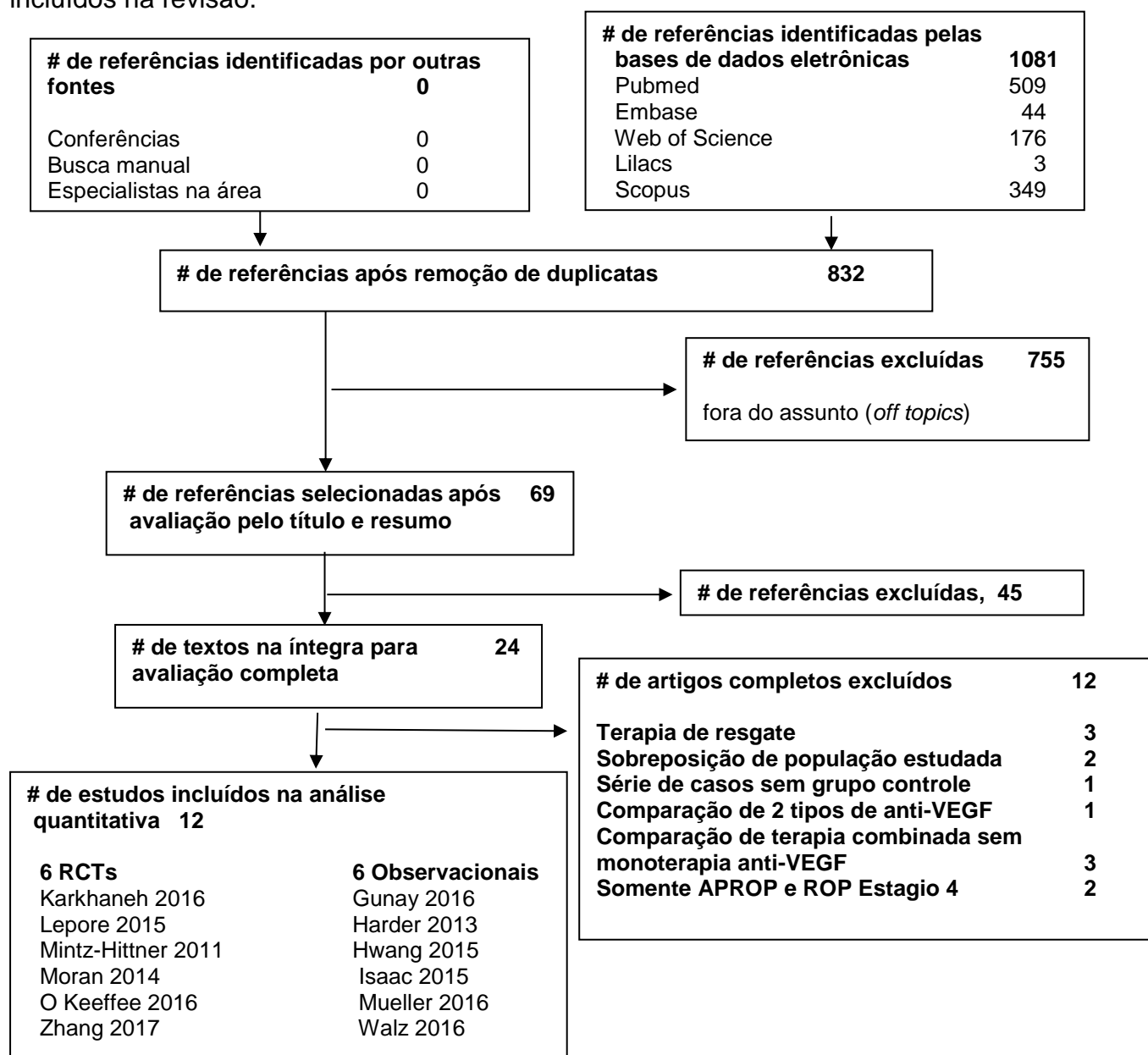
---

## 4. Resultados

### 4.1. Descrição dos estudos incluídos

#### 4.1.1 Seleção dos estudos

Foram identificados 1081 citações a partir das buscas nas bases eletrônicas de dados (Figura 7). Com a remoção das duplicatas obtivemos 832 referências. Após rastrear por título e resumo, foram selecionadas 69 cópias completas de artigos em potencial para inclusão na revisão, sendo 45 excluídos. Dos 24 selecionados para avaliação completa, 12 foram incluídos na revisão.



**Figura 7.** Fluxograma da revisão sistemática. Fonte: adaptado de PRISMA<sup>109</sup>.



#### 4.1.2. Estudos incluídos

Foram incluídos 12 estudos com 677 participantes (1288 olhos), publicados entre 2011 e 2017, sendo seis ensaios clínicos randomizados (Mintz-Hittner 2011<sup>93</sup> – BEAT-ROP, Moran 2014<sup>110</sup>, Lepore 2015<sup>111</sup>, Karkhaneh 2016<sup>112</sup>, O’Keeffe 2016<sup>113</sup>, Zhang 2017<sup>114</sup>) e seis estudos observacionais (Harder 2013<sup>115</sup>, Hwang 2015<sup>116</sup>, Isaac 2015<sup>117</sup>, Mueller 2016<sup>118</sup>, Gunay 2016<sup>119</sup>, Walz 2016<sup>120</sup>). Seis estudos foram conduzidos na Europa, sendo três na Alemanha, dois na Irlanda e um na Itália; dois na Ásia (China e Irã), um na Eurásia (Turquia) e dois nos Estados Unidos da América. As demais características dos estudos incluídos (ECRs e Observacionais) encontram-se nas tabelas 1 a 6, a seguir.

**Tabela 1.** Ensaios Clínicos Randomizados (Karkhaneh 2016 e Mintz-Hittner 2011).

<b>Karkhaneh 2016</b>	
Desenho	ECR
Participantes	79 RNPT com IG < 34 semanas e PN < 2000g com ROP E2 ou 3+ (158 olhos)
Número de Centros	Único (Hospital)
País	Irã
Intervenção	Bevacizumabe IV (0.625mg/0.025ml)
Controle	Laser
Desfechos	Primário: falência persistente (ausência de regressão da ROP após 1 semana do tratamento ou recorrência da ROP. Secundários: cirurgia (introflexão escleral ou vitrectomia) e alterações estruturais na retina periférica até 54 semanas de IPC.
<b>Mintz-Hittner 2011 (BEAT-ROP)</b>	
Desenho	ECR
Participantes	150 RNPT com PN > 1500g e IG > 30 semanas com ROP E3+ em Zona 1 ou 2 (286 olhos)
Número de Centros	Multicêntrico (15 hospitais)
País	EUA
Intervenção	Bevacizumabe IV (0.625mg/0.025ml)
Controle	Laser
Desfechos	Primário: falência do tratamento: recorrência em um ou dois olhos e necessidade de retratamento até 54ª semana de IPC. Secundário: alterações anatômicas por recorrência (prega macular, DR), complicações com necessidade de reparo cirúrgico (catarata, opacidade de córnea)

ECR: ensaio clínico randomizado, RNPT: recém-nascido pré-termo, PN: peso ao nascimento, IG: idade gestacional, ROP: retinopatia da prematuridade, IV: intra-vítrea, E: estágio, IPC: idade pós conceptual. DR: descolamento de retina.

**Tabela 2.** Ensaios Clínicos Randomizados (Lepore 2014 e O’Keeffe 2016).

<b>Lepore 2014</b>	
Desenho	ECR
Participantes	13 RNPT com ROP bilateral requerendo tratamento em Zona 1. Um olho randomizado para bevacizumabe e o outro para laser (24 olhos)
Número de Centros	Único
País	Itália
Intervenção	Bevacizumabe IV (0.5mg/0.02ml)
Controle	Laser
Desfechos	Primário: Anormalidades na angiofluoresceinografia: maculares (ausência de zona avascular foveal ou lesão hiperfluorescente), perda de perfusão capilar, enchimento coroidal linear, Descolamento de retina total.
<b>O’Keeffe 2016</b>	
Desenho	ECR
Participantes	15 RNPT com IG de 24 a 29 semanas e ROP em zona 1 ou 2. Um olho randomizado para bevacizumabe e o outro para laser (30 olhos)
Número de Centros	Único (hospital)
País	Irlanda
Intervenção	Bevacizumabe IV (1.5mg/0.5ml)
Controle	Laser
Desfechos	Recorrência e resultado visual após tratamento. Erros refrativos e complicações sistêmicas.

ECR: ensaio clínico randomizado, RNPT: recém-nascido pré-termo, IG: idade gestacional, ROP: retinopatia da prematuridade, IV: intra-vítrea.

**Tabela 3.** Ensaios Clínicos Randomizados (Zhang 2017 e Moran 2014).

<b>Zhang 2017</b>	
Desenho	ECR
Participantes	50 RNPT com ROP E2 ou 3+, Zona 2 (100 olhos)
Número de Centros	Multicêntrico (2 hospitais)
País	China
Intervenção	Ranibizumabe IV (0.3mg/0.3ml)
Controle	Laser
Desfechos	Primário: regressão da doença plus, recorrência da ROP e complicações oculares e sistêmicas
<b>Moran 2014</b>	
Desenho	ECR
Participantes	14 RNPT com ROP E3 em zona 1 ou 2 (28 olhos) Um olho randomizado para bevacizumabe e ou outro para laser
Número de Centros	Único (hospital)
País	Irlanda
Intervenção	Bevacizumabe IV (1.25mg/0.1ml)
Controle	Laser
Desfechos	Primário: resultados anatômicos (regressão ou recorrência da ROP)

ECR: ensaio clínico randomizado, RNPT: recém-nascido pré-termo, ROP: retinopatia da prematuridade, IV: intra-vítrea, E: estágio.

**Tabela 4.** Estudos Observacionais (Harder 2013 e Isaac 2015).

<b>Harder 2013</b>	
Desenho	Série de casos com grupo comparativo
Participantes	25 RNPT tratados ROP <i>threshold</i> em Zona I ou II ou <i>pre-threshold</i> em Zona II (49 olhos)
Número de Centros	Único (Hospital)
País	Alemanha
Intervenção	Bevacizumabe IV (0.375 mg ou 0.625mg)
Controle	Laser
Desfechos	Erro refrativo após 1 ano de <i>follow up</i> Alterações estruturais (macular <i>dragging</i> , descolamento de retina)
<b>Isaac 2015</b>	
Desenho	Série de casos com grupo comparativo
Participantes	25 RNPT tratados para ROP tipo 1 em Zona I ou II (45 olhos)
Número de Centros	Único (Hospital)
País	Canadá
Intervenção	Bevacizumabe IV (0.625mg/0.025ml)
Controle	Laser
Desfechos	Primário: desfecho anatômico após 1 ano Secundário: Acuidade Visual, erro refrativo e frequência de visitas de <i>follow up</i> .

RNPT: recém-nascido pré-termo, ROP: retinopatia da prematuridade, IV: intra-vítrea.

**Tabela 5.** Estudos Observacionais (Hwang 2015 e Gunay 2016).

<b>Hwang 2015</b>	
Desenho	Série de Casos com grupo comparativo
Participantes	28 RNPT (54 olhos) tratados para ROP tipo 1 com pelo menos 6 meses de <i>follow up</i>
Número de Centros	Único (Hospital)
País	EUA
Intervenção	Bevacizumabe IV (0.625mg/0.025ml)
Controle	Laser
Desfechos	Primário: recorrência da ROP que exigisse retratamento, progressão para descolamento de retina, complicações e erro refrativo.
<b>Gunay 2016</b>	
Desenho	Série de Casos com grupo comparativo
Participantes	134 RNPT (244 olhos) tratados para ROP independente do Estágio ou Zona (excluíram-se os estágios 4 e 5)
Número de Centros	Multicêntrico (2 hospitais)
País	Turquia
Intervenção	Bevacizumabe IV (0.625mg/ 0.025ml) ou Ranibizumabe IV (0.25mg/0.025ml)
Controle	Laser
Desfechos	Primário: recorrência e necessidade de retratamento, resultado anatômico favorável Secundário: Erro refrativo

RNPT: recém-nascido pré-termo, ROP: retinopatia da prematuridade, IV: intra-vítrea.

**Tabela 6.** Estudos Observacionais (Mueller 2016 e Walz 2016).

<b>Mueller 2016</b>	
Desenho	Série de Casos com grupo comparativo
Participantes	54 RNPT (108 olhos) tratados para ROP tipo 1 em zona I ou II
Número de Centros	Não reportado
País	Alemanha
Intervenção	Bevacizumabe IV (0.625mg/0.025ml)
Controle	Laser
Desfechos	Primários: Tempo decorrido até a regressão do ROP, tempo para a recorrência. Secundário: Erro Refrativo e estrutura anatômica final
<b>Walz 2016</b>	
Desenho	Série de Casos com grupo comparativo
Participantes	90 RNPT (162 olhos) tratados para ROP tipo 1 em Zona I ou II
Número de Centros	Multicêntrico (9 hospitais)
País	Alemanha
Intervenção	Bevacizumabe IV ou Ranibizumabe IV
Controle	Laser
Desfechos	Primários: necessidade de retratamento, resultado anatômico final, complicações oculares e complicações sistêmicas

RNPT: recém-nascido pré-termo, ROP: retinopatia da prematuridade, IV: intra-vítrea.

As tabelas 7 e 8 detalham as características dos RNPT e da ROP nos 12 estudos incluídos.

**Tabela 7.** Características dos RNPT nos 12 estudos incluídos.

Autor	Sexo (M/F)	Peso de Nascimento médio (g)	Idade Gestacional média (semanas)
Gunay 2016	66/68	Anti-VEGF: 1005,29	Anti-VEGF: 27.31
		Laser: 1119.47	Laser: 28.23
Harder 2013	14/11	Anti-VEGF: 622	Anti-VEGF: 25.2
		Laser: 717	Laser: 25.3
Hwang 2015	18/10	Anti-VEGF: 668.1	Anti-VEGF: 24.2
		Laser: 701.4	Laser: 24.8
Isaac 2015	16/9	Anti-VEGF: 722	Anti-VEGF: 25.2
		Laser: 674	Laser: 25.0
Karkhaneh 2016	38/41	Anti-VEGF: 1133.0	Anti-VEGF: 28.37
		Laser: 1202.0	Laser: 28.50
Lepore 2014	Não reportado	Não reportado	Não reportado
Mintz-Hittner 2011 (BEAT-ROP)	97/53	Anti-VEGF: 689.2	Anti-VEGF:24.5
		Laser: 680.7	Laser: 24.5
Moran 2014	Não reportado	Não reportado	Não reportado
Mueller 2016	31/23	Não reportado	Não reportado
O'Keeffe 2016	Não reportado	Não reportado	Não reportado
Walz 2016	41/49	Média de todos os RNPT: 690g	25
Zhang 2017	28/22	Anti-VEGF: 1220	Anti-VEGF: 28.96
		Laser: 1060	Laser: 28.27

RNPT: recém-nascido pré-termo, VEGF: *vascular endothelial growth fator*.

**Tabela 8.** Características clínicas da ROP, tempo de seguimento, tempo de recidiva da ROP e efeitos adversos das terapias nos estudos incluídos.

Autor	Zona de ROP		Tempo de Seguimento (semanas)		Tempo de Recidiva (Semanas)		Efeitos Adversos
	Z1	Z2	Anti VEGF	Laser	Anti VEGF	Laser	Locais
Gunay 2016	35/ 42		19.4/20.6		14	Não rep	Não ocorreram
Harder 2013	Não reportado		11.1/11.7		Não reportado		Não ocorreram
Hwang 2015	21/ 33		21.7/34.5		9/ 2.6		Anti-VEGF: HV Laser: HV e PIO elevada
Isaac 2015	16/29		22.5/22.5		Não reportado		Laser: HV
Karkhaneh 2016	0/72		Não reportado		5.1 / 3		Anti-VEGF: Não ocorreram Laser: Não
Lepore 2014	13/ 0		Não reportado		Não reportado		Anti-VEGF: não reportado Laser: não reportado
Mintz-Hittner 2011 BEAT-ROP	67/ 83		30/30		Não reportado		Anti-VEGF: Não ocorreram Laser: Opacidade corneana e Catarata
Moran 2014	4/ 10		Não reportado		16 / 2		Não reportado
Mueller 2016	33/ 21		Não reportado		12.7 / 0		Anti-VEGF: Opacidade Corneana Laser: não ocorreram
O'Keeffe 2016	Não reportado		52/52		Não reportado		Não ocorreram
Walz 2016	11/ 14.7		Não reportado		10.2 / 3.4		Anti-VEGF: HV, opacidade corneana Laser: Aumento de PIO
Zhang 2017	0/ 50		50/54		12.6/não rep		Não ocorreram

VEGF: vascular endotelial growth fator; HV: hemorragia vítrea; PIO: pressão intra-ocular.

#### 4.1.3. Estudos Excluídos

Os 12 estudos excluídos durante a seleção dos artigos obtidos na íntegra e a razão da exclusão, estão relacionados no Apêndice.

#### 4.1.4. Tipos de intervenções

Dos 12 estudos incluídos, 9 compararam a monoterapia com bevacizumabe intravítreo com a terapia a laser convencional (Mintz-Hittner 2011<sup>93</sup> - BEAT-ROP; Lepore 2014<sup>111</sup>; Karkhaneh 2016<sup>112</sup>; O’Keeffe 2016<sup>113</sup>, Moran 2014<sup>110</sup>, Harder 2013<sup>115</sup>, Isaac 2015<sup>117</sup>, Hwang 2015<sup>116</sup>, Mueller 2016<sup>118</sup>). Um estudo comparou a monoterapia com ranibizumabe com terapia a laser (Zhang 2017<sup>114</sup>); e dois estudos compararam bevacizumabe ou ranibizumabe com laser (Gunay 2016<sup>119</sup> e Waltz 2016<sup>120</sup>). Dois estudos envolveram crianças com ROP apenas na zona II (Karkhaneh 2016<sup>112</sup>; Zhang 2017<sup>114</sup>), enquanto um estudo incluiu apenas aqueles com ROP na zona I (Lepore 2014<sup>111</sup>); os restantes 9 estudos incluíram RNPT com ROP nas zonas I e II.

As doses de anti-VEGF utilizadas nos estudos foram diferentes, com maior variação entre os ECRs. Nos estudos com bevacizumabe, O’Keeffe 2016<sup>113</sup>, utilizou 1,5 mg/0,02 ml; Moran 2014<sup>110</sup>: 1,25 mg/0,1 ml; Karkhaneh 2016<sup>112</sup> e Mintz-Hittner 2011<sup>93</sup> (BEAT-ROP): 0,625 mg/0,025 ml, e Lepore 2014<sup>111</sup>: 0,5 mg/0,02 ml. O único RCT com ranibizumabe (Zhang 2017<sup>114</sup>), usou 0,3 mg em 0,3 ml.

As doses nos estudos observacionais com bevacizumabe foram de 0,625 mg/0,025 ml (Gunay 2016<sup>119</sup>; Isaac 2015<sup>117</sup>; Hwang 2015<sup>116</sup>; Mueller 2016<sup>118</sup>); exceto Harder 2013<sup>115</sup> que utilizou 0,625 ou 0,375 mg/0,025ml. O estudo de Walz 2016<sup>120</sup>, usou bevacizumabe e ranibizumabe, mas não reportou as doses utilizadas.

#### 4.1.5. Efeitos Adversos



Cinco estudos reportaram efeitos adversos oculares dos tratamentos (Hwang 2015<sup>116</sup>, Isaac 2015<sup>117</sup>, Mintz-Hittner 2011<sup>93</sup>, Mueller 2016<sup>118</sup> e Walz 2016<sup>120</sup>) sendo: hemorragia vítrea e opacidade corneana na terapia anti-VEGF, e hemorragia vítrea, aumento da pressão intra-ocular, opacidade corneana e catarata no grupo da terapia a laser. Quatro estudos relataram a não ocorrência de efeitos locais (Gunay 2016<sup>119</sup>, Harder 2013<sup>115</sup>, Karkhaneh 2016<sup>112</sup>, O’Keeffe 2016<sup>113</sup>) e dois (Moran 2014<sup>110</sup> e Lepore 2016<sup>111</sup>) não os reportaram.

Nenhum estudo reportou efeito sistêmico relacionado às intervenções. O estudo de O’Keeffe 2016, avaliou algumas crianças após 5 anos do tratamento com exame neurológico, ressonância magnética e potencial visual evocado e não encontrou evidências de efeitos adversos sistêmicos associados ao Bevacizumabe<sup>113</sup>.

Um ECR (Mintz-Hittner 2011<sup>93</sup>) relata a morte de 7 RNPT (5 no grupo do anti-VEGF e 2 no grupo do laser). Neste estudo, dos 5 prematuros que receberam anti-VEGF, 2 morreram de *asfixia* (16 e 12 semanas depois da injeção IV de bevacizumabe), 2 de falência respiratória (4,8 e 13 semanas após o procedimento) e um por falência de múltiplos órgãos (0,4 semana após a injeção). No grupo do laser, um prematuro morreu de sepses, 5 semanas após a foto coagulação e um de falência respiratória, 4 semanas após. Os autores do estudo não correlacionaram as mortes aos tratamentos e sim às comorbidades dos RNPT relacionadas à prematuridade. Outro ECR (Karkhaneh 2016), reportou não ocorrência de morte até a alta hospitalar e até 90 semanas de idade gestacional corrigida<sup>112</sup>.

#### 4.1.6. Qualidade metodológica

##### 4.1.6.1 Risco de Viés nos estudos incluídos

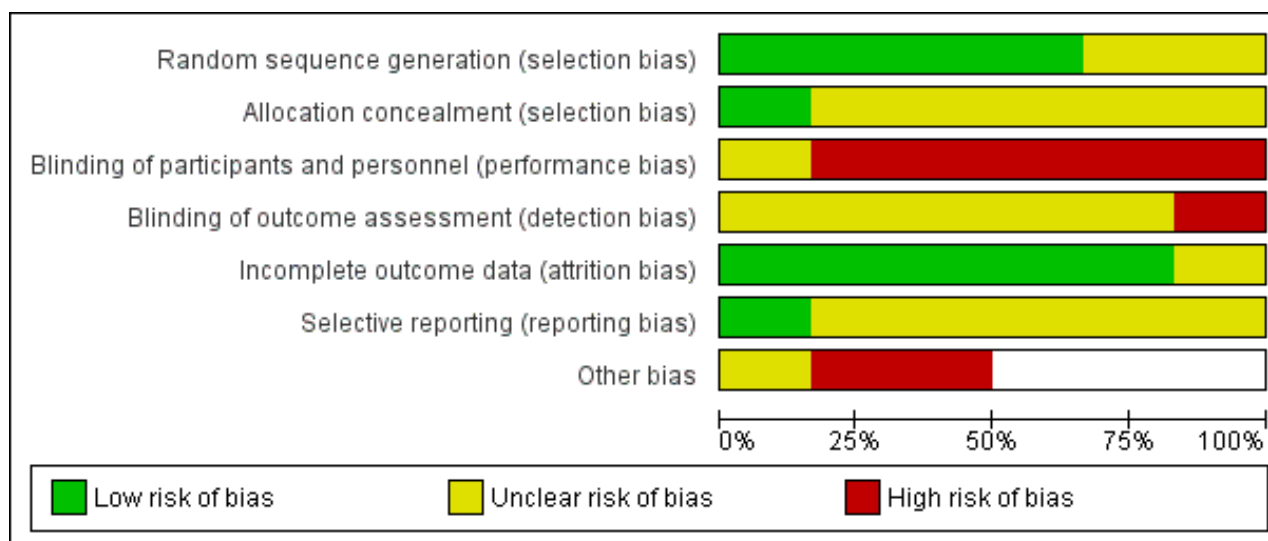
Os ensaios clínicos randomizados foram avaliados quanto ao risco de viés. As Figuras 8 e 9 mostram as análises dos 6 estudos incluídos geradas pelo programa Revman<sup>109</sup>.

**Figura 8** - Resumo do risco de viés de acordo com o julgamento dos autores para cada domínio referente aos estudos incluídos.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Karkhaneh 2016	+	?	-	?	+	?	
Lepore 2015	+	?	-	?	+	?	-
Mintz-Hittner 2011	+	+	-	-	+	?	
Moran 2014	?	?	?	?	?	+	
O Keeffe 2016	?	?	-	?	+	?	-
Zhang 2017	+	?	-	?	+	?	?

Fonte: RevMan<sup>108</sup>.

**Figura 9** - Ilustração do risco de viés apresentado em porcentagens entre todos os estudos incluídos.



Fonte: RevMan<sup>108</sup>.

As tabelas 9 a 15 contem os detalhes das avaliações de viés dos seis ensaios clínicos randomizados incluídos e as respectivas justificativas.

**Tabela 9.** Análise do risco de viés do ECR - Mintz-Hittner (BEAT-ROP) 2011.

Viés	Risco	Justificativa
Geração da Alocação	Baixo	Randomização gerada por computador e controlada por pessoa independente do grupo de pesquisa.
Ocultação da Alocação	Baixo	O grupo de tratamento só foi revelado aos pesquisadores depois de atribuído.
Cegamento dos Participantes e Pesquisadores	Alto	Estudo não foi mascarado para os pais e pesquisadores.
Cegamento dos Avaliadores de desfechos	Alto	Avaliadores das recorrências não foram mascarados, assim que como o oftalmo pediatra que fez as refrações.
Controle de Dados Incompletos	Baixo	Todos os dados foram incluídos na análise (17% de perda no seguimento até 30 meses (resultados da refração).
Relato de Desfecho Seletivo	Incerto	Todos os desfechos foram reportados.

**Tabela 10.** Análise do risco de viés do ECR - Karkhaneh 2016.

<b>Viés</b>	<b>Risco</b>	<b>Justificativa</b>
Geração da Alocação	Baixo	Geração Computadorizada.
Ocultação da Alocação	Incerto	Não reportada ocultação.
Cegamento dos Participantes e Pesquisadores	Alto	Não feito cegamento dos participantes e pesquisadores.
Cegamento dos Avaliadores de desfechos	Incerto	Não fica claro se os avaliadores sabiam em que grupo estavam os participantes.
Controle de Dados Incompletos	Baixo	Não houve perda de seguimento.
Relato de Desfecho Seletivo	Incerto	Não fica claro se todos os desfechos foram relatados.

**Tabela 11.** Análise do risco de viés do ECR - Lepore 2014.

<b>Viés</b>	<b>Risco</b>	<b>Justificativa</b>
Geração da Alocação	Baixo	Randomização com série de números aleatórios.
Ocultação da Alocação	Incerto	Não fica claro se houve ocultação.
Cegamento dos Participantes e Pesquisadores	Alto	Não foi possível em função da randomização do olho.
Cegamento dos Avaliadores de desfechos	Incerto	Não fica claro se os avaliadores foram ocultados.
Controle de Dados Incompletos	Baixo	Não houve perda de seguimento.
Relato de Desfecho Seletivo	Incerto	Não fica claro se todos os desfechos foram publicados.
Outros	Alto	O olho que recebeu laser pode ter sido beneficiado pela absorção sistêmica da droga feita no outro olho.

**Tabela 12.** Análise do risco de viés do ECR - O’Keeffe 2016.

<b>Viés</b>	<b>Risco</b>	<b>Justificativa</b>
Geração da Alocação	Incerto	Não fica claro como os números foram gerados.
Ocultação da Alocação	Incerto	Não fica claro se houve ocultação.
Cegamento dos Participantes e Pesquisadores	Alto	Não foi possível em função da randomização por olho.
Cegamento dos Avaliadores de desfechos	Incerto	Não fica claro se houve mascaramento.
Controle de Dados Incompletos	Baixo	Não houve perda de seguimento.
Relato de Desfecho Seletivo	Incerto	Não fica claro se todos os desfechos foram reportados.
Outros	Alto	Pode ter havido absorção sistêmica e efeito <i>cross over</i> no grupo de laser.

**Tabela 13.** Análise do risco de viés do ECR - Moran 2014.

<b>Viés</b>	<b>Risco</b>	<b>Justificativa</b>
Geração da Alocação	Incerto	Não fica claro como foi feito o processo de randomização.
Ocultação da Alocação	Incerto	Não reportado.
Cegamento dos Participantes e Pesquisadores	Incerto	Não reportado.
Cegamento dos Avaliadores de desfechos	Incerto	Não reportado.
Controle de Dados Incompletos	Incerto	Não reportado.
Relato de Desfecho Seletivo	Baixo	Todos os desfechos propostos foram relatados.

**Tabela 14.** Análise do risco de viés do ECR - Zhang 2017.

<b>Viés</b>	<b>Risco</b>	<b>Justificativa</b>
Geração da Alocação	Baixo	Geração computadorizada.
Ocultação da Alocação	Incerto	Não fica claro se houve ocultação.
Cegamento dos Participantes e Pesquisadores	Alto	Não fica claro se houve mascaramento.
Cegamento dos Avaliadores de desfechos	Incerto	Não fica claro se houve mascaramento.
Controle de Dados Incompletos	Baixo	Não houve perda do seguimento.
Relato de Desfecho Seletivo	Incerto	Não fica claro se todos os desfechos foram relatados.

A tabela 15 mostra a análise de viés dos seis estudos observacionais incluídos.

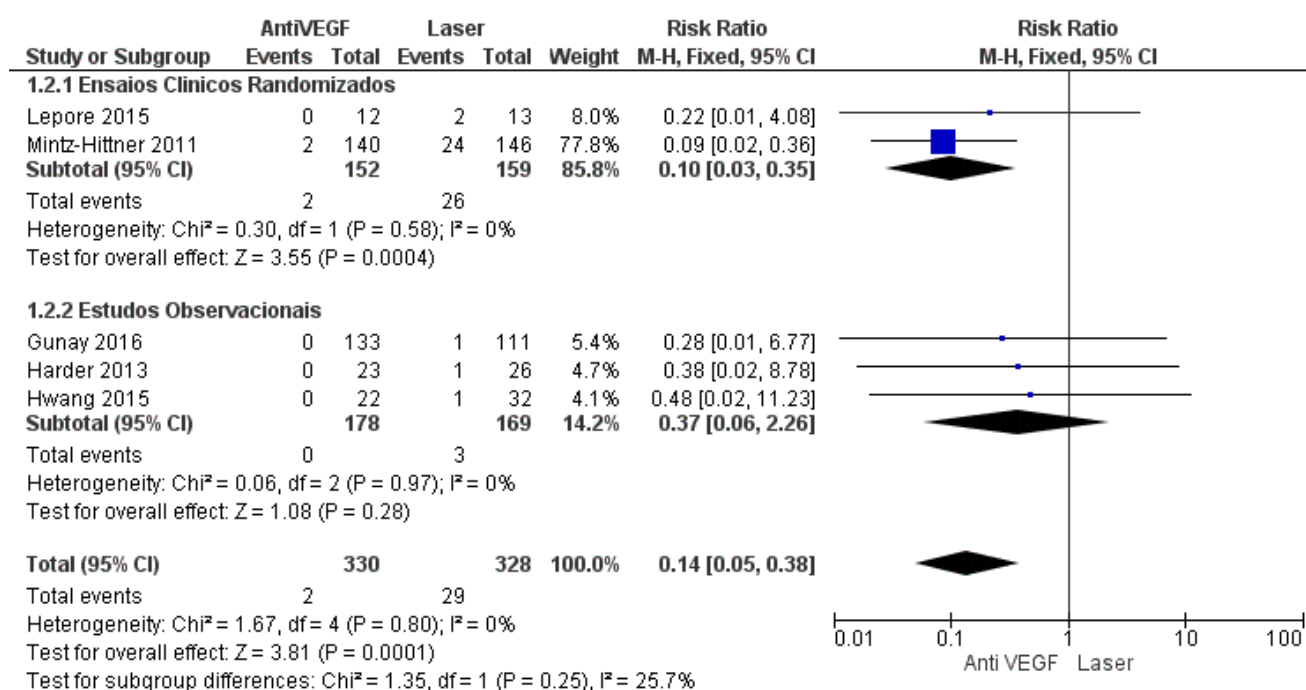
**Tabela 15.** Análise do risco de viés dos estudos observacionais incluídos na revisão.

Estudos	Domínios Pré-Intervenção e Intervenção			Domínios Pós-Intervenção				Risco total de Viés
	Viés de confusão	Viés na seleção de participantes	Viés na aferição da intervenção	Viés de não recebimento da intervenção atribuída	Viés por perda de dados	Viés na mensuração dos resultados	Viés por aferição dos desfechos	
Harder 2013	M	M	B	B	B	M	B	M
Isaac 2015	M	M	B	B	B	M	B	M
Hwang 2015	M	M	B	B	B	M	B	M
Gunay 2016	M	M	M	B	B	M	B	M
Mueller 2016	M	M	M	B	B	M	B	M
Walz 2016	M	M	B	B	M	B	B	M

B: baixo risco de viés, M: moderado risco de viés. Ferramenta utilizada: Robins-I<sup>98</sup>.

#### 4.1.7. Efeito das Intervenções

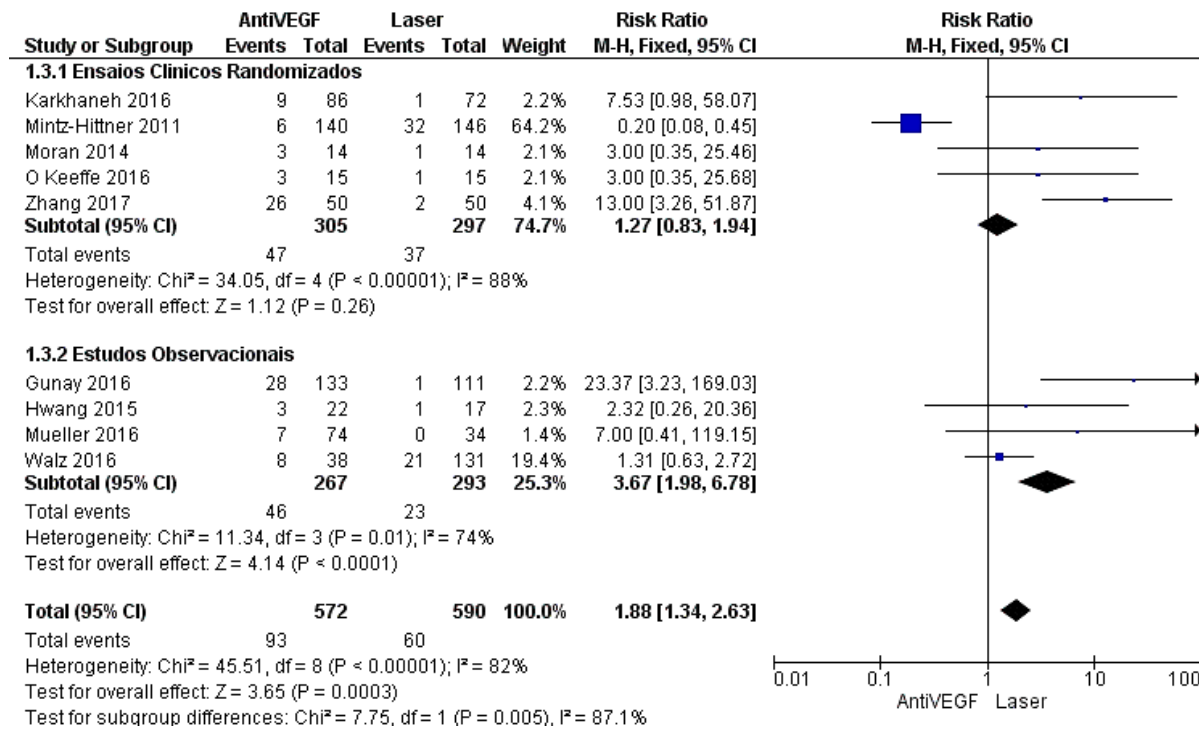
**Figura 10 –** Metanálise: comparação anti-VEGF versus laser. Desfecho: Progressão para descolamento de retina (Estágio >4) ou alteração estrutural grave.



**Comentários:** houve diferença estatística entre o grupo de anti-VEGF quando comparado com o do laser, na progressão para descolamento de retina ou alteração estrutural grave, favorecendo o anti-VEGF (RR 0.14 [IC 95% 0.05, 0.38] p=0.0001, I<sup>2</sup> = 0%).

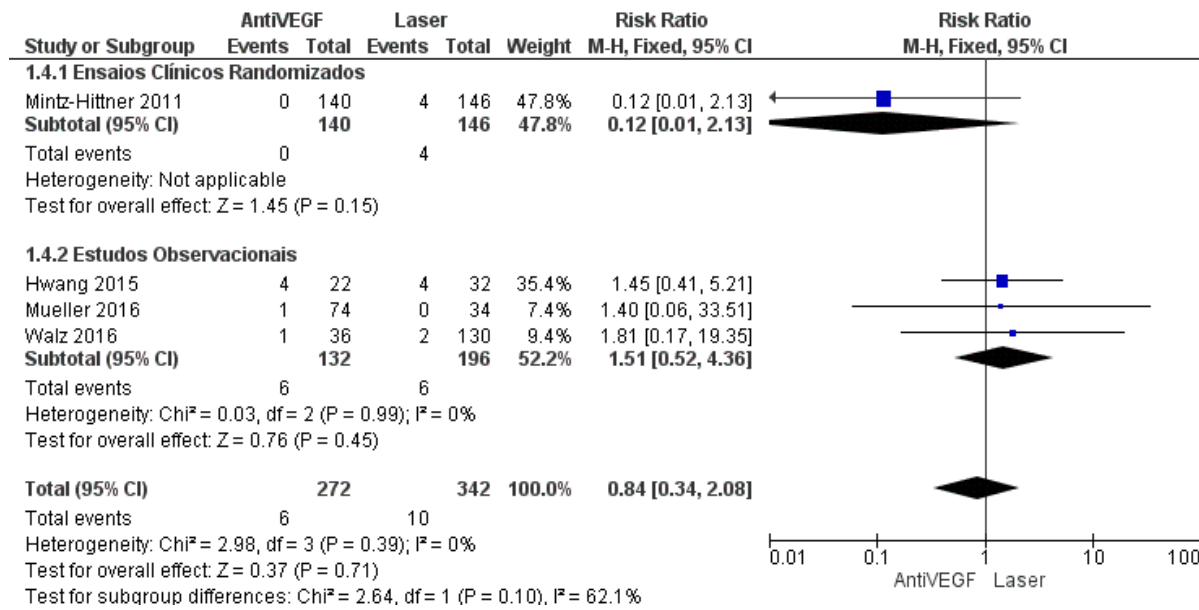


**Figura 11 -** Metanálise: comparação anti-VEGF versus laser. Desfecho: Recorrência da ROP.



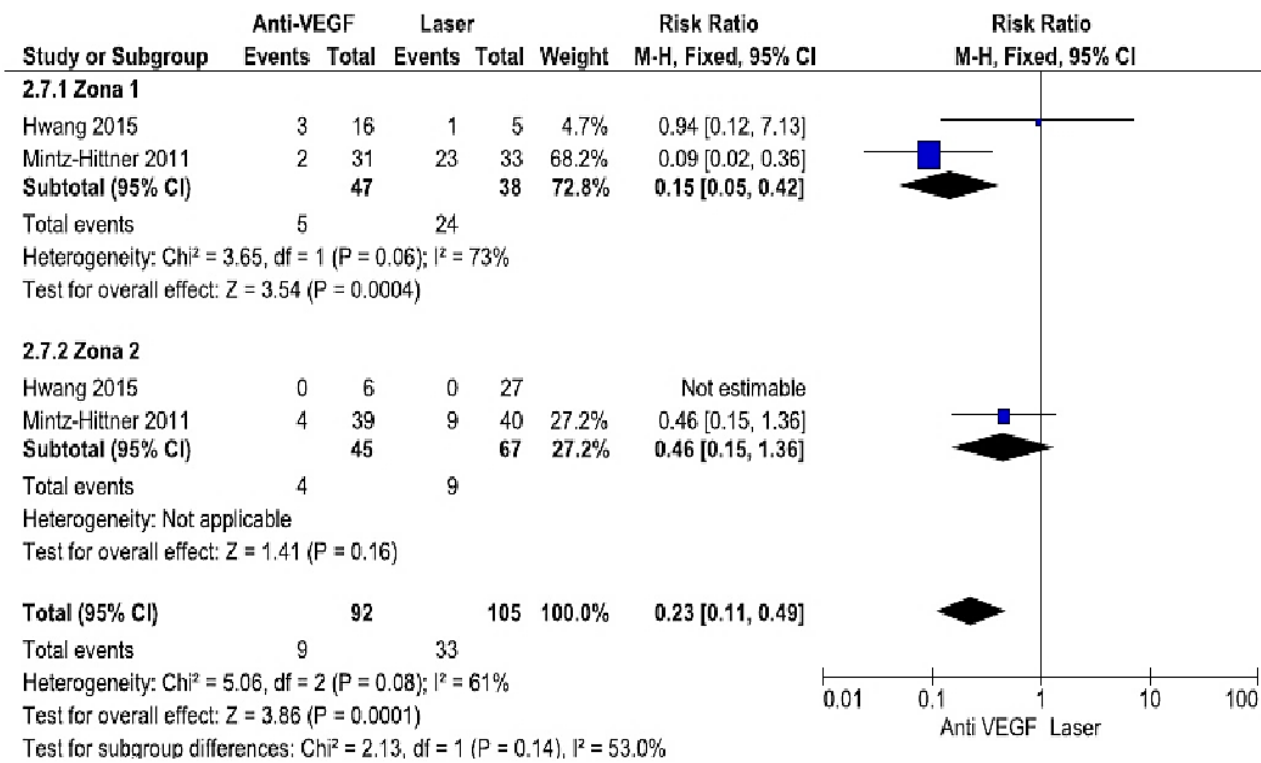
**Comentários:** houve diferença estatística entre o grupo de anti-VEGF quando comparado com o do laser, na ocorrência de recorrência da ROP exigindo re-tratamento, favorecendo o laser (RR 1.88 [IC 95% 1.34, 2.63] p=0.0003, I<sup>2</sup> = 82%).

**Figura 12** - Metanálise: comparação anti-VEGF versus laser. Desfecho: Complicações oculares.



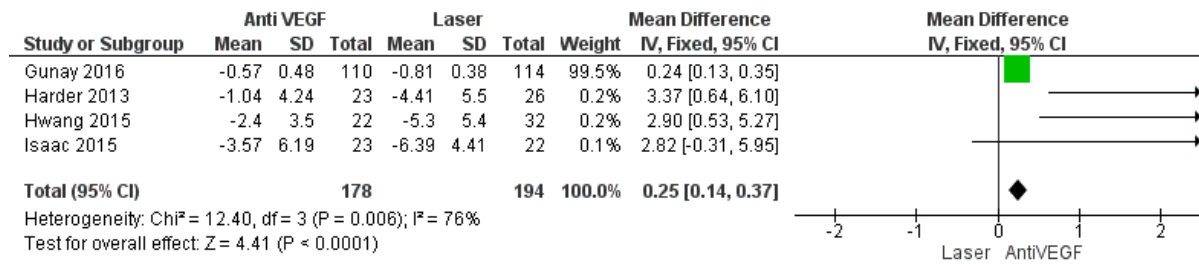
**Comentários:** não houve diferença estatística na ocorrência de complicações oculares entre o grupo de anti-VEGF quando comparado com o do laser, (RR 0.84 [IC 95% 0.34, 2.08] p=0.71, I<sup>2</sup> = 0%).

**Figura 13** – Metanálise: comparação anti-VEGF versus laser. Análise de sub-grupo entre ROP zona I versus zona II. Desfecho:Recorrência da ROP.



**Comentários:** na comparação entre as zonas de acometimento da ROP, o anti-VEGF apresentou menor risco de recorrência exigindo retratamento, que o laser, em prematuros com ROP em zona I (RR 0.23 [IC 95% 0.11, 0.49]  $p=0.0001$ ,  $I^2 = 61\%$ ).

**Figura 14** – Metanálise: comparação anti-VEGF versus laser. Desfecho: Avaliação dos danos anatômicos e funcionais - Erro refracional (miopia).



**Comentários:** houve diferença estatística entre o grupo de anti-VEGF quando comparado com o do laser, com relação à erro refracional (miopia), favorecendo o anti-VEGF (Diferença de média ponderada 0.25 [IC 95% 0.14, 0.37]  $p < 0.0001$ ,  $I^2 = 76\%$ ).

#### 4.1.8. Análise da qualidade das evidências (método GRADE)

Os Quadros 4 e 5 mostram os resultados da avaliação da qualidade das evidências verificada pelo GRADE. No Quadro 4 avaliamos somente os ECRs, e em função da baixa qualidade encontrada, avaliamos no Quadro 5, os estudos observacionais.

#### Quadro 4. Sumário dos resultados do GRADE (ECRs).

Summary of findings:

##### AntiVEGF versus Laser para Retinopatia da Prematuridade

Pacientes ou População: Recém Nascidos Prematuros portadores de ROP

Locais: Centros Hospitalares em Diversos Países

Intervenção: AntiVEGF

Comparação: Laser

Desfechos	Efeitos Absolutos* (95% IC)		Efeito Relativo (95% CI)	Número de Participantes	Certeza da Evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com Laser	Risco com AntiVEGF				
Cegueira ou Deficiência Visual Grave - Ensaios Clínicos Randomizados	Não houve estudos reportando esse desfecho					
Progressão para Descolamento de Retina (Estágios > 4) - Ensaios Clínicos Randomizados	164 per 1,000	<b>16 por 1,000</b> (5 a 57)	RR 0.10 (0.03 a 0.35)	311 (2 ECRs)	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a,b,c</sup>	Estimativas de Risco Calculadas pelos estudos de Mintz-Hitner et al (2011) e Lepore et al (2015)
Recorrência do ROP - Ensaios Clínicos Randomizados	125 per 1,000	<b>158 por 1,000</b> (103 a 242)	RR 1.27 (0.83 a 1.94)	602 (5 ECRs)	⊕⊕○○ BAIXA <sup>a,b</sup>	Estimativas de Risco Calculadas pelos estudos de Mintz-Hitner et al (2011), Karkhaneh et al (2016), Moran et al (2014), O'Keefe et al (2016), Zhang et al (2017)
Complicações Oculares - Ensaios Clínicos Randomizados	27 per 1,000	<b>3 por 1,000</b> (0 to 58)	RR 0.12 (0.01 a 2.13)	286 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a,b,c</sup>	Estimativas de Risco Calculadas pelo Estudo de Mintz-Hitner et al (2011)

**\*LEGENDA:**

CI: Intervalo de Confiança, OR: Odds ratio; RR: Risco Relativo; AntiVEGF: antiangiogênico, ROP: Retinopatia da Prematuridade

**GRADE Working Group – Classificação da Evidência**

**Alto:** Há grande confiança que o efeito verdadeiro é próximo ao efeito esperado

**Moderado:** O efeito esperado é possivelmente próximo ao efeito estimado, mas há a possibilidade dele apresentar alguma diferença.

**Baixa:** A confiança no efeito estimado é limitada, O efeito verdadeiro pode ser substancialmente diferente do efeito estimado

**Muito Baixa:** Há pouca confiança no efeito estimado e o efeito verdadeiro é passível de ser substancialmente diferente do efeito estimado

#### Explicações

- a. Tamanho da amostra insuficiente
- b. Incapacidade de cegamento de pesquisadores e avaliadores
- c. Diferentes Estágios Avaliados

Fonte: GRADEpro GDT<sup>121</sup>

**Quadro 5.** Sumário dos resultados do GRADE (Estudos Observacionais).

Desfechos	Risco Relativo (95%IC)	Nº de Participantes (Estudos)	Qualidade da Evidência	Comentários
Cegueira ou Alteração Estrutural Grave	<b>Nenhum estudo reportou este desfecho</b>			
Progressão para Descolamento de Retina (Estágios > 4)	<b>RR 0.37 (0.06 a 2.26)</b>	347 (3 estudos)	Muito Baixa	a,b,c
Recorrência do ROP	<b>RR 3.67 (1.98 a 6.78)</b>	560 (4 estudos)	Baixa	a,b
Complicações Oculares	<b>RR 1.51 (0.52 a 4.36)</b>	328 (3 estudos)	Muito Baixa	a,b,c

- a. Tamanho amostral insuficiente.
- b. Falta de cegamento de pesquisadores e avaliadores
- c. Diferentes estágios avaliados

Fonte: GRADEpro GDT<sup>121</sup>

## 5. DISCUSSÃO

---

A revisão sistemática é ferramenta útil para indicar aspectos relevantes de determinada problemática, sendo em geral capaz de propor novos rumos e possibilidades para estudos futuros, gerando melhor qualidade da evidência científica e embasamento para a prática clínica<sup>122</sup>.

Existe nos dias atuais, um crescente consenso na literatura sobre o importante papel da terapia anti-VEGF no tratamento da ROP. Porém a grande variabilidade metodológica e a baixa qualidade das evidências geradas pelos estudos disponíveis, mantêm a desconfiança da comunidade científica em relação à eficácia e principalmente à segurança sistêmica do uso destas drogas, a longo prazo, em prematuros<sup>123,124</sup>.

Em 2009, uma revisão sistemática sobre o uso *off label* de bevacizumabe em ROP, incluiu nove estudos observacionais e nenhum ensaio clínico randomizado. Segundo a conclusão dos autores, não haviam evidências suficientes até então, para embasar a utilização da referida droga na prática clínica<sup>125</sup>.

Em 2012, outra revisão incluiu dez estudos, sendo nove observacionais e um ECR multicêntrico com tamanho amostral pequeno, o então recém-publicado BEAT-ROP<sup>93</sup>; que sugeria que a monoterapia com bevacizumabe intravítreo poderia ser um tratamento de primeira linha viável para casos selecionados de ROP zona I<sup>126</sup>. O estudo BEAT-ROP, porém, não foi planejado para avaliar a segurança e os efeitos deletério das drogas anti-VEGF no desenvolvimento sistêmico dos prematuros.

Em 2015, nova revisão sistemática incluiu 24 estudos e somente um ECR, o mesmo BEAT-ROP, concluindo que apesar dos potenciais efeitos benéficos da

terapia anti-VEG na preservação do campo visual e diminuição da incidência de erros refrativos, o risco de efeitos sistêmicos não poderia ser descartado<sup>127</sup>.

Uma revisão da Colaboração Cochrane, publicada em 2016 e atualizada em 2018, que não realizou metanálises, incluiu seis ECRs, sendo cinco que avaliaram o anti-VEGF como monoterapia e um que avaliou anti-VEGF associado ao laser. Segundo os autores, dados insuficientes de desfechos importantes e sobre efeitos sistêmicos a longo prazo impossibilitavam a recomendação do uso rotineiro de agentes anti-VEGF intravítreos como monoterapia ou em conjunto com a terapia a laser, em bebês prematuros com ROP tipo 1<sup>57,92</sup>.

Li e colaboradores em recente revisão publicada sobre o assunto, incluíram quatro ECRs e cinco estudos observacionais e, constataram que o laser apresentou menor risco de retratamento que o anti-VEGF mas que poderia apresentar mais complicações locais e maior taxa de alta miopia pós tratamento<sup>128</sup>. A revisão, porém, não utilizou o sistema GRADE para graduar a qualidade das evidências e a força dos resultados obtidos.

A presente revisão incluiu 12 estudos (seis ECRs e seis estudos observacionais não randomizados), avaliando a terapia anti-VEGF como monoterapia, com 677 participantes e 1288 olhos analisados.

Os resultados das metanálises indicaram que o tratamento com anti-VEGF foi eficaz, apresentando risco significativamente menor de evolução para descolamento de retina e alteração estrutural grave, que o laser. Já com relação à recorrência da ROP, o tratamento com laser apresentou menor risco que o anti-VEGF. Porém na análise subgrupo, na comparação entre as zonas de acometimento da ROP, o anti-VEGF apresentou menor risco de recorrência exigindo retratamento que o laser, em prematuros com ROP em zona I.



Os tratamentos foram equivalentes com relação ao risco de ocorrência de complicações oculares. Outrossim, o tratamento com anti-VEGF apresentou risco significativamente menor de acarretar miopia após o tratamento.

Nenhum dos estudos incluídos reportou o desfecho funcional (cegueira ou deficiência visual grave). O motivo provável é o tempo de seguimento dos prematuros tratados que na maioria dos estudos ainda é pequeno, não possibilitando uma medida objetiva do déficit visual nos prematuros. O maior tempo de seguimento nos estudos incluídos foi de 54 semanas (13,5 meses). Nenhum dos estudos reportou medidas indiretas de avaliação da acuidade visual, como o teste do olhar preferencial de escolha forçada ou sua variante (teste de Teller)<sup>129</sup>.

O resultado do desfecho estrutural nesta revisão (evolução para descolamento de retina e alteração estrutural grave), é importante porque atesta a eficácia da terapia anti-VEGF e a coloca em condições de igualdade ao tratamento padrão da ROP, que é a fotocoagulação a laser<sup>130</sup>. Ademais, pode indicar que as drogas antiangiogênicas podem ser uma opção de primeira escolha para tratar ROP e não mais apenas uma terapia complementar de resgate por falha do laser ou; a que deve ser utilizada em situações especiais, como quando há opacidade de meios e alto risco anestésico do prematuro<sup>130,131</sup>. Outro fator a ser considerado com o resultado deste desfecho é que a manutenção da integridade anatômica da retina é um indício indireto de preservação da visão.

Com relação ao risco de recorrência de ROP após o tratamento, o estudo BEAT-ROP, que é referência entre os ensaios clínicos que tratam sobre terapia anti-VEGF em ROP, encontrou uma taxa significativamente maior de recorrência para zona I e II com laser do que com bevacizumabe (26% versus 6%)<sup>93</sup>. O resultado desta revisão, favorecendo o laser, pode ter sido causado por alguns fatores relacionados à

qualidade dos estudos incluídos. Na metanálise que avaliou este desfecho, nota-se entre os ensaios clínicos, que o estudo com maior tamanho amostral e consequente força estatística foi o BEAT-ROP, cujo resultado favorece o anti-VEGF<sup>93</sup>, enquanto os outros com menor número de participantes, favoreceram o laser. A alta heterogeneidade nesta metanálise ( $I^2= 82\%$ ), causada possivelmente pela variação nas definições de recorrência encontradas nos estudos, principalmente entre os não randomizados, e pelos diferentes estágios de ROP avaliados, pode também ter influenciado o resultado. O tempo de seguimento dos prematuros após o tratamento, é outro fator que pode ter contribuído. Um estudo de 2016, do mesmo grupo que publicou o BEAT-ROP, avaliou retrospectivamente 241 prematuros do estudo original (471 olhos), que tiveram seguimento maior (65ª semana de idade gestacional corrigida), e maior taxa de recorrência de ROP (7,2%), do que a relatada no BEAT-ROP (6%)<sup>132</sup>. Segundo os autores, as taxas de recorrência de ROP em prematuros tratados com anti-VEGF tendem a aumentar com o tempo de acompanhamento dos RNPT.

Na análise de subgrupo, os resultados desta revisão foram semelhantes aos encontrados pela revisão de Sankar e colaboradores<sup>57</sup>, que também reportou redução significativa do risco de recorrência de ROP requerendo tratamento em prematuros com ROP em zona 1, tratados com anti-VEGF. No entanto, o número de eventos na metanálise é muito reduzido para uma conclusão definitiva sobre o resultado.

Em outro desfecho avaliado, a ocorrência de complicações oculares, não houve diferença entre as terapias, apesar do número de eventos na metanálise ser pequeno e de três estudos incluídos não referirem se tiveram ou não alguma complicação relacionada aos tratamentos. Este resultado pode indicar que ambos são seguros para o olho, o que beneficia a injeção intra-vítrea de anti-VEGF, por ser um procedimento

muito mais simples, que não exige anestesia geral e que pode ser feito na unidade neonatal.

Outro desfecho relacionado à efeitos tardios dos tratamentos é a ocorrência de erros refracionais, especialmente miopia. Poucos estudos incluídos reportaram dados para metanálise, que apresentou alta heterogeneidade ( $I^2 = 76\%$ ), e por isso a força da evidência é pequena. Apesar disso, o resultado mostra maior risco de miopia em prematuros tratados com laser. Estudos com maior tamanho amostral e tempo de seguimento são necessários para confirmar estes achados.

O mecanismo que leva à miopia após aplicação de laser na retina ainda é desconhecido. Nos olhos dos prematuros com e sem ROP, existe com frequência a miopia decorrente do estado de imaturidade do organismo. Ela é caracterizada por ser não axial, e associada ao aumento da profundidade da córnea, diminuição da profundidade da câmara anterior e aumento da espessura do cristalino<sup>1343, 134</sup>. Estas características são resultado do retardo de desenvolvimento do segmento anterior do olho que ocorre em parte, pela diminuição dos níveis de fatores de crescimento locais, ligados ao processo de vasculogênese fisiológica. A destruição da retina periférica pelo laser, potencializa este retardo, podendo levar à aumento da miopia<sup>135, 136</sup>.

A avaliação da segurança sistêmica da terapia anti-VEGF nesta revisão não foi possível, em função dos estudos incluídos não reportarem dados suficientes para a realização de uma metanálise. Poucos estudos relataram dados de mortalidade e morbidade, e não os relacionaram com os tratamentos. Esta questão é muito importante e envolve vários fatores que precisam ser envolvidos na formulação de futuros ensaios clínicos que avaliem a segurança da terapia antiangiogênica em ROP. Apesar da grande quantidade de estudos utilizando drogas anti-VEGF para o tratamento da ROP na literatura atual, existe grande diversidade de doses e

esquemas terapêuticos e a segurança farmacocinética e sistêmica delas ainda não é totalmente conhecida. A droga mais utilizada ainda é o bevacizumabe, que não foi desenvolvida para uso ocular e que, segundo alguns estudos pode ser detectada no sangue dos prematuros até 60 dias após o tratamento<sup>137, 138</sup>. A maior preocupação é relativa ao desenvolvimento do sistema nervoso central e potenciais sequelas cognitivas, motoras e de linguagem<sup>139</sup>.

Na presente revisão, dos doze estudos incluídos, onze utilizaram o bevacizumabe. A dose mais frequente foi a metade da dose usual em adultos (0,625 mg/0,025 ml), mas um ECR utilizou o dobro (1,25 mg) e outro, uma dosagem maior ainda (1,50mg). Estes dados são preocupantes, já que a dosagem e o volume utilizados nos estudos foram definidos pelos autores empiricamente, sem embasamento científico quanto à dose adequada para o olho do neonato pré-termo.

O volume vítreo de um prematuro é de cerca de 1 mL, enquanto o de um adulto é de aproximadamente 4 mL. Já o volume de sangue é de cerca de 120 mL por ocasião do tratamento pela ROP, contra 5000 mL, no adulto. Portanto, há menos efeito da diluição do fármaco no volume sangüíneo do bebê prematuro em comparação com o do adulto<sup>140</sup>, o que pode potencializar os efeitos sistêmicos.

Em prematuros extremos esta diferença aumenta, o que pode dificultar a comparação de resultados sobre eficácia e efeitos colaterais da terapia anti-VEGF, de estudos realizados em países desenvolvidos onde os prematuros são menores, com os de países em desenvolvimento, onde a ROP ocorre em neonatos mais maduros. Talvez o futuro seja individualizar o tratamento com base no olho e na criança<sup>139</sup>.

Com relação à qualidade das evidências obtidas nesta revisão, a análise dos quesitos de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos, seguindo os padrões de avaliação da Colaboração Cochrane, revelou na compilação geral, risco

incerto de viés. Este resultado revela uma qualidade metodológica questionável, uma vez que a maioria dos estudos não reportou itens importantes para a avaliação.

Os itens que mais contribuíram para baixar a qualidade metodológicas dos estudos randomizados foram a falta de cegamento de participantes, pesquisadores e avaliadores; e a randomização por olho, ou seja, um olho para anti-VEGF e o outro para laser. Este tipo de randomização acarreta interferência no efeito do tratamento do olho que recebe laser, pela absorção sistêmica da droga.

A avaliação dos estudos não randomizados, quanto ao risco de viés, feita pela ferramenta ROBINS-I<sup>99</sup> revelou risco moderado, em função principalmente do viés de confundimento e seleção de participantes (falta de randomização) e de mensuração dos resultados, por falta de cegamento dos avaliadores.

Além da avaliação metodológica, esta revisão utilizou o sistema GRADE que tem sido utilizado para classificar a força da recomendação das evidências em saúde, pela Organização Mundial da Saúde e pela Colaboração Cochrane<sup>100</sup>.

A qualidade da evidência encontrada variou de muito baixa a baixa, revelando que a confiança na evidência gerada pelos estudos incluídos é limitada e há relativa incerteza quanto aos achados.

Durante a confecção desta revisão identificamos algumas limitações. A primeira delas foi o número reduzido de ensaios clínicos randomizados, e a falta de qualidade metodológica e de uniformidade na apresentação dos desfechos, que aumenta significativamente a heterogeneidade nas metanálises.

O tamanho amostral, pequeno na maioria dos estudos, também limitou o poder estatístico necessário para detectar diferença em alguns desfechos. Existem dificuldades inerentes à população estudada, como a alta taxa de mortalidade e morbidade relacionadas ao estado de prematuridade, que limitam a inclusão de

participantes nos ensaios clínicos. Sabe-se que o número amostral ideal em estudos de ROP é praticamente impossível. Cálculos feitos com base no clássico estudo ETROP<sup>53</sup>, indicam que para uma avaliação da mortalidade a um nível de significância de 5% e com 80% de poder, seria necessária uma amostra de 2800 crianças. Uma avaliação da toxicidade local ou sistêmica exigiria uma amostra ainda maior<sup>58</sup>. Contudo, a metade dos ECRs incluídos nesta revisão avaliaram 15 ou menos participantes. Em função da falta de evidências do melhor modelo de estudo, que é o ensaio clínico randomizado, há a tendência atual de inclusão de estudos observacionais não randomizados em revisões sistemáticas.



## 6. CONCLUSÕES

---



## **6. CONCLUSÕES**

### **6.1. Conclusões gerais**

De acordo com os resultados desta RS podemos concluir que:

1. A terapia antiangiogênica foi eficaz quando usada em monoterapia, reduzindo significativamente o risco de ocorrência de descolamento de retina e alteração estrutural grave, quando comparada à terapia padrão com laser.
2. O tratamento com laser apresentou risco menor de recorrência de ROP que a terapia anti-VEGF.
3. Os tratamentos foram equivalentes com relação ao risco de ocorrência de complicações oculares.
4. A terapia antiangiogênica apresentou menor risco de recorrência exigindo retratamento que o laser, em prematuros com ROP em zona I.
5. Os recém-nascidos pré-termo tratados com anti-VEGF apresentaram significativamente menos miopia após o tratamento, que os tratados com laser.

### **6.2. Implicações para a prática clínica**

Há evidências, de muito baixa a baixa qualidade, de que a terapia antiangiogênica é eficaz, induz menos miopia e reduz a recorrência da ROP em zona 1; sendo equivalente ao laser na ocorrência de complicações oculares. No entanto, ainda faltam evidências sobre a segurança sistêmica de seu uso em prematuros.

### **6.3. Implicações para a pesquisa**

Novos estudos prospectivos randomizados com boa qualidade metodológica, e tamanho amostral suficiente para diminuir a imprecisão dos achados, que avaliem principalmente a segurança sistêmica da terapia anti-VEGF a longo prazo, são necessários para suprir as lacunas que não puderam ser preenchidas por esta revisão sistemática.

## **7.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

## 7. Referências Bibliográficas

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012, 379: 2162-2172.
2. Drillien C.M, Cockburn F The low-birth-weight infants. Neonatal Medicine, Blackwell Scientific Publications, 1974 pp. 51–61.
3. Beckwith L, Rodning C. Intellectual functioning in children born preterm: recent research . L. Okagaki & R.J. Sternberg (Orgs.), Directors of development influences on the development of the children's thinking. 1991. (pp. 25-58).
4. World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases (ICD) 10 <Internet>. Available [from](http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/) <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>.
5. Oshiro CGS & Naufel HG. Avaliação Física e Classificação. In: Aguiar CR, Costa H de PF, Rugulo LMS de S. O recém-nascido de muito baixo peso. 2ª Ed. São Paulo, Editora Atheneu. 2010, p.23-34.
6. Institute of Medicine: Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. Washington, D.C.: National Academy Press; 2007.
7. Howson CP, Kinney MV, McDougall L et al. Born Too Soon: Preterm birth matters. *Repr Health* 2013, 10 (Suppl 1):S1. p.1-9.
8. Graziano RM, Leone CR. Problemas oftalmológicos mais frequentes e desenvolvimento visual do pré-termo extremo. *J Pediatr*. 2005; 81(1 Supl):S95-S100.
9. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev*. 2008;84(2):77-82.
10. Zin A, Gole GA. Retinopathy of Prematurity - Incidence Today. *Clinics in Perinatology*. 2013; 40(2):185–200.
11. Terry TL. Fibroblastic Overgrowth of Persistent Tunica Vasculosa Lentis in Infants Born Prematurely. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1942; 40:262–84.

12. Terry TL. Retrolental Fibroplasia in the Premature Infant: V. Further Studies on Fibroplastic Overgrowth of the Persistent Tunica Vasculosa Lentis. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1944; 42:383–96.
13. Heath P. Pathology of the retinopathy of prematurity: retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol.* 1951 Sept;34(9):1249–59.
14. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia: a clinical approach. *Med J Aust.* 1951; 2(2): 48-50.
15. Crosse VM, Evans PJ. Prevention of retrolental fibroplasia. *AMA Arch Ophthalmol.* 1952; 48(1): 83-7.
16. Patz A. The role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Trans Am Ophthalmol Soc,* 66:940-85, 1968.
17. Valentine PH, Jackson JC, Kalina RE, Woodrum DE. Increased survival of low birth weight infants: impact on the incidence of retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 1989;84(3):442-5.
18. Fielder AR, Quinn GE. Retinopathy of prematurity. In: Taylor D, Hoyt CS, editors. *Pediatric ophthalmology and strabismus.* 3<sup>rd</sup> ed. London: Elsevier Saunders; 2005. p.506-30.
19. Hameed B, Shyamanur K, Kotecha S, Manktelow BN, Woodruff G, Draper ES, et al. Trends in the incidence of severe retinopathy of prematurity in a geographically defined population over a 10-year period. *Pediatrics.* 2004;113(6):1653-7.
20. Zin A. The increasing problem of retinopathy of prematurity. *Comm Eye Health.* 2001;14(40):58-9.
21. Kong L, Fry M, Al-Samarraie M. An update on progress and the changing epidemiology of causes of childhood blindness worldwide. *JAAPOS.* 2012; 16:501-507.
22. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res* 2013; 74: pp. 35-49.
23. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol.* 2018 Apr 19. pii: S0039-6257(17)30326-0. [Epub ahead of print].

24. Zin AA, Magluta C, Pinto MF, Entringer AP, Mendes-Gomes MA, Moreira ME, Gilbert C. Retinopathy of prematurity screening and treatment cost in Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2014 Jul;36(1):37-43.
25. Graziano RM, Leone CR, Cunha SL, Pinheiro AC. Prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 1997;73(6):377–82.
26. Lucio KCV, Bentlin MR, Augusto ACL, Corrente JE, Toscano TBC, El Dib RP, Jorge EC, Screening Algorithm ROPScore for prediction of Retinopathy of Prematurity in a Brazilian Population. *Clinics*, 2018 v.73 [Epub a head].
27. Portes ALF, Baraúna H, Jevaux G. Perfil clínico e epidemiológico de recém-natos prematuros com muito baixo peso no Rio de Janeiro: estudo de 152 pacientes. *Rev Bras Oftalmol*. 2010; 69 (6): 389-94.
28. Fortes Filho JB, Lermann VL, Costa MC, Procianoy RS. Prevalência da retinopatia da prematuridade no Centro de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Arq Bras Oftalmol* 2004;67(4 Supl):55.
29. Fortes Filho JB, Procianoy L, Innocente C. Prevalência e tratamento da Retinopatia da Prematuridade pela fotocoagulação com diodo-laser no Centro de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Arq Bras Oftalmol*2005;68 (4 Supl):25.
30. Terry T. Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in premature infants 2 Report of cases. Clinical aspects. *Arch. Ophthalmol*. 1943; 29: 36-53.
31. Owens WC, Owens EU. Retrolental fibroplasia in premature infants. *Am J Ophthalmol*. 1949. 32: 1-29.
32. Fortes Filho JB. Baixo ganho ponderal como preditor da retinopatia da prematuridade. (Tese de Doutorado em Ciências). São Paulo. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, 2009.
33. Witmer AN, Vrensen GFJM, Van Noorden CJF. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye diseases. *Retinal and Eye Research*. 2003; 22: 1-29.
34. Hellstrom A, Engstrom E, Hard AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003; 112(5):1016-20.
35. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin Neonatol*. 2003;8(6):469-73.
36. Lorenz B, Stieger K. Retinopathy of prematurity: recent developments in diagnosis and treatment. *Expert Rev. Ophthalmol*. 2015; 10(2), 167–182.

37. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics* 2005; 115: 990–96.
38. Hellström A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *The Lancet*. 2013; 382 October 26: 1445-53.
39. Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB, Santos PGB, Costa MV, Procianny RS. The influence of gestational age on the dynamic behavior of other risk factors associated with retinopathy of prematurity (ROP). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248:893-900.
40. Fielder AR, Shaw DE, Robinson J, Ng YK. Natural history of retinopathy of prematurity: a prospective study. *Eye (Lond)*. 1992;6(Pt 3):233-42.
41. Fortes Filho JB, Bonomo PP, Maia M. Weight gain measured at 6 weeks after birth as a predictor for severe retinopathy of prematurity: study with 317 very low birth weight preterm babies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(6):831-6.
42. Kim TI, Sohn J, Pi SY, Yoon YH. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2004;18(2):130-4.
43. Christiansen SP, Fray KJ, Spencer T. Ocular outcomes in low birth weight premature infants with intraventricular hemorrhage. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2002;39(3):157-65.
44. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics*. 2005;115(4):990-6.
45. An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(8):1130-4.
46. An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1987;105(7):906-12.
47. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2005 ;123(7):991-9.

48. Retinopathy of Prematurity. <https://www2.health.vic.gov.au/hospitals-and-health-services/patient-care/perinatalproductive/neonatalehandbook/conditions/retinopathy-prematurity>.
49. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics* 2005;115: e518–e525.
50. Zin A, Florêncio T, Filho F. Guidelines proposal for screening and treatment of retinopathy of prematurity (ROP). *Arq Bras Oftalmol* 2008 ;70(5):875–83.
51. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Pediatrics*. 1988;81(5):697- 706.
52. Early treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2003; 12:1684–94
53. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(7):991-9.
54. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Pediatrics*. 1988;81(5):697- 706.
55. Houston SK, Wykoff CC, Berrocal AM. Laser treatment for retinopathy of prematurity. *Lasers Med Sci*. 2013;28(2):683-92.
56. Lyon DW, Warren DF. A Clinical Guide to Retinopathy of Prematurity. Research in the diagnosis and treatment of ROP has greatly enhanced our knowledge of the disease. *Rev of Optometry*. 2006;143(2).
57. Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growthfactor (VEGF) drugs for treatmentof retinopathy of prematurity. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018; 1: Art. No.: CD009734.
58. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *New England Journal of Medicine* 2011;364(7):603–15.
59. Michaelson, IC. The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans Ophthalmol UK*, v. 68, p.137-180, 1948.



60. Senger DR, Van De Water L, Brown LF. Vascular permeability factor (VPF, VEGF) in tumor biology. *Cancer Metast Rev* 1993 12: 303.
61. Connolly DT, Heuvelman DM, Nelson R, Olander JV, Eppley BL, Delfino JJ, Siegel NR, Leimgruber RM, Feder J. Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis. *J. Clin. Investig.* 1989; 84, 1470-78.
62. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989; 161, 851-58.
63. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat. Med.* 2003, 9, 669–676.
64. Connolly DT, Olander JV. Human vascular permeability factor. Isolation from U937 cells. *J Biol Chem.* 1989; 264, p.2017-24.
65. Witmer NA, Vrensen GF. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res.* 2003; 22, p.1-29.
66. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science.* 1989;246 (4935):1306-9.
67. Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev.* 1992;13(1):18-32.
68. Lamoreaux WJ, Fitzgerald ME, Reiner A, Hasty KA, Charles ST. Vascular endothelial growth factor increases release of gelatinase A and decreases release of tissue inhibitor of metalloproteinases by microvascular endothelial cells in vitro. *Microvasc Res.* 1998;55(1):29-42.
69. Hiratsuka S, Nakamura K, Iwai S, Murakami M, Itoh T, Kijima H. MMP9 induction by vascular endothelial growth factor receptor-1 is involved in lung-specific metastasis. *Cancer Cell.* 2002;2(4):289-300.
70. Sakurai E, Anand A, Ambati BK, van Rooijen N, Ambati J. Macrophage depletion inhibits experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(8):3578-85.
71. Storkebaum E, Carmeliet P. VEGF: a critical player in neurodegeneration. *J Clin Invest.* 2004;113(1):14-8.
72. Benjamin LE, Hemo I, Keshet E. A plasticity window for blood vessel remodelling is defined by pericyte coverage of the preformed endothelial network and is regulated by PDGF-B and VEGF. *Development.* 1998;125(9):1591-8.

73. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N. Engl. J. Med.* 1994; 131: 1480-87.
74. Nork M, Dubielzig RR, Christia B.J, Miller PE, Miller JM, Cao J, Zimmer EP, Wiegand SJ. Prevention of experimental choroidal neovascularization and resolution of active lesions by VEGF trap in nonhuman primates. *Arch. Ophthalmol.* 2011; 129: 1042-52.
75. Tolentino MJ, Miller JW, Gragouda ES, Chatzistefanou K, Ferrara N, Adamis AP. Vascular endothelial growth factor is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular glaucoma in a nonhuman primate. *Arch. Ophthalmol.* 1996; 114: 964–70.
76. Stone J, Chan-Ling T, Pe'er J. Role of vascular endothelial growth factor and astrocyte degeneration in the genesis of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37:290-9.
77. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ. Humanization of a anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res.* 1997;57:4593-9.
78. Hera R, Keramidas M. Expression of VEGF and angiopoietins in subfoveal membranes from patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:589-96.
79. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2805-16.
80. Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR, Leff SR, Rosenfeld PJ, Ciulla TA. Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a phase I/II multicenter, controlled, multidose study. *Ophthalmology.* 2006; 113(4):642.e1-4.
81. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2335-42.
82. Beer PM, Wong SJ. Vitreous levels of unbound bevacizumab and unbound vascular endothelial growth factor in two patients. *Retina.* 2006;26: 871-76.
83. Gaudreault J, Fei D. Preclinical pharmacokinetics of ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:726-33.

84. Kovach J, Schwartz SG, Flynn Jr HW, Scott IU. Anti-VEGF treatment strategies for Wet AMD. *Journal of Ophthalmology*. 2012; Published online 2012 Feb 28. doi: 10.1155/2012/786870.
85. Holz FG, Roider J, Ogura Y, Korobelnik JF, Simader C, Groetzbach G, Vitti R, Berliner AJ, Hiemeyer F, Beckmann K, Zeitz O, Sandbrink R. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(3):278-84.
86. Cheung N, Wong IY, Wong TY. Ocular anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: overview of clinical efficacy and evolving applications. *Diabetes Care*. 2014;37(4):900-5.
87. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114:855-9.
88. Shah PK, Narendran V, Tawansy KA. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for post laser anterior segment ischemia in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol*. 2007;55:75-6.
89. Travassos A, Teixeira S, Ferreira P. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy or prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007;38:223-7.
90. Mintz-Hittner HA, Kuffel RR Jr. Intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina*. 2008;28(6):831-8.
91. Law JC, Recchia FM, Morrison DG. Intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2010;14:6-10.
92. Sankar MJ, Sankar J, Mehta M, Bhat V, Srinivasan R. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 2. [DOI: 10.1002/14651858.CD009734.
93. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, BEATROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *New England Journal of Medicine* 2011;364(7):603–15.
94. Stahl A, Hellstrom A, Smith LEH. Insulin-like growth factor-1 and anti-vascular endothelial growth factor in retinopathy of prematurity: has the time come? *Neonatology*. 2014; 106:254-260.
95. Castellanos MAM, Shwartz S, Hernandez-Rojas ML. Long-term effect of antiangiogenic therapy for retinopathy of prematurity up to 5 years of follow-up. *Retina* 2013; 33:329-338.

96. Hu J, Blair MP, Shapiro MJ, Lichtenstein SJ, Galasso JM, Kapur R. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(8):1000–1006.
97. Higgins 2011 Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011)*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [handbook.cochrane.org](http://handbook.cochrane.org).
98. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
99. Falavigna M. Avaliação dos critérios de qualidade metodológica em estudos observacionais (Internet). Acesso em Março 2018, disponível em: [htanalyze.com/wp-content/uploads/2018/03/Inca-D1A5-Qualidade-e-GRADE-Estudos-não-randomizados.pdf](http://htanalyze.com/wp-content/uploads/2018/03/Inca-D1A5-Qualidade-e-GRADE-Estudos-não-randomizados.pdf).
100. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
101. Howick J. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence 2009 [Internet]. Oxford: CEBM; 2009 [citado 25 Jun 2017]. Disponível em: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
102. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-94.
103. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):407-15.
104. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1283-93.
105. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1294-302.

106. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1303-10.
107. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1277-82.
108. The Nordic Cochrane Centre TCC. Review Manager (RevMan) [programa de computador]. Versão 5.3.5. Copenhagen: The Cochrane Collaboration; 2014.
109. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche P, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009 Jul;6(7):e1000100.
110. Moran S, O'Keefe M, Hartnett C, Lanigan B, Murphy J, Donoghue V. Bevacizumab versus diode laser in stage 3 posterior retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmologica* 2014; Vol. 92, issue 6: e 496–7.
111. Lepore D, Quinn GE, Molle F, Baldascino A, Orazi L, Sammartino M, et al. Intravitreal bevacizumab versus laser treatment in type 1 retinopathy of prematurity: report on fluorescein angiographic findings. *Ophthalmology* 2014;121 (11):2212–9.
112. Karkhaneh R, Khodabande A, Riazi-Eafahani M, Roohipoor R, Ghassemi F, Imani M, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab for zone-II retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmologica* 2016;94(6):e417–20.
113. O'Keefe N, Murphy J, O'Keefe M, Lanigan B. Bevacizumab compared with diode laser in stage 3 posterior retinopathy of prematurity: a 5 year follow up. *Irish Medical Journal* 2016;109(2):355.
114. Zhang G, Yang M, Zeng J, Vakros G, Su K, Chen M, et al. Shenzhen Screening for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Comparison of intravitreal injection of ranibuzumab versus laser therapy for zone II treatment-requiring retinopathy of prematurity. *Retina* 2016 Aug 12
115. Harder BC, Schlichtenbrede FC, von Baltz S, Jendritza W, Jendritza B, Jonas JB. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: refractive error results. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(6):1119-1124.e1.
116. Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, Lambert SR. Outcomes after Intravitreal Bevacizumab versus Laser Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity: A 5-Year Retrospective Analysis. *Ophthalmology.* 2015; 122(5): 1008–1015.

117. Isaac M, Mireskandari K, Tehrani N. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with bevacizumab versus laser. *J AAPOS*. 2015 Apr;19(2):140-4.
118. Mueller B, Salchow DJ, Waffenschmidt E, Jousseaume AM, Schmalisch G, Czernik C, Bührer C, Schunk KU, Girschick HJ, Winterhalter S. Treatment of type I ROP with intravitreal bevacizumab or laser photocoagulation according to retinal zone. *Br J Ophthalmol*. 2017 Mar;101(3):365-370.
119. Gunay M, Sukgen EA, Celik G, Kocluk Y. Comparison of bevacizumab, ranibizumab, and laser photocoagulation in the treatment of retinopathy of prematurity in Turkey. *Current Eye Research* 2016;42(3):462–9.
120. Walz JM, Bemme S, Pielen A, Aisenbrey S, Breuß H, Alex AF, Wagenfeld L, Schiedel S, Krohne TU, Stahl A. The German ROP Registry: data from 90 infants treated for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(8):e744-e752.
121. GRADE's software for Summary of Findings, tables, Health Technology Assessment and Guidelines (GRADEpro GDT). <https://grade.pro.org/>
122. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
123. VanderVeen DK., Melia, M, Yang MB., Hutchinson AK., Wilson LB., Lambert SR., Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Primary Treatment of Type 1 Retinopathy of Prematurity A Report by the American Academy of Ophthalmology *Ophthalmology*. 2017; 124:619-33.
124. Darlow BA, Ells AL, Gilbert CE, et al. Are we there yet? Bevacizumab therapy for retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98:F170–F174.
125. Micieli JA, Surkont M, Smith AF. Systematic Analysis of the Off-Label Use of Bevacizumab for Severe Retinopathy of Prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2009;148 (4): 536-543.e2.
126. Mititelu M, Chaudhary KM, Lieberman RM. An evidence-based meta-analysis of vascular endothelial growth factor inhibition in pediatric retinal diseases: part 1. Retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2012; 49(6):332-40.
127. Pertl L, Steinwender G, Mayer C, Hausberger S, Pöschl E-M, Wackernagel W, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Safety of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Inhibitors for the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *PLoS ONE*. 2015; 10(6): e0129383.

128. Li Z, Zhang Y, Liao Y, Zeng R, Zeng P, Lan Y. Comparison of efficacy between antivascular endothelial growth factor (VEGF) and laser treatment in Type-1 and threshold retinopathy of prematurity (ROP). *BMC Ophthalmology*. 2018; 18:19-29.
129. **Salomão SR. Desenvolvimento da acuidade visual de grades. *Psicologia USP*. 2007; 18(2), 63-81.**
130. Wang F, Zhang P, Sun X. The role of laser photocoagulation in the anti-vascular endothelial growth factor therapy era. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2015;51(12):885-887.
131. Kara C, Hekimoglu E, Petriçli IS, Akil H. Intravitreal bevacizumab as rescue therapy following treatment failure with laser photocoagulation in retinopathy of prematurity. *Journal of Current Ophthalmology*.2018;30(1): 80-84.
132. Mintz-Hittner HA, Geloneck MM, Chuang AZ. Clinical Management of Recurrent Retinopathy of Prematurity after Intravitreal Bevacizumab Monotherapy. *Ophthalmology*. 2016;123(9):1845-55.
133. ChenTC, Tsai TH, Shih YF, Yeh PT ; Yang CH ; Hu FC et al. Long-term evaluation of refractive status and optical componentes in eyes of children born prematurely. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.2010;51(12):6140-48.
134. Yang CS, Wang AG, Shih YF, Hsu WM. Long term biometric optic componentes of diode laser-treated threshold retinopathy of prematurity at 9 years of age. *Acta Ophthalmol*.2013;91(4): e276-e282.
- 135.Lue CL, Hansen RM, Reisner DS, Find IO, Petersen RA, Fulton AB. The course of myopia in Children with mild retinopathy of prematurity. *VisionRes*.1995;35(9):1329-35.
136. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group.Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminar results. *Arch Ophthalmol*.1988;106(4):471-79.
137. Kong L, Bhatt AR, Demny AB, Coats DK, Li A, Rahman EZ et al. Pharmacokinetics of bevacizumab and its effects on serum VEGF and IGF-1 in infants with retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(2):956–61.
138. Hong YR, Kim YH, Kim SY, Nam GY, Cheon HJ, Lee SJ. Plasma concentrations of vascular endothelial growth factor in retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab injection. *Retina*. 2015;35(9):1772–77.
139. Morin J, Luu TM, Superstein R, Ospina LH, Lefebvre F, Simard MN et al. Neurodevelopmental Outcomes Following Bevacizumab Injections for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics* 2016;137(4):e20153218.

140. Hartnett, ME. VEGF antagonist therapy for ROP. Clin Perinatol. 2014; 41(4): 925–943.

## 8. APÊNDICES

**Apêndice 1.** Formulário de extração de dados de ensaios clínicos

### Formulário de extração de dados de ensaios clínicos

**ID - autor, ano de publicação:**

---

**Ação a ser tomada**

**O que será perguntado ao autor:**

---

**MÉTODO**



1. Desenho:
2. Multicêntrico ou único-centro:
3. Período do estudo:
4. Justificativa para o tamanho da amostra:
5. Geração da alocação:
6. Ocultação da alocação:
7. Mascaramento dos participantes e investigadores:
8. Mascaramento dos avaliadores de desfechos:
9. Dados dos desfechos incompletos:
10. Relato seletivo:
11. Outros vieses:
12. Análise por intenção de tratar utilizada:
13. Duração do seguimento:

---

#### **PARTICIPANTES**

1. N:
2. Sexo:
3. Idade (media):
4. Cenário do estudo:
5. Critérios de inclusão:
6. Critérios de exclusão:

---

#### **INTERVENÇÃO**

##### *1. Grupo experimental:*

- 1.1 Dose:
- 1.2 Administração:
- 1.3 Número de vezes por dia:
- 1.4 Duração:

##### *2. Grupo controle:*

- 2.1. Dose:
- 2.2. Administração:
- 2.3. Número de vezes por dia:
- 2.4. Duração:

---

#### **DESFECHOS AVALIADOS**

1. Desfecho primário:
-

---

2. Desfecho secundário:

3. Contínuo ou dicotômico:

---

### NOTAS

1. Observações:

## Apêndice 2

Estudos Excluídos e razões para exclusão.

<b>Trabalho</b>	<b>Motivo da Exclusão</b>
Bancalari 2013	Terapia a Laser é utilizada como resgate da monoterapia da injeção intravítrea, sem grupo controle
Chen 2014	Terapia combinada anti-VEGF + Laser vs anti-VEGF + Vitrectomia. Não há uso dos tratamentos em monoterapia.
Erol 2015	Estudo é uma serie de casos comparando o uso de injeção intravítrea de Beacizumabe versus Injeção Intravítrea de Ranibizumabe

Goloneck 2014	Trata-se de RCT que utiliza a mesma população estudada no BEAT-ROP (Mintz-Hittner 2011)
Gunay 2015	Comparação entre anti-VEGF vs Laser, só com casos de APROP (forma da doença mais severa)
Harder 2012	Não foi possível descartar se a população estudada é a mesma do outro estudo incluído
Lee 2010	compara IVB + Laser vs Laser
Sukgen 2017	Comparação de anti-VEGF vs Laser, em população RNs portadores ROP estágio 4 (com descolamento de retina)
Yoon 2017	Comparação de Laser vs anti-VEGF + Laser simultâneo versus anti-VEGF + laser em um segundo momento. (sem monoterapia anti-VEGF)
Wieckowski 2017	Série de casos em que a injeção intravítrea é utilizada como terapia de resgate após o uso do Laser.
Wu 2013	Série de caso com anti-VEGF, sem grupo controle.
Wong 2015	Série de casos com terapia de resgate com laser.

### Apêndice 3

Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa



Universidade Estadual Paulista  
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.  
CEP: 18.618-970  
Fone: (14) 3880-1608 / 3880-1609  
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br  
kleber@fmb.unesp.br  
e-mail coordenadoria: smolina@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde  
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 02 de junho de 2016

Of. 43/2016-CEP

Ilustríssima Senhora  
Profa. Dra. Eliane Chaves Jorge  
Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e CCP da  
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Profa. Eliane,

Informo que o projeto de pesquisa "**Eficácia e segurança dos antiogênicos no tratamento da retinopatia da prematuridade. Metanálise proporcional de série de casos**", conduzido pelo aluno Matheus Ogata, com o objetivo de Mestrado Profissional da Residência Médica, orientado por Vossa Senhoria, trata-se de **Revisão Sistemática da Literatura**, sem necessidade de obtenção de Parecer Ético.

Atenciosamente,

Profa. Dra. Silvana Andréa Molina Lima  
Coordenadora do CEP

## Parecer do Comitê de Ética sobre a mudança de nome do Projeto de Pesquisa



unesp

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
Campus de Botucatu



## MUDANÇA DE TÍTULO EM PROJETO DE PESQUISA\*

Objetivo Acadêmico: Dissertação de Mestrado

Título constante no parecer inicial de aprovação:

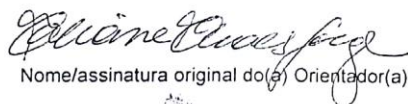
EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANTIANGIOGÊNICOS NO  
TRATAMENTO DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE.  
METANÁLISE PROPORCIONAL DE SÉRIE DE CASOS.

Título final:

EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANTIANGIOGÊNICOS NO  
TRATAMENTO DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE.  
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Data da reunião do CEP que aprovou o parecer inicial: 04/06/2016  
Número: 43/2016

Declaramos que o trabalho não sofreu alterações nos objetivos e/ou conteúdo metodológico da época de apresentação para análise do CEP.

  
Nome/assinatura original do(a) Orientador(a)

  
Nome/assinatura original do(a) Orientado(a)