



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

Tatiana Ribeiro Mendes Costa

**EFETIVIDADE DOS ANTIANGIOGÊNICOS NO TRATAMENTO
DE DOENÇAS RETINIANAS: ESTUDO DE VIDA REAL**

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^a. Assoc. Eliane Chaves Jorge

**Botucatu
2020**

Tatiana Ribeiro Mendes Costa

**EFETIVIDADE DOS ANTIANGIOGÊNICOS
NO TRATAMENTO DE DOENÇAS RETINIANAS:
ESTUDO DE VIDA REAL.**

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^a. Assoc. Eliane Chaves Jorge

Botucatu
2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 9/5651

Costa, Tatiana Ribeiro Mendes.

Efetividade e segurança dos antiangiogênicos no
tratamento de doenças retinianas : estudo de vida real /
Tatiana Ribeiro Mendes Costa. - Botucatu, 2020

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

Orientador: Eliane Chaves Jorge

Capes: 40101177

1. Retina - Doenças - Estudos de casos. 2. Drogas -
Efeitos colaterais. 3. Neovascularização.

Palavras-chave: Antiangiogênicos; Doenças
vasoproliferativas da retina; Efeitos colaterais;
Efetividade; Segurança.

Dedicatórias

Dedico esse trabalho....

*.. aos meus pais, Andréa Costa e Luis Fernando Mendes Costa
pessoas que amo, pelo exemplo de sabedoria, dedicação, por me
encorajarem a seguir meus sonhos e por me incentivarem em todas
minhas decisões.*

*... à minha irmã Isabela Costa, irmã de alma e companheira de vida
que foi semeada com amor, respeito, alegria e paciência.*

Agradecimentos

À minha orientadora Professora Dra. Eliane Chaves Jorge, pela paciência e dedicação a este trabalho e disponibilidade em me ajudar sempre, mesmo quando o momento que estamos vivendo não seja dos melhores.

Aos docentes e ex docentes da Disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Dr. Antônio Carlos Lottelli Rodrigues, Dra. Amélia Kamegasawa, Dr. Edson Nacib Jorge, Dra Eliane Chaves Jorge, e Dra. Silvana Artioli Schellini pelo ensino da oftalmologia. Aos médicos contratados da Disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Dr. Álvio Isao Shiguematsu, Dr. Higor Alexandre Pavoni Gomes, Dra. Kellen Cristiane do Vale Lúcio, Dr. Mitsuo Hashimoto, Dra. Roberta Lilian Fernandes de Sousa Meneghim, Dr Luiz Vieira e Sá II, Dra Luísa Fioravanti Schaal 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 jornada incrível que foi concluir a residência nesse serviço que aprendi a amar.

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 Obrigada a todos.

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.”

Charles Chaplin

Resumo

COSTA TRM. Efetividade dos antiangiogênicos no tratamento de doenças retinianas: Estudo de vida real [dissertação]. Botucatu, SP: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista-UNESP; 2020.

Introdução: O tratamento das retinopatias proliferativas foi revolucionado pelos antiangiogênicos, que estabilizam o processo de neovascularização e contribuem para a manutenção e melhora da acuidade visual. No entanto, a efetividade do tratamento depende de vários fatores, como a aderência dos pacientes aos protocolos de injeções intravítreas mensais, o custo das drogas e os potenciais efeitos adversos locais e sistêmicos. O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB) foi um dos primeiros no Brasil a implementar o uso de antiangiogênicos no tratamento de doenças retinianas no sistema único de saúde (SUS), com as dificuldades inerentes à um serviço público. **Objetivo:** Avaliar a efetividade do tratamento de retinopatias proliferativas com antiangiogênicos no HCFMB. **Material e Métodos:** Estudo observacional descritivo com pacientes portadores de retinopatias proliferativas, maiores de 18 anos, de ambos os sexos, com indicação de tratamento com drogas antiangiogênicas, de fevereiro de 2017 a fevereiro de 2020. **Resultados:** Foram estudados 156 pacientes (203 olhos), sendo 81 homens (52%) e 75 mulheres (48%). A idade variou de 47 a 90 anos com média de 67 anos. Dos 156 pacientes, 100 eram diabéticos com edema macular (EMD), 30 tinham DMRI, 22 apresentaram oclusão de ramo da veia central da retina (ORVR) e quatro desenvolveram oclusão da veia central da retina (OVCR). Houve melhora transitória da média de acuidade visual nos primeiros seis meses em relação aos valores iniciais, nos olhos com ORVR ($p < 0,05$), e manutenção ou piora da acuidade visual nos pacientes com EMD, DMRI e OVCR durante o seguimento. Houve redução na média da espessura macular em todos os grupos de pacientes, sendo significativa a variação em relação aos valores iniciais nos olhos com EMD e ORVR ($p < 0,001$). A média de injeções intravítreas nos três anos variou de 3,7 nos olhos com EMD a 5,75 em OVCR. No primeiro ano variou de 2,08 a 3,25, no segundo de 1,66 a 2,63 e no terceiro de 1,66 a 2 injeções. A droga mais utilizada foi o bevacizumabe (90,8%), seguida do ranibizumabe (8,4%) e aflibercept (0,8%). **Conclusão:** o tratamento antiangiogênico em esquema flexível, dentro do sistema público de saúde, foi efetivo em reduzir a espessura macular mas apresentou resultados na acuidade visual desfavoráveis ao longo do tempo.

Palavras chaves: inibidores da angiogênese, tratamento, degeneração macular, retinopatia diabética, oclusão da veia retiniana, sistema único de saúde.

Abstract

COSTA TRM. Effectiveness of antiangiogenics in the treatment of retinal diseases: Real-life study [dissertation]. Botucatu, SP: Botucatu Medical School, Paulista State University-UNESP; 2020.

Introduction: The treatment of proliferative retinopathies has been revolutionized by antiangiogenics, which stabilize the neovascularization process and contribute to the maintenance and improvement of visual acuity. However, the effectiveness of a treatment depends on several factors, such as patients' adherence to monthly intravitreal injections protocols, the cost of drugs, and the potential local and systemic adverse effects. The Clinical Hospital of the Botucatu Medical School (HCFMB) was one of the first in Brazil to implement the use of antiangiogenics in the treatment of retinal diseases in the Brazilian Public Health System (SUS), with the difficulties inherent in public service. **Objective:** To evaluate the effectiveness of the treatment of proliferative retinopathies with antiangiogenics in HCFMB. **Methods:** Descriptive observational study with patients with proliferative retinopathies, over 18 years old, of both sexes, with an indication for treatment with antiangiogenic drugs, from February 2017 to February 2020. **Results:** 156 patients were studied (203 eyes), with 81 men (52%) and 75 women (48%). The age ranged from 47 to 90 years, with an average of 67 years. Of the 156 patients, 100 were diabetic with macular edema (EMD), 30 had AMD, 22 had a branch retinal vein occlusion (BRVO), and four developed central retinal vein occlusion (CRVO). There was a transient improvement in the mean of visual acuity in the first six months concerning the initial values, in the eyes with BRVO ($p < 0.05$), and maintenance or worsening of visual acuity in patients with EMD, AMD, and CRVO during the follow-up. There was a reduction in the mean macular thickness in all groups of patients, with a significant variation concerning the initial values in the eyes with EMD and BRVO ($p < 0.001$). The average of intravitreal injections in the three years was low, ranging from 3.7 in the eyes with EMD to 5.75 in CRVO. In the first year, it ranged from 2.08 to 3.25, in the second from 1.66 to 2.63, and the third from 1.66 to 2 injections. The most used drug was bevacizumab (90.8%), followed by ranibizumab (8.4%) and aflibercept (0.8%). **Conclusion:** antiangiogenic treatment in a flexible scheme, within the public health system, was effective in reducing macular thickness but presented unfavorable visual acuity results over time.

Keywords: angiogenesis inhibitors, treatment, macular degeneration, diabetic retinopathy, retinal vein occlusion, public health system.

Lista de Figuras

Lista de Figuras

Figura 1	Variação média da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) em relação à visita inicial, ao longo de 24 meses nos olhos com edema macular diabético (EMD).	44
Figura 2	Variação média da melhor acuidade visual corrigida (MAVC), em relação à visita inicial ao longo de 12 meses nos olhos com degeneração macular relacionada à idade (DMRI).	45
Figura 3	Variação média da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) em relação à visita inicial ao longo de 24 meses nos olhos com oclusão de ramo da veia central da retina (ORVR).	46
Figura 4	Variação média da espessura macular subfoveal central (EMSC) em relação à visita inicial em olhos com edema macular diabético.	48
Figura 5	Variação média da espessura macular subfoveal central (EMSC) em relação à visita inicial em olhos com DMRI.	49
Figura 6	Variação média da espessura macular subfoveal central (EMSC) em relação à visita inicial em olhos com ORVR.	50

Lista de Tabelas

Lista de Tabelas

Tabela 1	Características da avaliação basal dos 156 pacientes (203 olhos) submetidos a tratamento antiangiogênicos.	42
Tabela 2	Valores da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) em LogMAR, nos olhos com edema macular diabético (EMD).	43
Tabela 3	Valores da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) em LogMAR, nos olhos com degeneração macular relacionada à idade (DMRI).	45
Tabela 4	Valores da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) em LogMAR, nos olhos com oclusão de ramo da veia central da retina (ORVR).	46
Tabela 5	Valores da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) em LogMAR nos olhos com oclusão de veia central da retina (OVCR).	47
Tabela 6	Valores da espessura macular subfoveal central (EMSC) nos olhos com edema macular diabético em 12 meses de seguimento.	48
Tabela 7	Valores da espessura macular subfoveal central (EMSC) nos olhos com DMRI no período de 12 meses.	49
Tabela 8	Valores da espessura macular subfoveal central (EMSC) nos olhos com ORVR no período de 12 meses.	50
Tabela 9	Valores da espessura macular subfoveal central (EMSC) nos olhos com OVCR no período de 12 meses.	51
Tabela 10	Número e distribuição média de injeções de antiangiogênicos, nos olhos com EMD, DMRI, ORVR e OVCR.	52
Tabela 11	Distribuição das injeções intravítreas realizadas nos olhos com EMD, DMRI, ORVR e OVCR, por droga utilizada.	53

Lista de abreviaturas e Símbolos

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVC	Acidente vascular cerebral
DMRI	Degeneração macular relacionada à idade
DRIL	Disorganization of the retinal inner layers
EMD	Edema macular diabético
EPR	Epitélio pigmentar da retina
EMSC	Espessura macular subfoveal central
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
FMB	Faculdade de Medicina de Botucatu
HC-FMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
LogMAR	Logarítimo do menor ângulo de resolução visual
MAVC	Melhor acuidade visual corrigida
OCT	<i>Optical coherence tomography</i>
ORVR	Oclusão de ramo da veia central da retina
OVCR	Oclusão da veia central da retina
PIO	Pressão intraocular
PRN	<i>Pró re nata</i>
RD	Retinopatia diabética
SUS	Sistema Único de Saúde
TAE	Tratar e Estender
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VISION	VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization
VPF	Vascular permeability fator
UNESP	Universidade Estadual Paulista

>	maior que
±	mais ou menos
<	menor que
%	porcentagem
µm	Micrômetro

Sumário

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	
1.1. Angiogênese	23
1.2. VEGF e Olho	24
1.3. Agentes anti-VEGF	25
1.4. Segurança	28
1.5 . Esquemas de Tratamento	29
1.6. Estudos de vida real	30
1.7. Justificativa	30
2. OBJETIVOS	31
2.1. Objetivos	32
3. MATERIAL E MÉTODOS	33
3.1. Tipo de Estudo	34
3.2 Local do Estudo	34
3.3. Análise Ética	34
3.4. População do Estudo	35
3.5 Avaliação Clínica e Oftalmológica	35
3.6. Tratamento Antiangiogênico	35
3.7. Técnicas Utilizadas	36
3.8. Análise Estatística	38
4. Resultados	39
4.1 Caracterização Geral da Amostra	40
4.2. Avaliação Clínica Oftalmológica	44
4.3. Tratamento Antiangiogênico	49
4.4. Efeitos adversos	50
4.5. Complicações	51
4.6. Corticoesteróides	51
5. DISCUSSÃO	52
6. CONCLUSÕES	57
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
8. ANEXOS	70

Introdução

1. Introdução

1.1. Angiogênese

A formação de novos vasos no organismo humano pode ocorrer por diferentes processos. No início do desenvolvimento embrionário eles são formados pelo processo conhecido como vasculogênese, em que as células endoteliais progenitoras (angioblastos e hemangioblastos) se diferenciam e proliferam dentro de um tecido avascular e se juntam para formar uma rede tubular primitiva, denominada de plexo vascular primitivo (1). A angiogênese, é o processo pelo qual a trama inicial é modificada, havendo a formação de novos vasos via brotamento de células endoteliais maduras de vasos pré-existentes. Este processo ocorre em situações fisiológicas e de doença (2).

A angiogênese fisiológica ocorre durante a embriogênese, porém ao longo da vida permanece quiescente, sendo observada apenas em alguns processos, como na cicatrização tecidual e no ciclo ovariano. Em situações anormais, pode ocorrer em doenças inflamatórias e vaso proliferativas, onde é caracterizada pela neovascularização ineficaz, e em processos neoplásicos, onde há neovascularização excessiva (3,4). A formação de novos vasos em situações de doença é de suma importância para a regularização do fluxo sanguíneo, aporte de oxigênio e nutrientes, e transporte de células de defesa para os tecidos lesados (5).

O controle da angiogênese é feito por um balanço entre fatores endógenos promotores e inibidores. Vários fatores solúveis, proteínas da matriz, e diferentes tipos celulares participam da regulação desse complexo processo, que tem várias etapas: aumento da permeabilidade vascular e depósito de fibrina extravascular; desarranjo da parede vascular com remoção dos pericitos; degradação da membrana basal e da matriz extracelular; migração da célula endotelial na matriz extracelular remodelada; proliferação da célula endotelial; formação de estruturas tubulares; inibição da proliferação e migração da célula endotelial; reconstituição da membrana basal; maturação dos complexos juncionais; construção da parede vascular pelo recrutamento e diferenciação de células murais, pericitos e células de músculo liso e estabelecimento de fluxo sanguíneo no novo vaso (1).

Dentre os diversos fatores descritos como promotores ou angiogênicos, um dos mais importantes é o VEGF (*vascular endothelial growth factor*) (6-9).

O VEGF, isolado pela primeira vez em 1983, é uma glicoproteína dimérica, membro da família das citocinas, com função importante na angiogênese, pela capacidade de induzir a proliferação e migração das células endoteliais, além de aumentar a permeabilidade vascular (6-9). Existem diversos subgrupos de VEGF, dentre eles, o VEGF-A, VEGF-B, fator de crescimento placentário, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E e VEGF-F. Em humanos, quatro isoformas biologicamente ativas de VEGF-A foram classificadas: VEGF121, VEGF165, VEGF189 e VEGF206 (10-14), e dois receptores do VEGF-A de alta afinidade com domínio da tirosina quinase, VEGFR-1 e VEGFR-2. O VEGFR-3, também com domínio tirosina quinase, tem afinidade pelo VEGF-C e VEGF-D (11,12).

O VEGF estimula a angiogênese de forma direta e indireta. Além de ser um potente mitógeno de células endoteliais (15,16), 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 (17,18). O VEGF também possui efeito pró-inflamatório (19, 20-21), neuroprotetor (22), e é um fator importante na estabilização e remodelação vascular (23).

1.2. VEGF e o Olho

Em 1948, Michaelson postulou que um fator de crescimento solúvel seria o responsável pelo crescimento de vasos na retina durante o período embrionário e em condições não fisiológicas (24). No entanto, a identidade exata deste fator misterioso permaneceria desconhecida ainda por várias décadas.

Na década de 1980, D'Amore *et al.*, e Glaser *et al.*, identificaram fatores angiogênicos na retina e no vítreo (*fibroblast growth factors 1 and 2*). Pouco tempo depois, Senger *et al.*, isolaram um fator de permeabilidade vascular 50.000 vezes mais potente que a histamina, o VPF (*vascular permeability factor*), que recebeu o nome de VEGF, quando Leung *et al.*, identificaram o seu efeito mitótico sobre células do endotélio vascular (25-30).

No olho, o VEGF é produzido principalmente por células endoteliais vasculares, epitélio pigmentar da retina (EPR), células da glia e de Müller, fibroblastos, macrófagos e células ganglionares (31,32). Condições de isquemia causam regulação positiva do VEGF, que estimula a produção de uma variedade de agentes endoteliais

mitogênicos, proliferação endotelial e a formação de neovasos retinianos (12). A transcrição aumentada de VEGF e a regulação positiva da angiogênese restauram o suprimento de oxigênio e a nutrição de tecidos afetados pela hipóxia (33).

O desenvolvimento e a progressão das principais doenças proliferativas da retina, como a degeneração macular relacionada à idade (DMRI), a retinopatia diabética (RD), e as oclusões venosas da retina, estão relacionadas aos efeitos pró-inflamatórios do VEGF e ao aumento da permeabilidade vascular e neovascularização, induzidas por ele (33). Pesquisas envolvendo os mecanismos de angiogênese possibilitaram o desenvolvimento de vários inibidores do VEGF, que revolucionaram a terapia e o prognóstico visual destas doenças retinianas (34,35).

1.3. Agentes Anti-VEGF

Em 1993, Kim *et al.*, identificaram anticorpos monoclonais capazes de neutralizar o VEGF-A e inibir o crescimento tumoral em estudos pré-clínicos (36). A descoberta possibilitou a produção de um anticorpo monoclonal recombinante humanizado específico para VEGF-A, o bevacizumab (Avastin®; Genentech / Roche), aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) americana como primeira linha de tratamento para o câncer colorretal metastático (37).

A ideia de utilizar a inibição do VEGF-A como uma estratégia terapêutica para a neovascularização ocular foi postulada por Stone *et al.*, em 1996, utilizando um modelo experimental de retinopatia da prematuridade em felinos (37). Posteriormente, outros estudos experimentais reforçaram a importância da inibição do VEGF-A no controle de outras doenças vaso proliferativas da retina (38-40).

A partir de então, dois anticorpos produzidos especificamente para o bloqueio da interação do VEGF com o seu receptor no olho foram desenvolvidos: o pegaptanibe sódico (Macugen®, Pfizer/Valeant, San Dimas, EUA), em 2004 e o ranibizumabe (Lucentis® Genentech/Roche, South San Francisco, EUA), em 2006 (41,42).

Ainda em 2006, o aflibercept (Eylea® Bayer S. A., Leverkusen, Alemanha), outro anti-VEGF desenvolvido originalmente para tratamento de câncer, também passou a ser utilizado como terapia ocular.

Uma nova droga, o brolucizumabe (Beovu® Genentech/Roche, South San Francisco, EUA), foi lançada no mercado americano em 2019 e deve chegar ao Brasil em 2020 (43,44).

1.3.1 Pegaptanibe

O pegaptanibe sódico é um aptâmero de RNA que se liga seletivamente à molécula de VEGF-165, isoforma do VEGF-A preponderante nos processos de neovascularização ocular, bloqueando e inibindo o estímulo para a angiogênese e aumento da permeabilidade vascular.

O estudo VISION (*VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization*) foi o primeiro ensaio clínico randomizado a demonstrar a eficácia do pegaptanibe sódico intravítreo na redução da perda visual em pacientes com DMRI. No entanto, apesar dos bons resultados, a sua utilização foi substituída na prática clínica, por novas drogas mais eficazes (41).

1.3.2. Ranibizumabe

O ranibizumabe é um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado recombinante que neutraliza todas as formas do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF-A). O tamanho menor da sua molécula, permite melhor penetração na retina e eliminação mais rápida da circulação sistêmica, em comparação ao bevacizumabe. Tem boa penetração na coroide e é transportada no EPR, dentro do segmento externo de fotorreceptores após a administração intravítrea (45).

A dose recomendada de ranibizumabe para administração intravítrea é de 0,5 mg e os melhores resultados ocorreram com o tratamento em regime mensal fixo (45).

No Brasil, o ranibizumabe foi registrado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para uso intraocular no tratamento da DMRI exsudativa, edema macular diabético (EMD), retinopatia diabética proliferativa, edema macular secundário à oclusão de ramo da veia central da retina (ORVR), oclusão da veia central da retina (OVCR), e neovascularização de coroide secundária a miopia patológica (46).

1.3.3. Bevacizumabe

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que tem como alvo todas as isoformas do VEGF-A, e vem sendo utilizado para o tratamento de doenças vaso proliferativas da retina como o ranibizumabe.

É a droga anti-VEGF mais utilizada na prática clínica pelo baixo custo e eficácia semelhante ao ranibizumabe (47), porém como foi desenvolvida e aprovada

originalmente para tratamento do câncer metastático de cólon e reto, o uso ocular dela é considerado até hoje, *off label* (47). Outra diferença em relação ao ranibizumabe é a menor afinidade ao VEGF. A análise farmacocinética da injeção intravenosa em pacientes permitiu estimar sua meia-vida em 20 dias (entre 11 e 50 dias). No vítreo, sua meia vida é de cinco ou seis dias, duas vezes mais longa que a do ranibizumabe (48).

A administração intravítrea do bevacizumabe de forma *off label* carecia de evidências científicas sólidas, porém estudos bem conduzidos demonstraram a não inferioridade dele em relação ao ranibizumabe e ratificaram a sua utilização na prática clínica (48-50).

1.3.4. Aflibercept

Outra droga antiangiogênica que vem sendo utilizada com bons resultados é o aflibercept (Eylea®), uma proteína de fusão solúvel, que consiste em dois receptores de citocinas extracelulares e uma região Fc humana de imunoglobulina G (IgG), que foi especificamente purificada para minimizar os riscos de toxicidade ocular e ter uma ação mais duradoura. Ela tem sido considerada uma alternativa aos outros agentes anti-VEGF, pela capacidade de ligação a todas as isoformas de VEGF-A e B, e ao fator de crescimento placentário (51).

A afinidade de ligação do aflibercept ao VEGF, portanto é significativamente maior do que a do ranibizumabe e bevacizumabe. O tempo de meia vida intravítrea é intermediário, entre a do ranibizumabe e a do bevacizumabe. A meia vida sistêmica, é de 5 a 6 dias após a administração endovenosa (52).

É recomendado uma aplicação de três injeções mensais consecutivas de aflibercept, seguidas de uma injeção a cada 8 semanas, não sendo necessária a monitorização entre os tratamentos. Ao final do primeiro ano de tratamento, os intervalos podem ser alargados em função de critérios anatômicos e funcionais. O acréscimo ideal ao intervalo de tratamento ainda não está definido. O planejamento das consultas de monitorização deve ser estabelecido pelo médico e pode ser mais frequente do que o período entre tratamentos (53).

Os resultados de alguns estudos sugerem uma possível superioridade do aflibercept na resolução do fluído sub-retiniano e dos descolamentos do epitélio pigmentado da retina (EPR), sem que isto se traduza, no entanto, numa vantagem em termos de acuidade visual (52-54).

1.3.5. Brolucizumabe,

O brolucizumab é um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado de cadeia única, produzido em células de *Escherichia coli* por meio de tecnologia de DNA recombinante. Apesar de ser uma droga recente, estudos demonstram que a sua eficácia é semelhante aos outros anti-VEGF (55).

Estudos clínicos para avaliar a eficácia destas drogas têm mostrado benefícios anatômicos e visuais significativos (52-55).

1.4 Segurança

As drogas anti-VEGF têm sido utilizadas em modo *on* e *off-label*, com bom perfil de segurança. No entanto, existe uma preocupação com a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos sistêmicos e oculares, principalmente pela necessidade de tratamentos repetidos. Apesar das doses utilizadas na oftalmologia serem baixas (1/400 da dose sistêmica), a elevada potência destes fármacos permite que, mesmo em concentrações sistêmicas reduzidas, o VEGF circulante seja suprimido (49).

No entanto, diferentes metanálises evidenciaram ausência de diferenças significativas no perfil de segurança do bevacizumabe e do ranibizumabe, em termos de ocorrência de eventos tromboembólicos ou hemorrágicos (56-59).

Entre os efeitos adversos relacionados às injeções intravítreas, a endoftalmite infecciosa é o mais grave, com taxas que variam na literatura entre 0,02% e 0,3%, podendo chegar a 1%, pelo risco aumentado nos tratamentos de longa duração (60).

Outra alteração associada à terapia crônica com drogas anti-VEGF é a atrofia macular geográfica. Estudo que acompanhou por sete anos pacientes submetidos à terapia anti-VEGF, reportou que mais de 90% dos olhos desenvolveram algum grau de atrofia geográfica, que estaria relacionada à pior prognóstico visual (61).

A uveíte, também pode ser um efeito adverso incomum após injeção intravítrea de anti-VEGF, que pode ser confundido com endoftalmite infecciosa. Williams & Argaez relataram taxas de uveíte não infecciosa de 0,1% após 66.356 injeções de bevacizumabe, 0,02% em 26.161 injeções de ranibizumabe e 0,16% após 8.071 injeções de aflibercept (62). Quanto ao aflibercept, evidências mostram que existe risco aumentado de inflamação intraocular grave aguda, nos primeiros 5 dias após a injeção IV, sem causa definida. A região Fc da droga seria a responsável, por interagir

com receptores retinianos e desencadear uma resposta inflamatória em indivíduos suscetíveis (63).

1.5. Esquemas de tratamento

Apesar de todos os benefícios da terapia antiangiogênica, ainda existem diferenças entre a eficácia verificada nos grandes estudos randomizados e os encontrados na prática clínica. E o atraso no tratamento pode ter consequências graves e irreversíveis, em termos de prognóstico visual. A estratégia ideal de tratamento é aquela que associa o menor número de injeções com o melhor resultado anatômico e visual.

Na prática clínica, a gestão da sobrecarga de consultas e exames de acompanhamento, o alto custos das medicações e os riscos inerentes a cada droga, influenciam os regimes de tratamento.

O protocolo proposto pelos primeiros ensaios clínicos, como por exemplo os dos estudos MARINA E ANCHOR, que propunham o regime de injeções mensais enquanto houvesse evidência de atividade exsudativa, é considerado por muitos autores o padrão *gold standard*, isto é, o regime que consegue obter melhores resultados funcionais (64,65). Estudos posteriores (CATT, PrONTO e HARBOR), mantiveram o esquema de injeções, chamado de PRN (*pró re nata* = *se necessário*), com aplicações mensais fixas por pelo menos 12 meses em pacientes com DMRI (49, 65, 66).

No entanto, no estudo multicêntrico HORIZON (67) que manteve o esquema PRN por mais de 24 meses, os autores concluíram que com o acompanhamento menos frequente, e conseqüente menor número de injeções, houve um declínio geral de 8,2 letras de visão durante o período de seguimento, que foi de quatro anos.

Efeitos adversos do uso crônico da medicação foram descritos, como a atrofia macular presente praticamente em todos os olhos tratados. Naquela época, não se sabia se protocolos fixos com intervalos mensais representavam a melhor abordagem (68).

A busca por diferentes programas de tratamento, que minimizassem os efeitos do uso crônico levou ao esquema TAE (tratar e estender). Regillo *et al.*, (69) definiram a estratégia TAE como uma dose mensal até que os sinais de exsudação desaparecessem com posterior aumento gradual no intervalo das aplicações e retornos, com o objetivo de minimizar recorrências e maximizar desfechos visuais a

longo prazo. A possibilidade de individualizar o tratamento, ajustando o período de espaçamento entre as doses, minimizava os efeitos do uso excessivo e suas consequências, diminuindo o risco para o paciente. Outra vantagem da instituição da estratégia TAE era econômica, pela redução do número de consultas médicas, exames de imagem de controle e custo das injeções (69).

Não há ainda um consenso claro sobre como gerenciar o tratamento com drogas anti-VEGF. Na retinopatia diabética, o DRCR *Protocol T*, foi o primeiro estudo de eficácia comparativa entre aflibercept, bevacizumabe e ranibizumabe. As três drogas foram eficazes quanto à melhora da acuidade visual e redução do edema macular central, porém o efeito de cada agente variou de acordo com a visão inicial (70).

Outro fator a ser considerado é a diminuição da resposta terapêutica às drogas anti-VEGF em esquemas mensais crônicos, que acontece em cerca de 15% dos pacientes. As principais causas seriam a presença de aderências vítreo-retinianas e fenômenos de tolerância e taquifilaxia, explicados por mecanismos moleculares (71).

A identificação precoce no curso do tratamento de quais pacientes irão responder ou não à terapia anti-VEGF é primordial para um regime de tratamento personalizado.

1.6. Estudos de Vida Real

A maioria dos estudos publicados e em particular os que utilizam regimes PRN, mostram uma deterioração na visão dos participantes após o término da pesquisa.

Apesar da perda visual, os resultados são melhores do que a evolução natural das doenças vaso proliferativas, o que vem reforçar a importância do tratamento a longo prazo. Os estudos de vida real ajudam a sensibilizar os oftalmologistas que tendem ao sub tratamento dos pacientes na prática clínica (71-74).

1.7. Justificativa para a Realização do Estudo

Em função das diferenças existentes entre os protocolos de tratamento com antiangiogênicos propostos pelos guidelines internacionais e os praticados dentro de um hospital público de um país em desenvolvimento e a ausência de trabalhos nacionais que traduzam esta realidade, nos propusemos a fazer este estudo.

Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar a efetividade do uso de drogas antiangiogênicas no tratamento de retinopatias proliferativas, conforme a realidade da prática clínica do ambulatório de Retina do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

2.2. Específicos

1. Avaliar os efeitos dos antiangiogênicos sobre a acuidade visual e a espessura macular subfoveal central dos pacientes, durante o tratamento;
2. Estudar o esquema de tratamento adotado, com as diferentes drogas utilizadas (bevacizumabe, ranibizumabe e aflibercept), dentro da realidade de um sistema público de saúde.

Material e Métodos

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Tipo de Estudo

Observacional descritivo.

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 (FMB)-UNESP e no ambulatório de retina do Hospital das Clínicas da FMB (HC-FMB).

3.3. Análise Ética

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (Parecer número 2.931.912 - Anexo 1).

3.4. População do Estudo

3.4.1. Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo, dados de pacientes maiores de 18 anos, portadores de doenças proliferativas da retina (degeneração macular relacionada à idade - DMRI, edema macular diabético, oclusão da veia central da retina – OVCR e oclusão de ramo da veia central da retina – ORVR), virgens de tratamento anterior e com indicação de tratamento com drogas antiangiogênicas, admitidos no ambulatório de retina do HCFMB de fevereiro de 2017 a fevereiro de 2020, independente de sexo e raça, e que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE – Anexo 2).

3.4.2. Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes em uso de anticoagulação plena, corticosteróides sistêmicos, gestantes, pacientes com história de acidente vascular cerebral e ou infarto do miocárdio recente (ocorrido há menos de seis meses), ou condição clínica ou ocular, (com exceção do diabetes), que pudesse afetar ou interferir no edema macular, ou alterar a acuidade visual durante o curso do estudo (como por exemplo, uveítes).

Além disso excluímos desde o início da amostra 23 pacientes que perderam seguimento e não foram mais acompanhados em nosso ambulatório;

3.5. Avaliação Clínica Oftalmológica

Todos os pacientes foram submetidos exame oftalmológico com aferição de acuidade visual, tonometria de aplanção em lâmpada de fenda e biomicroscopia. Após dilatação medicamentosa da pupila, exame do cristalino, vítreo e retina; e o mapeamento da retina por oftalmoscopia binocular indireta.

Foram avaliados os seguintes dados clínicos dos pacientes incluídos no estudo:

1. **MAVC** (melhor acuidade visual corrigida): medida pela tabela de snellen e convertida em logarítmo do menor ângulo de resolução visual (LogMAR) entre 0 (equivalente à tabela de Snellen igual a 20/20) e 1,6 LogMAR (equivalente à tabela de Snellen: 20/800). A aferição foi feita no momento do início do período de tratamento e ao longo do período de injeções intra-vítreas. Para uniformizar a análise dos dados foram consideradas as aferições feitas a cada 3 meses. Os pacientes com DMRI, EMD e ORVR tiveram a AV aferida durante 24 meses e os com OVCR durante 12 meses.

2. **Espessura macular subfoveal central** : avaliada por tomografia de Coerência Óptica HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, EUA) compreendendo: medida da espessura macular foveal central. Para uniformizar as análises consideramos as aferições feitas com 0,1,2,3,6 e 12 meses no grupo de pacientes diabéticos e com DMRI, 0,2,3,6 e 12 meses nos pacientes com ORVR e 0,6 e 12 meses nos pacientes com OVCR.

3.6. Tratamento antiangiogênico

Foram avaliados dados referentes ao esquema de tratamento proposto para cada paciente, com as seguintes drogas antiangiogênicas: bevacizumabe (Avastin®), fracionado em doses adequadas ao uso ocular em empresa externa ao HCFMB, ranibizumabe (Lucentis®) e aflibercept (Eylea®), droga ainda não padronizada pelo hospital, mas utilizada em alguns pacientes que obtiveram na justiça o direito de realizar o tratamento.

O protocolo preconizado no ambulatório de retina previa a utilização do esquema TAE, e a mesma droga durante as injeções periódicas. Na falta da medicação indicada, outra poderia ser utilizada para não interromper o tratamento.

Os seguintes dados referentes ao tratamento antiangiogênico foram coletados:

1. número total de injeções a cada 12 meses de seguimento,
2. tipo de droga utilizada e se foi realizada a dose de carregamento (três doses mensais iniciais),
3. efeitos adversos locais e sistêmicos, independentemente de suspeita de associação causal que ocorreram durante o estudo.

Dados referentes à utilização de injeções ou implantes intravítreos de corticosteróides nos pacientes estudados, foram avaliados em separado.

Pacientes com indicação de fotocoagulação a laser foram tratados.

3.7 Técnicas Utilizadas

3.7.1. Acuidade Visual

A verificação da acuidade visual, foi feita com melhor correção óptica, quando utilizada pelo paciente, utilizando tabela de optotipos de Snellen (*American Optical*, San Diego, EUA), padronizada para 5 metros de distância com valores expressos em frações que foram convertidos à escala logMAR. Para análise dos dados, os valores menores que 1,6 logMAR (equivalente à 20/800 na tabela de Snellen foram identificados como <1,6 logMAR (conta dedos, movimentos de mão e percepção luminosa).

3.7.2. Biomicroscopia

O exame biomicroscópico foi realizado utilizando as lâmpadas de fendas do ambulatório de retina, avaliando conjuntiva, córnea, câmara anterior, cristalino e vítreo. A retina foi avaliada com o auxílio de lente de 78 dioptrias (*Volk Optical Inc.*, Mentor, EUA).

3.7.3. Tonometria de Aplanção

A medida da pressão intraocular foi realizada com o paciente sentado, após

anestesia tópica com 1 gota em cada olho da mistura de colírio que foi preparado com 5 ml de cloridrato de proximetacaína 0,5% (Anestalcon®, Alcon Laboratórios do Brasil Ltda., São Paulo, Brasil) e 15 gotas de colírio de fluoresceína sódica 1% (Fluoresceína®, Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda., São Paulo, Brasil), utilizando tonômetro de aplanção tipo Goldmann, modelo R-900, (*Haag-Streit* AG., Berna, Suíça), acoplado à lâmpada de fenda.

3.7.4. Dilatação Pupilar

Para a realização da biomicroscopia do cristalino, vítreo e retina, bem como para o exame fundoscópico, os indivíduos foram submetidos à dilatação pupilar com três instilações, espaçadas de cinco minutos, de uma gota de colírio de tropicamida a 1% (Mydriacyl® 1%, Alcon Laboratórios do Brasil Ltda., São Paulo, Brasil).

3.7.5. Fundoscopia

O exame fundoscópico foi realizado com oftalmoscópio binocular indireto, modelo H-OI (*Neitz Instruments Co.Ltd.*, Tóquio, Japão) e lente de 20 dioptrias (*Nikon Corporation*, Tóquio, Japão), com o paciente em decúbito dorsal e pupila dilatada. Foram avaliados: disco óptico, vasos retinianos, retina, mácula e coroide.

3.7.6. Tomografia de Coerência Óptica – OCT

As medidas de espessura da retina, de todos os pacientes, foram obtidas por meio do tomógrafo HD-OCT (*Carl Zeiss Meditec, Inc.*, Dublin, EUA), utilizado o protocolo padrão de escaneamento em varredura da região central da mácula com secções horizontais abrangendo uma área de 20° x 15° do campo visual (5,7 mm por 4,3 mm). Ao fim do processo de avaliação por OCT, o aparelho informava automaticamente a espessura macular subfoveal central de cada paciente. O valor de referência de EMSC utilizado foi de 300 µm (77,78)

3.7.7. Injeção intra-vítrea

Todas as injeções foram realizadas em condições estéreis, sob anestesia tópica, em sala específica no ambulatório de retina do HCFMB.

Antes da injeção, procedeu-se a antissepsia das pálpebras com solução tópica de iodopovidona a 10%. Posicionado o blefarostato, foram instiladas algumas gotas de colírio de iodopovidona a 5% na conjuntiva.

O intervalo entre a aplicação da solução de iodopovidona a 5% e a injeção IV foi de dois minutos. Foi tomado cuidado para que a agulha não tocasse os cílios e nem a pálpebra.

As drogas bevacizumabe (1,5 mg/0,06 ml), ou ranibizumabe (0,5 mg/0,05 ml), ou aflibercept (2 mg/0,05 ml) foram injetadas na cavidade vítrea por meio de uma agulha de 29 *gauge* e 1/2 polegada, via *pars plana* na região ínfero-temporal, de 3,0 a 3,5 mm posteriormente ao limbo (79).

Depois da aplicação IV, foi realizado o exame de oftalmoscopia binocular indireta para verificação da perfusão da artéria central da retina e prescrição de uma gota de ciprofloxacina colírio a 0,3% (Ciloxan®; Alcon, Inc., Irvine, Califórnia, EUA) no olho operado, quatro vezes ao dia, durante uma semana após a injeção.

3.8. Análise Estatística

Para dados de EMSC e MAVC, foi feita a comparação de médias no tempo, segundo um modelo em medidas repetidas, considerando uma distribuição gama seguida do teste de comparação múltipla de Wald, em caso de dados assimétricos.

Em caso de simetria, o modelo foi ajustado considerando Anova seguido do teste de comparação múltipla de Tukey ajustado para o modelo em medidas repetidas.

Os resultados foram apresentados em tabelas e gráficos considerando média e desvio padrão. Em todos os testes foi fixado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. Todas as análises foram feitas no programa SAS for windows, v.9.4.

Resultados

4. RESULTADOS

4.1. Caracterização Geral da Amostra

Foram estudados 156 pacientes (203 olhos) que preencheram os critérios de inclusão, sendo 81 homens (52%) e 75 mulheres (48%). A idade variou de 47 a 90 anos com média de $67 \pm 9,2$ anos. Dos 156 pacientes, 100 eram diabéticos com retinopatia e edema macular diabético (EMD), 30 tinham DMRI, 22 fizeram oclusão de ramo da veia central da retina (ORVR) e quatro desenvolveram oclusão da veia central da retina (OVCR).

No grupo de pacientes diabéticos, 56% eram insulínodospendentes e dentre os 143 olhos estudados, 51% possuíam marcas de panfotocoagulação a laser na retina e 13,2% apresentavam *grid* macular.

A Tabela 1 mostra as características da avaliação inicial dos pacientes.

Tabela 1. Características da avaliação basal dos 156 pacientes (203 olhos) submetidos a tratamento com antiangiogênicos.

Características da avaliação inicial	156 pacientes (203 olhos)
Idade (média +DP em anos)	$67 \pm 9,2$ anos
Gênero (masculino/feminino)	81(52%) / 75(48%)
DMRI	30 (19,2%) - 34 olhos
OVCR	4 (2,5%) - 4 olhos
ORVR	22 (14,1%) - 22 olhos
RD e EMD	100 (64,1%) - 143 olhos

DMRI: degeneração macular relacionada à idade, OVCR: oclusão da veia central da retina, ORVR: oclusão de ramo da veia central da retina, RD: retinopatia diabética, EMD: edema macular diabético, DP: desvio padrão.

4.2. Avaliação Clínica e Oftalmológica

4.2.2. Melhor Acuidade Visual Corrigida – MAVC

4.2.2.1. Edema macular diabético

A acuidade visual inicial nos 143 olhos com EMD tratados com anti-VEGF variou de movimentos de mãos (<1,6 LogMAR) a 20/20 pela Tabela de Snellen (equivalente à 0 LogMAR). Destes, dezesseis olhos foram excluídos dos cálculos das médias e variação da acuidade visual durante o seguimento por terem recebido somente uma injeção de antiangiogênico (11,1%).

A média da MAVC inicial dos 127 olhos restantes, que receberam mais de uma injeção, foi de $0,73 \pm 0,49$ DP (equivalente à tabela de Snellen: 20/100). O número de olhos avaliados nas visitas trimestrais variou em função de intercorrências como atraso na marcação de retornos e falta de aderência ao tratamento (Tabela 2).

Tabela 2. Valores da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) em LogMAR, nos olhos com edema macular diabético (EMD).

Meses	Nº de olhos	MAVC Média	DP	Variação (máximo/mínimo)		Mediana
0	127	0,73	0,49	0	1,6	0,6
3	79	0,85	0,5	0	1,6	0,7
6	85	0,84	0,52	0	1,6	0,7
9	47	0,82	0,51	0,1	1,6	0,7
12	71	0,84	0,52	0	1,6	0,8
15	26	0,73	0,44	0,2	1,6	0,7
18	11	0,80	0,39	0,4	1,6	0,7
21	4	0,90	0,68	0,1	1,6	0,95
24	35	0,95	0,57	0,1	1,6	1

LogMAR: logarítimo do menor ângulo de resolução visual, DP: desvio padrão, Nº: número.

A variação média da acuidade visual em relação à visita inicial, nas avaliações trimestrais está representada na Figura 1. A variação da MACV foi significativa entre zero e 3 meses ($p=0,0105$), zero e 6 meses ($p=0,0304$) e zero e

24 meses ($p=0,0175$).

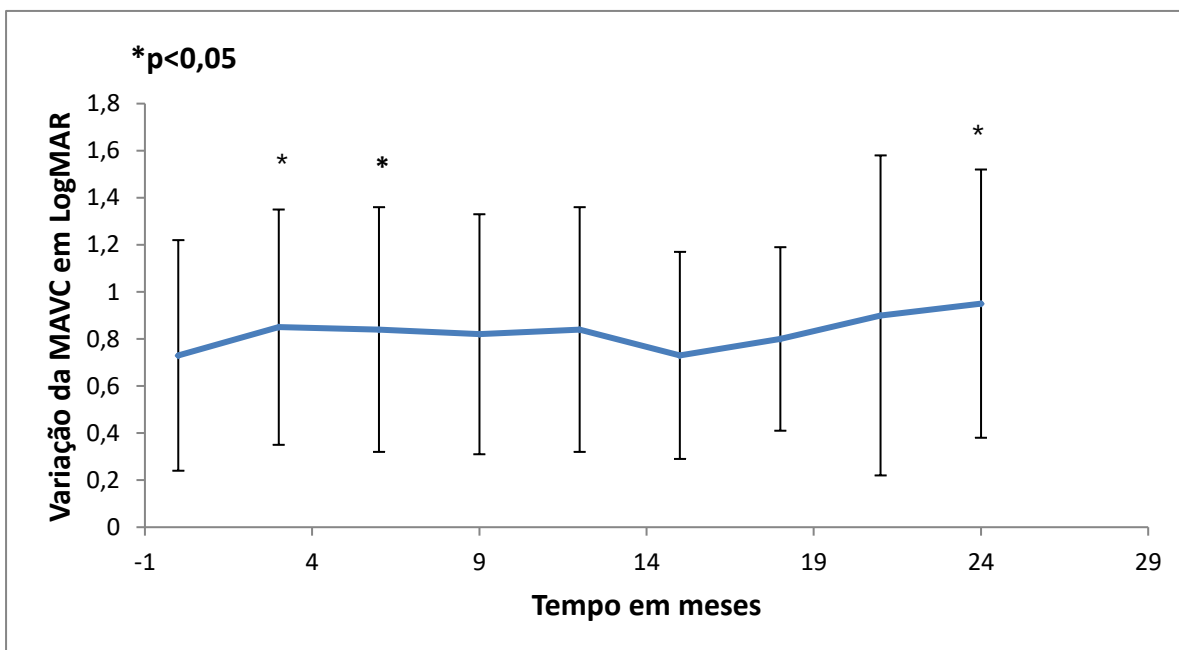


Figura 1. Variação média da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) em relação à visita inicial, ao longo de 24 meses nos olhos com edema macular diabético (EMD).

4.2.2.2. Degeneração macular relacionada à idade (DMRI)

A acuidade visual inicial nos 34 olhos com DMRI tratados variou de movimentos de mãos ($<1,6$ LogMAR) a 20/20 pela tabela de Snellen (equivalente à 0 LogMAR). Destes, um olho foi excluído dos cálculos das médias e variação da acuidade visual durante o seguimento por ter recebido somente uma injeção de antiangiogênico(2%).

A média inicial da MAVC dos 33 olhos restantes foi de $1,1 \pm 0,54$ DP (equivalente à tabela de snellen: 20/252). Houve variação no número de olhos avaliados nas visitas trimestrais, mais acentuada no segundo ano de seguimento (Tabela 3).

Tabela 3. Valores da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) em LogMAR, nos olhos com degeneração macular relacionada à idade (DMRI).

Meses	Nº de olhos	Média	DP	Variação (Máximo/Mínimo)		Mediana
0	33	1,10	0,54	0,1	1,6	1
3	27	1,11	0,52	0,1	1,6	1
6	20	0,95	0,55	0,1	1,6	0,9
9	15	1,15	0,47	0,3	1,6	1
12	20	1,08	0,54	0,3	1,6	1,15
15	3	0,70	0,79	0,1	1,6	0,4
24	7	1,06	0,59	0,1	1,6	1

LogMAR: logarítmo do menor ângulo de resolução visual, DP: desvio padrão, Nº: número

A variação média da acuidade visual em relação à visita inicial nas avaliações trimestrais está representada na Figura 2. Foram representados os valores dos primeiros 12 meses, em função do pequeno número de olhos avaliados no segundo ano. Não houve diferença significativa nos valores entre os momentos avaliados.

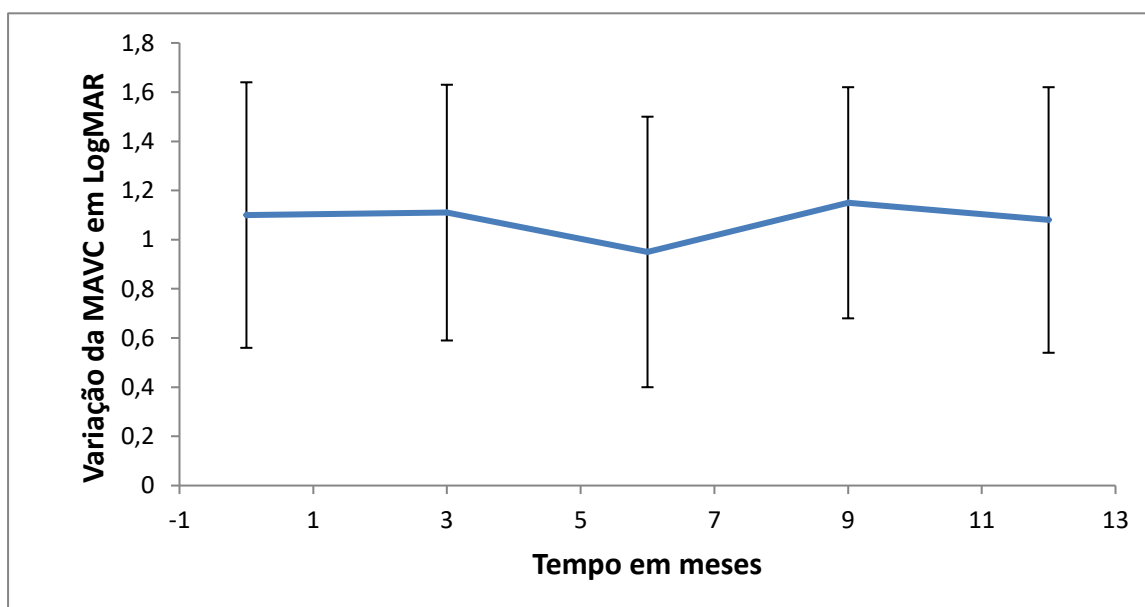


Figura 2. Variação média da melhor acuidade visual corrigida (MAVC), em relação à visita inicial ao longo de 12 meses nos olhos com degeneração macular relacionada à idade (DMRI).

4.2.2.3. Oclusão de Ramo da Veia Central da Retina (ORVR)

A acuidade visual inicial nos 22 olhos com ORVR tratados variou de movimentos de mãos (<1,6 LogMAR) a 20/80 pela tabela de Snellen (equivalente à 0,25 LogMAR). Destes, três olhos foram excluídos dos cálculos por terem recebido somente uma injeção de antiangiogênico(13,6%). A média inicial da MAVC nos 19 olhos restantes foi de $0,78 \pm 0,48$ DP (equivalente à tabela de Snellen: 20/100). Houve diminuição do número de olhos avaliados com o tempo (Tabela 4).

Tabela 4. Valores da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) em LogMAR, nos olhos com oclusão de ramo da veia central da retina (ORVR).

Meses	Nº de olhos	Média	DP	Variação (Máximo/Mínimo)		Mediana
0	19	0,78	0,48	0,2	1,6	0,6
3	10	0,78	0,69	0	1,6	0,65
6	13	0,55	0,53	0	1,6	0,3
9	5	0,92	0,68	0	1,6	0,7
12	11	0,83	0,58	0	1,6	0,7
15	4	1,03	0,6	0,2	1,6	1,15
18	2	0,85	0,64	0,4	1,3	0,85
24	7	1,24	0,46	0,6	1,6	1,6

LogMAR: logaritmo do menor ângulo de resolução visual. DP: desvio padrão.

A variação média da acuidade visual nas avaliações trimestrais em relação à acuidade inicial está representada na Figura 3. A variação da MACV foi significativa entre zero e 24 meses ($p= 0,0114$), seis e 24 meses ($p= 0,0046$) e 12 e 24 meses ($p= 0,015$).

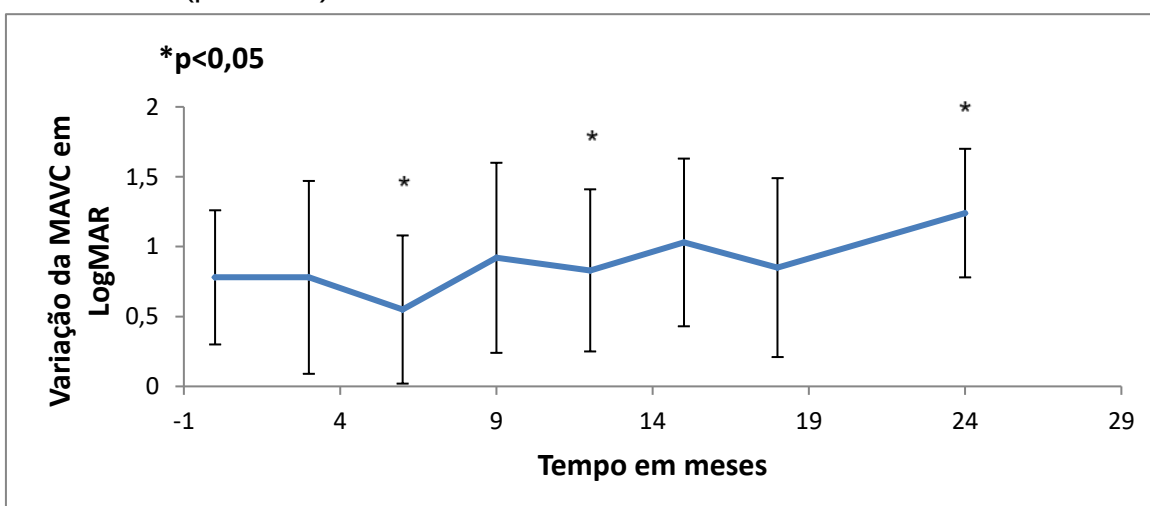


Figura 3. Variação média da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) em relação à visita inicial

ao longo de 24 meses nos olhos com ORVR. $p < 0,05$ entre zero e 24, seis e 24 e 12 e 24 meses.

4.2.2.4. Oclusão de Veia Central da Retina (OVCR)

A acuidade visual inicial nos quatro olhos com OVCR tratados com antiangiogênicos variou de conta dedos ($< 1,6$ LogMAR) a 20/200 pela tabela de Snellen (equivalente à 1 LogMAR).

A média inicial da MAVC em foi de $1,1 \pm 0,41$ DP (equivalente à tabela de Snellen: 20/252). Houve diminuição do número de olhos avaliados em 12 meses (Tabela 5), não foi possível maior avaliação estatística devido ao n rezido desde o início do estudo.

Tabela 5. Valores da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) em LogMAR nos olhos com oclusão de veia central da retina (OVCR).

Meses	Número de olhos	MAVC em LogMAR	DP
0	4	1,1	0,41
3	2	1,6	0
6	3	1,1	0,46
9	2	1,6	0
12	1	1,6	0

LogMAR: logarítimo do menor ângulo de resolução visual. DP: desvio padrão.

4.2.3. Espessura macular subfoveal central (EMSC)

4.2.3.1. Edema macular diabético – EMD

Dos 143 olhos com edema macular diabético, 37 precisaram ser excluídos da avaliação da espessura macular por ausência do paciente em visitas programadas ou perda de seguimento após a primeira injeção.

A espessura macular subfoveal central (EMSC) média dos 106 olhos avaliados, na consulta inicial, foi 462,7 μm . Houve redução na EMSC média ao longo do seguimento (Tabela 6).

Tabela 6. Valores da espessura macular subfoveal central (EMSC) nos olhos com edema macular diabético em 12 meses de seguimento.

Meses	Nº de olhos	Média (µm)	DP	Valor Mínimo	Valor Máximo	Mediana	EP
0	106	462,70	158,12	225	880	423	15,35797
1	28	401,54	129,82	189	697	370,5	24,53367
2	41	382,12	138,02	174	918	346	21,5551
3	56	382,38	132,01	158	846	361	17,64058
6	58	408,60	183,47	156	1161	358,5	24,09079
12	55	354,04	129,32	149	761	328	17,43751

DP: desvio padrão, µm: micrômetros, EP: erro padrão, Nº: número.

A variação da EMSC em relação à visita inicial está representada na Figura 4. Houve redução significativa entre zero e dois meses ($p=0,0048$), zero e três meses ($p<0,001$), zero e seis meses ($p=0,0425$), seis e 12 meses ($p=0,0291$) e zero e 12 meses ($p<0,001$).

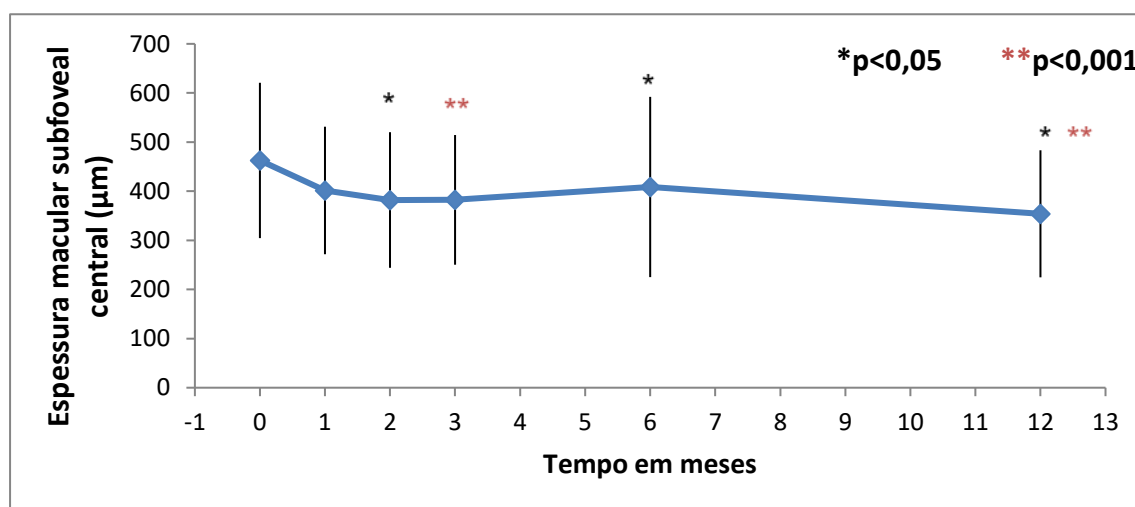


Figura 4. Variação média da espessura macular subfoveal central (EMSC) em relação à visita inicial em olhos com edema macular diabético. $p<0,05$ entre zero e dois, zero e seis e seis e 12 meses. $p<0,001$ entre zero e três e zero e 12 meses.

4.2.3.2. Degeneração macular relacionada à idade (DMRI)

Dos 34 olhos com DMRI, sete foram excluídos desta avaliação por interrupção das visitas programadas. Na consulta inicial, a espessura macular

subfoveal central (EMSC) média dos 27 olhos avaliados foi de 332,04 μm . A Tabela 7 mostra a média da EMSC nas avaliações ao longo de 12 meses.

Tabela 7. Valores da espessura macular subfoveal central (EMSC) nos olhos com DMRI no período de 12 meses.

Meses	Nº de olhos	Média (μm)	DP	Valor Mínimo	Valor Máximo	Mediana
0	27	332,04	105,17	101	589	321
1	12	270,17	87,79	204	523	254
2	9	295,89	63,01	181	423	294
3	13	268,15	64,29	175	379	236
6	4	263,50	85,78	163	371	260
12	13	310,31	96,24	209	455	286

DP: desvio padrão, μm : micrômetros, Nº: número

A variação da EMSC em relação à visita inicial está representada na Figura 5. Não houve redução significativa entre os momentos avaliados.

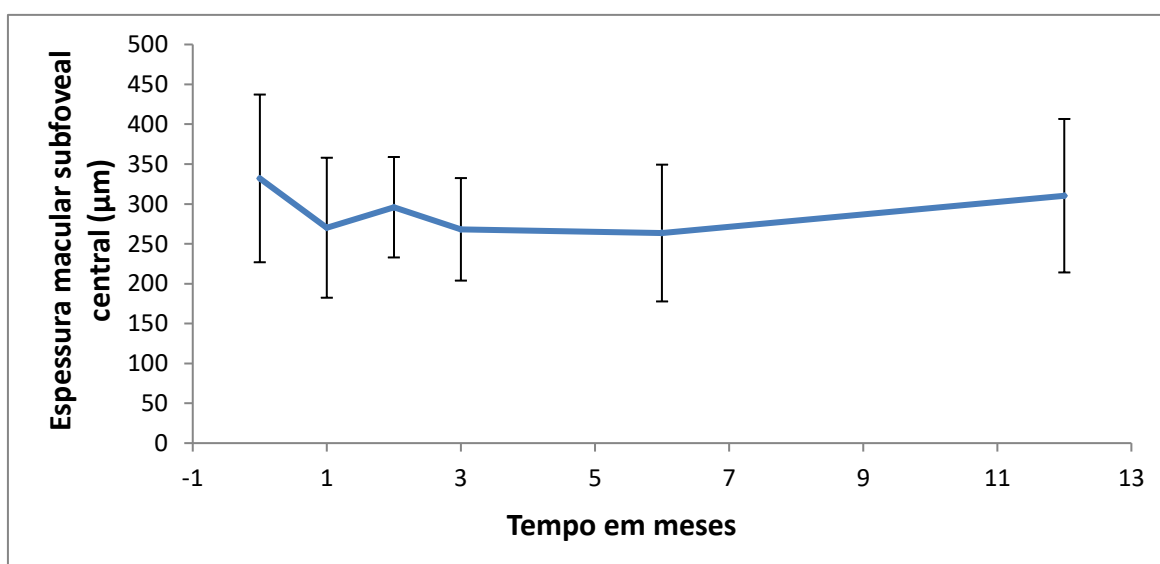


Figura 5. Variação média da espessura macular subfoveal central (EMSC) em relação à visita inicial em olhos com DMRI.

4.2.3.3. Oclusão de Ramo da Veia Central da Retina (ORVR)

Dos 22 olhos com ORVR, seis foram excluídos desta avaliação por

interrupção nas visitas programadas. Na consulta inicial, a espessura macular subfoveal central (EMSC) média nos 16 olhos avaliados foi 466 μm (Tabela 8).

Tabela 8. Valores da espessura macular subfoveal central (EMSC) nos olhos com ORVR no período de 12 meses.

Meses	Nº de olhos	Média	DP	Valor mínimo	Valor Máximo	Mediana
0	16	466,00	106,34	271,00	667,00	463,00
2	7	500,83	123,41	351,00	747,00	476,00
3	9	418,00	135,68	267,00	726,00	418,00
6	10	405,44	143,05	190,00	623,00	402,72
12	9	264,25	69,06	191,00	409,00	264,25

DP: desvio padrão, μm : micrômetros, Nº: número.

A variação da EMSC em relação à visita inicial está representada na Figura 6. Houve variação significativa da espessura macular entre os momentos zero e doze meses ($p < 0,001$), dois e doze meses ($p < 0,001$), três e doze meses ($p = 0,0035$), seis e doze meses ($p = 0,0025$).

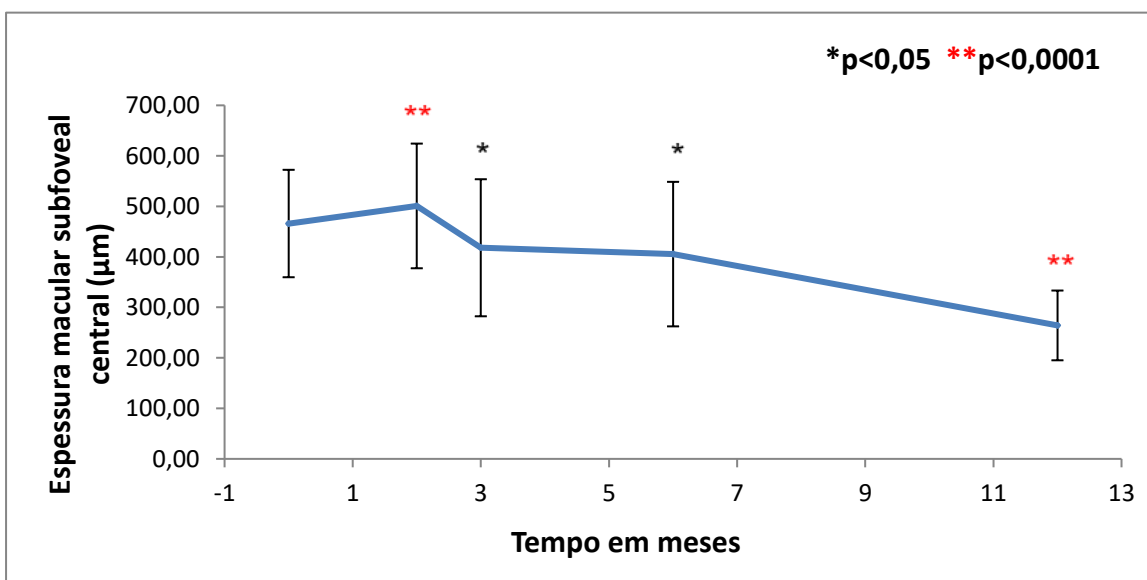


Figura 6. Variação média da espessura macular subfoveal central (EMSC) em relação à visita inicial em olhos com ORVR. $p < 0,05$ entre três e doze e seis e doze meses. $p < 0,001$ entre zero e três e zero e 12 meses.

4.2.3.4. Oclusão da Veia Central da Retina (OVCR)

Dos quatro olhos com OVCR, um foi excluído desta avaliação por ter somente um registro de OCT. Na consulta inicial, a espessura macular subfoveal central (EMSC) média nos três olhos avaliados foi 623 μm .

Em relação à visita inicial, houve redução da EMSC com seis e doze meses de acompanhamento (Tabela 9). Não foi possível maior avaliação estatística devido ao n rezido desde o início do estudo.

Tabela 9. Valores da espessura macular subfoveal central (EMSC) nos olhos com OVCR no período de 12 meses.

Meses	Nº de olhos	Média (μm)	DP	Valor mínimo	Valor máximo
0	3	623	153,6	453	751
6	3	450	141,1	354	612
12	3	255	43,8	224	286

DP: desvio padrão, μm : micrômetros, Nº: número.

4.3. Tratamento antiangiogênico

Os dados referentes ao número de injeções intravítreas realizadas e as drogas utilizadas no tratamento dos pacientes com EMD, DMRI, ORVR e OVCR se encontram nas Tabelas 10 e 11.

Setecentas e vinte cinco injeções de antiangiogênicos foram aplicadas nos 156 pacientes (203 olhos) incluídos no estudo. A média de injeções durante o seguimento variou de 3,7 aplicações nos olhos diabéticos a 5,75 nos pacientes com oclusão de veia central da retina. A média de injeções por ano variou de 2,08 a 3,25 no primeiro ano, 1,66 a 2,63 no segundo ano e 1,66 a 2 no terceiro ano.

O esquema de tratamento utilizado foi o tratar e estender. A dose de carregamento (três injeções mensais iniciais) foi realizada em 6,2% dos olhos com EMD e em 5,8% dos olhos com DMRI. Nas oclusões de ramo (ORVR), a dose de carregamento foi feita em 40% dos olhos. Nenhum paciente com OVCR fez as três doses sequenciais.

Tabela 10. Número e distribuição média de injeções de antiangiogênicos, nos olhos com EMD, DMRI, ORVR e OVCR.

Injeções	Total	1º	2º	3º	Média	1º	2º	3º	DC	%
IV		ano	ano	ano		ano	ano	ano		
EMD	480	286	145	49	3,7	2,08	2,15	2	9	6,2
DMRI	134	74	46	14	3,94	2,17	2,42	2	2	5,8
ORVR	89	58	29	2	4,04	2,63	2,63	2	9	40
OVCR	23	13	5	5	5,75	3,25	1,66	1,66	0	0

DC: dose de carregamento; IV: intravítrea, EMD: edema macular diabético, DMRI: degeneração macular relacionada à idade; ORVR: oclusão de ramo da veia central da retina; OVCR: oclusão da veia central da retina.

A droga antiangiogênica mais utilizada foi o bevacizumabe (90,8%), com 451 injeções nos olhos com EMD, 120 (DMRI), 65 (ORVR) e 22 (OVCR). O ranibizumabe foi a segunda, com 61 injeções (8,4%), sendo 29 em olhos com EMD, 11 em DMRI, 20 em ORVR e 1 em OVCR. O aflibercept foi a droga menos utilizada (0,8%), sendo três injeções em DMRI e três em ORVR (Tabela 11).

Tabela 11. Distribuição das injeções intravítreas realizadas nos olhos com EMD, DMRI, ORVR e OVCR, por droga utilizada.

Droga	EMD	DMRI	ORVR	OVCR	Total
Bevacizumabe	451	120	65	22	658 (90,8%)
Ranibizumabe	29	11	20	1	61 (8,4%)
Aflibercept	0	3	3	0	6 (0,8%)
Total	480	134	88	23	725 (100%)

IV: intravítrea, EMD: edema macular diabético, DMRI: degeneração macular relacionada à idade; ORVR: oclusão de ramo da veia central da retina; OVCR: oclusão da veia central da retina.

4.4. Efeitos adversos locais e sistêmicos

Quanto aos eventos adversos locais associados ao procedimento de injeção intravítrea, três pacientes apresentaram aumento transitório da pressão intraocular (PIO) após a injeção, sendo que em dois deles a PIO normalizou após medicação hipotensora tópica (colírios de maleato de timolol e tartarato de brimonidina) e oral (acetozolamida 250 mg). Um paciente precisou ser submetido à paracentese de câmara anterior e um paciente apresentou hemorragia subconjuntival após a injeção.

Dois pacientes (2 olhos), apresentaram endoftalmite infecciosa após a injeção IV (0,98%), e foram tratados com ceftazidima, vancomicina e dexametasona intravítreas. Um dos pacientes com endoftalmite precisou de vitrectomia posterior.

Quanto aos efeitos sistêmicos observados, um paciente precisou interromper o tratamento por causa de um acidente vascular cerebral. Este paciente recebeu nove aplicações em ambos olhos, sendo três injeções de bevacizumabe no olho direito e seis no olho esquerdo (quatro injeções de bevacizumabe, uma de triancinolona e uma aplicação de implante de dexametasona).

4.5. Complicações

Alguns pacientes apresentaram complicações associadas às doenças oculares de base (retinopatia diabética e oclusões venosas). Seis desenvolveram glaucoma, quatro pacientes apresentaram buraco de mácula pelo edema macular, seis desenvolveram membrana epirretiniana, um fez descolamento tracional da retina, um teve hemorragia vítrea, um apresentou catarata e foi submetido à facoemulsificação e um desenvolveu *phthisis bulbi* após vitrectomia posterior por retinopatia proliferativa.

4.6. Corticosteróides

Avaliar outros tratamentos não foi objetivo do presente estudo, porém em 25 pacientes (52 olhos) com edema macular diabético, inclusos na amostra geral dos pacientes que também fizeram injeção com antiangiogênico, utilizaram corticosteróides, sendo que 20 deles receberam somente uma injeção ou aplicação. Foram 44 injeções de triancinolona IV e oito aplicações de implantes de

dexametasona, administradas em três anos (15 no primeiro, 28 no segundo e nove no terceiro). A indicação destas drogas estava relacionada à cronicidade do edema macular e ou resposta inadequada às drogas antiangiogênicas.

Discussão

5. Discussão

A identificação do VEGF como um importante mediador angiogênico revolucionou a compreensão dos papéis da angiogênese no organismo humano (79). Desde então, o impacto dos inibidores de VEGF no tratamento de doenças vasculares da retina, tem sido evidenciado pelos resultados de grandes ensaios clínicos randomizados, que demonstraram a eficácia destas drogas na prevenção da perda visual por complicações neovasculares e exsudativas, e na estabilização no ganho de visão a longo prazo (80-83).

No entanto, fatores como o custo das medicações, a necessidade de terapia mensal prolongada e de controles de imagem periódicos, impedem que os bons resultados obtidos nos estudos clínicos de eficácia sejam reproduzidos na prática diária do sistema público de saúde, especialmente nos países em desenvolvimento (84).

No Brasil, o acesso da população à terapia anti-VEGF ainda é limitado. Este estudo é original na literatura nacional, e avaliou a efetividade do tratamento das principais doenças vasculares da retina com as drogas anti-VEGF disponíveis no sistema único de saúde (SUS), no centro oeste paulista. A análise dos dados revelou que o uso de antiangiogênicos sob protocolo flexível, adaptado à realidade de um hospital público, teve efetividade razoável na reconstituição anatômica da retina, com redução significativa da espessura macular central, porém não apresentou resultados visuais favoráveis ao longo do tempo.

A análise da população estudada revelou idade média (67 anos) similar à outros estudos nacionais (85,86), e uma predominância de pacientes diabéticos (64%) com características clínicas de risco para o desenvolvimento de retinopatia, insulínica dependente em sua maioria (53%), e muitos submetidos à tratamentos prévios com fotocoagulação retiniana.

Em relação à variação da acuidade visual ao longo do tratamento, verificou-se que a visão inicial média de todos os grupos de pacientes estudados foi baixa (0,73 LogMAR nos olhos diabéticos, 0,78 no grupo ORVR, e 1,1 nos olhos com DMRI e OVCR), o que sugere dificuldade de acesso precoce dos pacientes ao serviço especializado e pode ter influenciado o resultado funcional obtido.

No grupo diabético houve diminuição significativa da MACV em relação à visita inicial nos primeiros seis meses e após 24 meses de seguimento. Pelas características

clínicas basais dos pacientes estudados infere-se que uma parte deles já apresentavam edema macular diabético crônico no início do seguimento, o que possivelmente diminuiu a probabilidade de melhora visual com o tratamento, em função de danos permanentes na retina neurosensorial (87). A droga anti-VEGF que em alguns estudos trouxe maior benefício em casos crônicos seria selecionados seria o aflibercept, ainda não disponível para pacientes do SUS (88-90).

No grupo de pacientes com DMRI não houve ganho visual ou diferença significativa nos valores de MAVC entre os momentos avaliados em relação à visita inicial. Estudo multicêntrico que avaliou dados de pacientes com DMRI em Portugal também mostrou manutenção e ou perda discreta de visão ao longo de três anos de acompanhamento, relacionada à fatores como baixo número de injeções e falta de dose de carregamento (91).

Os pacientes com ORVR apresentaram aos seis meses de seguimento uma melhora na média da MAVC e a variação média da visão em relação à visita inicial foi significativa entre zero e 24 meses ($p= 0,0114$), seis e 24 meses ($p= 0,0046$) e 12 e 24 meses ($p= 0,015$).

Em relação à OVCR, o número de olhos estudados foi pequeno e apesar do tratamento, não houve melhora da MAVC média, que já era muito baixa no início do seguimento.

Quanto à análise da espessura macular subfoveal central (EMSC), verificou-se que a média inicial foi acima de 300 μm em todos os grupos (462,7 μm nos olhos diabéticos, 332,04 no grupo DMRI, 466 nos olhos com ORVR e 623 no grupo OVCR).

No grupo diabético houve redução significativa da espessura macular entre momento inicial e dois ($p<0,05$), três ($p<0,001$), seis ($p<0,05$), e 12 meses ($p<0,001$), assim como entre seis e 12 meses ($p<0,05$) de acompanhamento. No entanto, esta redução não se acompanhou de melhora visual.

Sabe-se pelos resultados de grandes ensaios clínicos, como protocolo I DRCR.net (92), RIDE/RISE (93), protocolo T DRCR.net (94), VIVID/VISTA (95), RESTORE (96) e RETAIN (97), que na retinopatia diabética não há uma relação direta entre a redução da espessura macular central após tratamento e ganho de visão (98). Evidências recentes mostram que outras alterações morfológicas da retina interna e externa ao OCT, como a perda da zona elipsóide, a presença de cistos e fluído intra-retinianos, e a desorganização das camadas internas da retina (DRIL), do inglês - *disorganization of the retinal inner layers*, também estão relacionadas com o

prognóstico visual (99-102).

Nos pacientes com DMRI houve redução da EMSC ao longo do período de seguimento, porém sem variação significativa entre os momentos avaliados. A melhora anatômica não se relacionou a MAVC, cuja média se manteve baixa desde o início do estudo.

Já nos olhos com ORVR houve variação significativa da espessura macular entre os momentos zero e doze meses ($p < 0,001$), dois e doze meses ($p < 0,001$), três e doze meses ($p = 0,0035$), seis e doze meses ($p = 0,0025$), com fases de melhora e piora da visão.

A média de injeções por olho nos três anos de acompanhamento foi baixa e variou de 3,7 nos diabéticos a 5,75 nos casos de oclusão de veia central da retina. A análise por ano revelou uma variação de 2,08 a 3,25 injeções no primeiro ano, 1,66 a 2,63 no segundo e 1,66 a 2 no terceiro ano. Percebe-se que a média de injeções encontrada na prática clínica é bem menor do que a aplicada em estudos clínicos controlados, que pode variar conforme o protocolo e droga utilizada, em torno de 8 a 10 injeções no primeiro ano (103,70,104). O estudo REVIEW, que avaliou o tratamento da DMRI exsudativa na prática clínica em Portugal reportou média de 3,8 injeções no primeiro ano e 1,6 no segundo (105). No Brasil, Resende *et al.* (85), avaliaram o perfil de pacientes que receberam anti-VEGF num centro de referência oftalmológica em Belo Horizonte e relataram número de injeções semelhante ao do presente estudo (3 injeções por ano, em média).

Nos Estados Unidos da América, estudo que avaliou os padrões de tratamento anti-VEGF para a DMRI entre os 459.237 beneficiários do *Medicare* (sistema de seguro social americano) tratados entre 2006 e 2010, verificou que no primeiro ano foram administradas em média 4,3 injeções. No segundo ano, os olhos que haviam recebido sete ou mais injeções receberam em média 4,8, enquanto os com quatro ou menos, receberam em média 0,9 injeções. A maioria dos pacientes não recebeu injeções no segundo ano e a taxa de descontinuação do anti-VEGF foi de 57% em até 12 meses e de 71% em até 24 meses (105).

Na nossa análise observamos que muitos pacientes acabaram sendo excluídos do estudo por receberam apenas uma única injeção e esta taxa de abandono é relevante e deve ser considerado com elemento que prejudica a proposta de tratamento idealizada. Essa taxa de abandono já no início do tratamento variou de 11,1% nos diabéticos, 2% nos pacientes com DMRI e 13,6% no grupo de ORVR.

Outro aspecto importante dos resultados obtidos que deve ser mencionado é a pequena porcentagem de olhos que receberam a dose de carregamento (três doses mensais consecutivas) no início do tratamento, sendo 6,2% dos olhos diabéticos, 5,8% dos olhos com DMRI e nenhum olho com OVCR. A exceção ocorreu no grupo com ORVR, onde a dose de carregamento foi feita em 40% dos olhos e com resultados na MAVC média consequentemente com melhora aos seis meses de seguimento. A administração de uma dose de carga é justificada pelos resultados de estudos como o MARINA, ANCHOR, IVAN e VIEW 1 e 2, que demonstraram que o maior ganho de acuidade visual é obtido no final das primeiras três injeções mensais, com estabilização no período subsequente (64,65,106,107).

Em relação à segurança do procedimento de injeção intra-vítrea e das medicações utilizadas no período do estudo, foram significativos dois casos (dois olhos) de endoftalmite infecciosa (0,98%), taxa compatível com as reportadas na literatura, que variam de 0,019 a 1,6% (49, 60); e um paciente que precisou interromper o tratamento com bevacizumabe por acidente vascular cerebral. Estudos que avaliaram a segurança dos anti-VEGF consideram o aumento da pressão arterial sistêmica e eventos tromboembólicos, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, como os potenciais eventos adversos associados à absorção sistêmica destas drogas (49,50).

Quanto às drogas anti-VEGF, o bevacizumabe (Avastin®) foi a mais utilizada (90,8%), seguida do ranibizumabe (8,4%) e aflibercept (0,8%). No Brasil, Resende *et al.*, (85) reportaram também o uso predominante de bevacizumabe no sistema público mineiro (84,3%). O custo-benefício tem sido o principal fator da inclusão de medicações anti-VEGF no SUS e apesar de amplamente utilizado, o bevacizumabe ainda é considerado *off-label* para uso ocular. Em função dos resultados de vários estudos comparativos mostrando resultados similares entre o bevacizumabe e outras drogas aprovadas, em 2016 a ANVISA concedeu autorização de uso excepcional da droga na rede pública de saúde no Brasil, pelo período de três anos (107).

A regulamentação da ANVISA deu embasamento legal para o fracionamento correto do bevacizumabe e o controle das eventuais intercorrências, como a endoftalmite, e proporcionou maior disponibilidade da droga aos hospitais públicos com menor custo de tratamento (108). O HCFMB foi um dos primeiros hospitais no país a padronizar o bevacizumabe no tratamento de doenças retinianas, no ano de 2012, realizando o fracionamento em laboratório externo ao hospital. Dois anos mais

tarde, o ranibizumabe também foi padronizado, porém, a quantidade mensal disponibilizada foi reduzida em função do custo.

Em muitos países, inclusive nos EUA, o baixo custo e eficácia semelhante tem mantido o bevacizumabe como o anti-VEGF mais prescrito. No entanto, a necessidade de reduzir a carga de tratamento e por consequência o número de injeções, tem beneficiado drogas como o aflibercept, apesar do maior custo (109). Já no Reino Unido o uso de bevacizumabe corresponde a 3% das injeções em função da punição, pelo uso *off-label* da medicação, imposta aos médicos pelos órgãos reguladores (109).

O presente estudo teve algumas limitações. A perda de pacientes após a primeira injeção e durante o seguimento ocorreu em função de alguns fatores como: internações por comorbidades sistêmicas dos pacientes, dificuldade de transporte ao hospital (muitos pacientes não moram em Botucatu), duração do tratamento, retornos frequentes e problemas logísticos do HCFMB, como falta da medicação por atraso na compra das drogas ou no fracionamento do bevacizumabe.

O retardo do tratamento foi outra limitação, ocasionada por dificuldades operacionais do SUS, como o tempo para a obtenção de exames complementares necessários para a tomada de decisão clínica, a disponibilidade de vaga para o agendamento de novas consultas e conserto do aparelho de OCT em alguns períodos. Todos estes fatores podem ter influenciado os resultados visuais obtidos. Estudo que avaliou a aderência dos pacientes com EMD aos tratamentos com drogas anti-VEGF, mostrou que além da educação e renda, a idade avançada é um fator de perda de aderência (110).

Apesar das limitações, este estudo forneceu um retrato do tratamento das retinopatias proliferativas com drogas antiangiogênicas, dentro da realidade da prática clínica no SUS. Estudos assim são importantes para apontar falhas e dificuldades reais na condução da terapia anti-VEGF e ratificar a importância do investimento na melhora da logística de atendimento dos pacientes, com a diminuição do intervalo entre o diagnóstico e tratamento, aumento do rigor na monitorização periódica e administração da dose de carga, visando evitar o subtratamento e preservar a visão dos pacientes.

Conclusões

6. CONCLUSÕES

Diantes dos resultados obtidos e nas condições experimentais deste estudo, podemos concluir que:

- O tratamento antiangiogênico em esquema flexível, dentro de um hospital público, foi efetivo em reduzir a espessura macular central, porém apresentou resultados visuais desfavoráveis ao longo do tempo.
- Houve melhora significativa da média da acuidade visual nos primeiros seis meses em relação aos valores iniciais, nos olhos com ORVR, e manutenção ou piora da visão nos olhos com EMD, DMRI e OVCR durante o seguimento.
- Verificou-se redução na média da espessura macular subfoveal central em todos os grupos de pacientes (EMD, DMRI, ORVR e OVCR), sendo significativa a variação em relação aos valores iniciais nos olhos com EMD e ORVR.
- A média de injeções intravítreas durante os três anos de tratamento foi baixa, variando de 3,7 nos olhos com EMD a 5,75 nos olhos com OVCR. No primeiro ano variou de 2,08 a 3,25, no segundo de 1,66 a 2,63 e no terceiro de 1,66 a 2 injeções.
- A droga mais utilizada foi o bevacizumabe (90,8%), seguida do ranibizumabe (8,4%) e aflibercept (0,8%).
- A porcentagem de dose de carregamento foi baixa nos olhos com EMD e DMRI (6,2% e 5,8%), e de 40% nos olhos com ORVR. Nenhum olho com OVCR recebeu a dose de carga.

Referências Bibliográficas

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ueno T, Nakamura T, Torimura T, Sata M. Angiogenic cell therapy for hepatic fibrosis. *Med Mol Morphol* 2006; 39: 16-21.
2. Yanconpoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 2000; 407: 242-8.
3. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science*. 1987; 235 (4787):442-7.
4. Damico FM. Angiogênese e doenças da retina. *Arq Bras Oftalmol*. 2007; 70(3):547-53.
5. Walsh DA, Pearson CI. Angiogenesis in the pathogenesis of inflammatory joint and lung diseases. *Arthritis Res* 2001; 3: 147–53.
6. Brown LF, Detmar M, Claffey K, Nagy JA, Feng D, Dvorak AM, Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a multifunctional angiogenic cytokine. *EXS* 1997; 79: 233-69.
7. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrin Rev* 1997; 18: 4-25.
8. Mustonen T, Alitalo K. Endotelial receptor tyrosine kinases involved in angiogenesis. *J Cell Biol* 1995; 129: 895-8.
9. Shibuya M. Role of VEGF-flt receptor system in normal and tumor angiogenesis. *Adv. Cancer Res* 1995; 67: 281-316.
10. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability and angiogenesis. *Am J Pathol*. 1995;146(5):1029-39.
11. Ferrara N, Gerber HP, Lecouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003;9:669-76.
12. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev*. 2004;25(4):581-611.
13. Gerhardinger C, Brown LF, Roy S, Mizutani M, Zucker CL, Lorenzi M. Expression of vascular endothelial growth factor in the human retina and in nonproliferative diabetic retinopathy. *Am J Pathol*. 1998;152(6):1453-62.
14. Lin JD, Chao TC. Vascular endothelial growth factor in thyroid cancers. *Cancer Biother Radiopharm*. 2005;20(6):648-61.
15. 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.

16. 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.
17. 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.
18. Hiratsuka S, Nakamura K, Iwai S, Murakami M, Itoh T, Kijima H, et al. MMP9 induction by vascular endothelial growth factor receptor-1 is involved in lung-specific metastasis. *Cancer Cell.* 2002;2(4):289-300.
19. 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.
20. Moromizato Y, Stechschulte S, Miyamoto K, Murata T, Tsujikawa A, Joussen AM, Adamis AP. CD18 and ICAM-1-dependent corneal neovascularization and inflammation after limbal injury. *Am J Pathol.* 2000;157(4): 1277-81.
21. Usui T, Ishida S, Yamashiro K, Kaji Y, Poulaki V, Moore J, et al. VEGF164(165) as the pathological isoform: differential leukocyte and endothelial responses through VEGFR1 and VEGFR2. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(2):368-74.
22. Storkebaum E, Carmeliet P. VEGF: a critical player in neurodegeneration. *J Clin Invest.* 2004;113(1):14-8.
23. Benjamin LE, Hemo I, Keshet E. A plasticity window for blood vessel remodeling is defined by pericyte coverage of the preformed endothelial network and is regulated by PDGF-B and VEGF. *Development.* 1998;125(9):1591-8.
24. 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 Soc U K.* 1948;68:137–180.
25. D'Amore PA, Glaser BM, Brunson SK, Fenselau AH. Angiogenic activity from bovine retina: partial purification and characterization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981;78:3068–3072.
26. Glaser BM, D'Amore PA, Luttly GA, Fenselau AH, Michels RG, Patz A. Chemical mediators of intraocular neovascularization. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1980;100:369–373.
27. Glaser BM, D'Amore PA, Michels RG, et al. The demonstration of angiogenic activity from ocular tissues. Preliminary report. *Ophthalmology.* 1980; 87:440–446.
28. Glaser BM, D'Amore PA, Michels RG, Patz A, Fenselau A. Demonstration of vasoproliferative activity from mammalian retina. *J Cell Biol.* 1980; 84:298–304.

29. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*. 1983;219:983-985.
30. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*. 1989;246:1306–1309.
31. Amin RH, Frank RN, Kennedy A, Elliott D, Puklin JE, Abrams GW. Vascular endothelial growth factor is present in glia cells of the retina and optic nerve of human subjects with nonproliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(1):36-47.
32. Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, Cunningham ET Jr, D'Amico DJ, Flynn HW Jr, et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina*. 2004;24(5 Suppl):S3-19.
33. Kim M, Lee C, Payne R, Yue BYJT, Chang J-H, Ying H. Angiogenesis in glaucoma filtration surgery and neovascular glaucoma: a review. *Surv Ophthalmol*. 2015;60(6):524–35.
34. Kaur C, Foulds WS, Ling E-A. Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage. *Clin Ophthalmol*. 2008;2(4):879–89.
35. Fogli S, Del Re M, Rofi E, Posarelli C, Figus M, Danesi R. Clinical pharmacology of intravitreal anti-VEGF drugs. *Eye*. 2018;32(6):1010-1020.
36. Kim, K. J. et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumor growth in vivo. *Nature* 362, 841–844 (1993).
37. Hurwitz, H. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 350, 2335–2342 (2004).
38. 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.
39. Adamis, A. P. et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch. Ophthalmol* 1996;114: 66-71.
40. Aiello, L. P. et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:10457-10461.
41. 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.
42. Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR, Leff SR, Rosenfeld PJ, Ciulla TA, et al. Ranibizumab

for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a phase I/II multicenter, controlled, multidose study. *Ophthalmology*. 2006; 113(4):642.e1-4.

43. Barmas-Alamdari D, D'Souza HS, Kapoor KG, Wagner AL. Intravitreal Ziv-Aflibercept: A Comprehensive Review. *Semin Ophthalmol* 2019;34(6):420-435.

44. Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, Warburton J, Weichselberger A, Wieland M, Singerman L. Brolucizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2017;124(9):1296-1304.

45. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Ezzat MK, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology*. 2007;114(12):2179-82.

46. Consultas Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351472680200612/?nomeProduto=lucentis>. Acesso em: 06/05/2020.

47. 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.

48. Gaudreault J, Fei D. Preclinical pharmacokinetics of ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:726-33.

49. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012;119(7):1388-98.

50. CATT Research Group. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364:1897-1908.

51. Zhang Y, Chioreso C, Schweizer ML, Abràmoff MD. Effects of Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Comparative Studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017; 58(13): 5616-5627.

52. Ba Jun, Peng RS, Xu D et al. Intravitreal injections for treating wet age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:5397-5405.

53. Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, et al. aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 ;2:CD011346.

54. Waldstein SM, Simader C, Staurenghi G, et al. Morphology and Visual Acuity in Aflibercept and Ranibizumab Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the VIEW Trials. *Ophthalmology* 2016;123(7):1521-9.

- 55- Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GF, Schmidt-Erfurth U, Brown DM. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2020;127:72-84
56. Maguire MG, Shaffer J, Ying G et al. Serious Adverse Events with Bevacizumab or Ranibizumab for Age-Related Macular Degeneration: Meta-analysis of Individual Patient Data. *Ophthalmology Retina* 2017;1:375-381.
57. Zhang X, Guo X, Zhang S, He J, Sun, Zou Y, Bi H, Qu Y. Comparison of bevacizumab and ranibizumab in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2014;7(2):355-364.
58. Scott L, Chakravarthy U; Nash R, et al; IVAN investigators. Gastrointestinal serious adverse events in patients treated with intraocular ranibizumab or bevacizumab for age-related choroidal neovascularisation, what do the recent trials tell us? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(13):1648.
59. Avery RL, Gordon GM. Systemic safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:21.
60. Reibaldi M, Pulvirenti A, Avitabile T, et al. Pooled estimates of incidence of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents with and without topical antibiotic prophylaxis. *Retina* 2018; 38:1-11.
61. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K, SEVEN-UP Study Group. Seven-Year Outcomes in Ranibizumab-Treated Patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: A Multicenter Cohort Study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 2013; 120:2292-2299.
62. Acute, Sustained, Intraocular Pressure increases following Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Retinal Conditions: A Review of Clinical Evidence and Guidelines [Internet]. Editors Williams D, Argáez C. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Feb. CADTH Rapid Response Reports. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545133/>. Acesso em 18/05/2020.
63. Souied E, Dugel P, Ferreira A, Hashmonay R et al. Severe Ocular Inflammation Following Ranibizumab or Aflibercept Injections for Age-Related Macular Degeneration: a retrospective Claims Database analysis. *Ophthalmic Epidemiol* 2016;23(2):71-79.
64. Rosenfeld P, Brown DM, Heier J et al. for the MARINA STUDY GROUP. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1419-1431.
65. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. – ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-

year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65.

65. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(1):43-58.

66. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suñer IJ, Li Z, et al. HARBOR Study Group. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2013;120(5):1046-56.

67. Singer MA, Awh CC, Sadda S, et al. HORIZON: An open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012; 119:1175–83.

68. Ávila M, Garcia JM BB, Isaac DLC. Degeneração macular relacionada à idade: presente e futuro. *e-Oftalmo.CBO: Rev Dig Oftalmol.* 2015;1(2):1-2.

69. Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, Fecarotta C, Kaiser RS, Regillo CD. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology.* 2010;117(11):2134-40.

70. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med.* 2015;372(13):1193-203.

71. Levezuel N, Pelat T, Watier H, et al. Detection of anti-ranibizumab antibodies among exudative AMD patients. *Ophthalmologica* 2014;232:53-6.

72. Hykin P, Chakravarthy U, Lotery A, et al. On behalf of the AURA Study Group. A retrospective study of the real-life utilization and effectiveness of ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration in the UK. *Clin Ophthalmol* 2016;10:87-96.

73. Holz F, Tadayoni R, Beatty S, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2014;0:1-7.

74. Marques IP, Fonseca P, Cachulo ML, et al. Treatment of Exudative Age-Related Macular Degeneration with Intravitreal Ranibizumab in Clinical Practice: A 3-Year Follow-Up. *Ophthalmologica* 2013;229:158-167.

75. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol.* 1985 Dec;103(12):1796-806.

76. Grover S, Murthy RK, Brar VS, Chalam KV. Normative data for macular thickness by high-definition spectral-domain optical coherence tomography (spectralis). *Am J Ophthalmol* 2009;148(2):266-271.
77. Willmann G, Nepomuceno AB, Messias K, Barroso L, Scott IU, Messias, A et al. Foveal thickness reduction after anti-vascular endothelial growth factor treatment in chronic diabetic macular edema. *International journal of ophthalmology*.2017;10(5):760-764.
78. Ribeiro JA, Messias A, Scott IU, Jorge R. Alternative technique for reducing compound waste during intravitreal injections. *Arq Bras Oftalmol*. 2009;72(5):641-4.
79. Ferrara N, Adamis, AP. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nature reviews. Drug discovery*. 2016;15(6): 385-403.
80. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 Phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*.2012;119(4): 789-801.
81. Brown DM. Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two Phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2013-2022 .
82. Bressler NM, Varma R, Suñer IJ, Dolan CM, Ward J, Ehrlich JS et al. Vision-related function after ranibizumab treatment for diabetic macular edema: results from RIDE and RISE. *Ophthalmology*. 2014;121(12):2461-2472.
83. Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, Wieland MR, Van Everen SA, Li Z et al. Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration.
84. Daien V, Eldem BM, Talks JS, Korobelnik JF, Mitchell P, Finger RP. Real-world data in retinal diseases treated with anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) therapy – a systematic approach to identify and characterize data sources.
85. Resende LS, Pinto ICT, Magalhaes LL, Back MIPSDST, Mares VSL, Araújo RFA. Perfil de pacientes em terapia intravítrea com antiangiogênicos no instituto de olhos ciências médicas. *Rev Med Minas Gerais* 2018;28 (Supl.7): 10-16.
86. Barros GSS, Marcos AAA, Moraes GN, Leite EHM, Couto Junior AS. Perfil epidemiológico das aplicações intravítreas de Ranibizumab. *Rev Bras Oftalmol*. 2018; 77 (3): 128-32.
87. Waldstein Sm, Simader c, staurengghi g, et al. Morphology and visual acuity in aflibercept and ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration in the view trials. *ophthalmology*. 2016;123(7):1521-1529. doi:10.1016/j.opthta.2016.03.037

88. Cai S, Bressler NM. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema recent clinically relevant findings from DRCR.net Protocol T. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2017; 28 (6): 636-643.
89. Ross EL, Hutton DW, Stein JD, Bressler NM, Jampol LM, Adam R Glassman et al. Cost-effectiveness of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for diabetic macular edema treatment: analysis from the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network comparative effectiveness trial. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134:888–896.
90. Bressler SB, Liu D, Glassman AR, Blodi BA, Castellarin A A , Jampol LM, Kaufman PL et al. Change in diabetic retinopathy through 2 years: secondary analysis of a randomized clinical trial comparing aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab. *JAMA Ophthalmol*. 2017; 135:558–568.
91. Silva R, Goncalves C, Meireles A, Teixeira C, Rosa P, Monteiro-Grillo M et al. Análise retrospectiva sobre a utilização em contexto real do ranibizumab em doentes com degenerescência macular da idade exsudativa em Portugal. *Acta Med Port*. 2017; 30(6):449-456.
92. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117:1064-1077.
93. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119:789-801.
94. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2016;123: 1351-1359.
95. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*. 2015;122(10):2044-2052.
96. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615-625.
97. Prünte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, Ricci F, Hatz K, Studnička J et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J*

Ophthalmol. 2016;100(6):787-795.

98. D. J. Browning, A. R. Glassman, L. P. Aiello et al. Relationship between optical coherence tomography- measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114(3): 525–536.

99. Sun JK, Lin MM, Lammer J, Prager S, Sarangi R, Silva PS et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(11):1309-1316.

100. Murakami T, Nishijima K, Sakamoto A, Ota M, Horii T, Yoshimura N. Association of pathomorphology, photoreceptor status, and retinal thickness with visual acuity in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(2):310-317.

101. Das R, Spence G, Hogg RE, Stevenson M, Chakravarthy U. Disorganization of Inner Retina and Outer Retinal Morphology in Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(2):202-208.

102. Santos AR, Costa MÂ, Schwartz C, Alves D, Figueira J, Silva R et al. Optical coherence tomography baseline predictors for initial best-corrected visual acuity response to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment in eyes with diabetic macular edema: The CHARTRES Study. *Retina.* 2018;38(6):1110-1119.

103. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, et al. Effect of Ranibizumab and Aflibercept on Best-Corrected Visual Acuity in Treat-and-Extend for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2019;137(4):372-379.

104. Silva R, Gonçalves C, Meireles A. A retrospective Analysis of the Real-Life Utilization of Ranibizumab in Patients with Wet Age-Related Macular Degeneration from Portugal. *Acta Med Port* 2017;30(6):449-456.

105. Lad EM, Hammill BG, Qualls LG, Wang F, Cousins SW, Curtis LH. Anti-VEGF treatment patterns for neovascular age-related macular degeneration among medicare beneficiaries. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(3):537-43.e2.

106. Heier JS, Brown DM, Chong V et al; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119(12):2537-48.

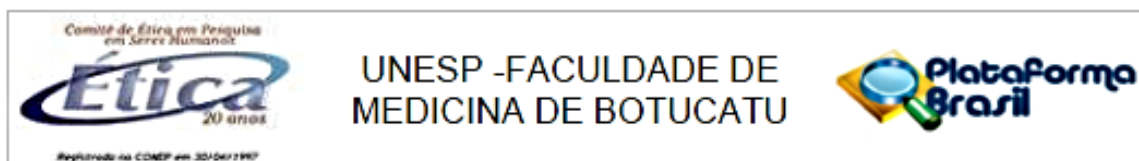
107. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012;119:1399-411.

107. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução de diretoria colegiada - rdc nº 111, de 6 de setembro de 2016. [acesso em 20 de agosto de 2020]; disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2971795/RDC_111_2016_.pdf/f12db9d9-fe9a-4ce0-85ea-a2d70226a4aa.

108. Sodré SL, Barbosa IAF, Pacheco IE, Ferreira FQT, David MA, Nascimento MA et al. Costs and benefits of bevacizumab vial sharing for the treatment of retinal diseases. BMC Public Health. 2019;19(1):1252.
109. Parikh R, Pirakitikulr N, Chhablani J, Sakurada Y, Singh RP, Modi VS. A multinational comparison of anti-vascular endothelial growth factor use: the United States, the United Kingdom, and Asia-Pacific. Ophthalmol retina. 2019;3(1):16-26.
110. Weiss M, Sim DA, Herold T, Schumann RG, Liegl R, Kern C et al. Compliance and adherence of patients with diabetic macular edema to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy in daily practice. Retina. 2018;38(12):2293-2300.

Anexo 1: Parecer do Comitê de Ética da FMB - UNESP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFETIVIDADE E SEGURANÇA DOS ANTIANGIOGÊNICOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS RETINIANAS. ESTUDO DE VIDA REAL.

Pesquisador: TATIANA RIBEIRO MENDES COSTA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 98263018.5.0000.5411

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.931.912

Apresentação do Projeto:

Trata-se do projeto de mestrado (Mestrado Profissional da Residência Médica) proposto por Tatiana Ribeiro Mendes Costa e sob orientação da Profa. Dra. Eliane Chaves Jorge do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP. A proponente explica no projeto que o processo de formação de vasos sanguíneos é conhecido como angiogênese. No olho, o aumento da permeabilidade vascular e a neovascularização retiniana são as causas da perda visual nas doenças proliferativas da retina, como a degeneração macular relacionada à idade (DMRI), a retinopatia diabética (RD), e a oclusão venosa, sendo que o VEGF desempenha um papel muito importante nesse processo. O objetivo do estudo é verificar na população de pacientes atendidos no ambulatório de antiangiogênicos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, a efetividade e a segurança das drogas antiangiogênicas no tratamento das doenças vasoproliferativas da retina. Para isso serão avaliados os seguintes dados clínicos após realização de terapia antiangiogênica para avaliar a efetividade e segurança do tratamento realizado: 1. Acuidade visual, biomicroscopia, pressão intra-ocular, e fundoscopia pré e pós tratamento. 2. Tomografia de Coerência Óptica (OCT), compreendendo: espessura macular foveal central, presença de cistos, presença de líquido sub-retiniano, descolamento do Epitélio Pigmentar da Retina e espessura da coroide. 3. Angiofluoresceinografia: sinais de atividade da doença (edema de mácula, isquemia retiniana, neovascularização retiniana e sub-retiniana), quando indicado. 4. número de injeções /tipo de

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

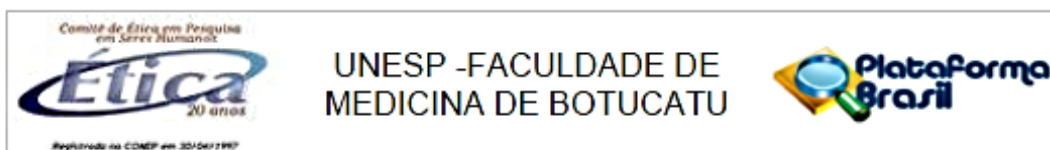
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.931.912

droga utilizada. 5. Esquema de tratamento utilizado. 5. Efeitos adversos locais e sistêmicos. Todos esses são exames de rotina e os dados clínicos que serão obtidos dos dados existentes em prontuário eletrônico, dos pacientes atendidos no ambulatório de antiangiogênicos. O número amostral é de 200 indivíduos. Não haverá intervenção direta nos voluntários da pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Verificar na população de pacientes atendidos no ambulatório de antiangiogênicos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, a efetividade e a segurança das drogas antiangiogênicas no tratamento das doenças vasoproliferativas da retina.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A proponente cita que o projeto não apresenta riscos. Contudo, deve-se considerar os riscos mínimos associados à garantia do resguardo da identidade dos participantes da pesquisa.

Como benefício a proponente cita adequadamente que o projeto poderá contribuir para o conhecimento das doenças vasoproliferativas da retina e para a eficácia no tratamento delas com terapia antiangiogênica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem comentários sobre a pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE está redigido na forma de convite e apresenta as informações essenciais sobre a pesquisa.

Os demais documentos foram apresentados de forma adequada.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do projeto de pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em reunião ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 1º de outubro de 2018, o projeto encontra-se APROVADO, sem (com) necessidade de envio à CONEP.

No entanto, informamos que ao final da execução da pesquisa, seja enviado o "Relatório Final de Atividades", na forma de "Notificação", via sistema Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

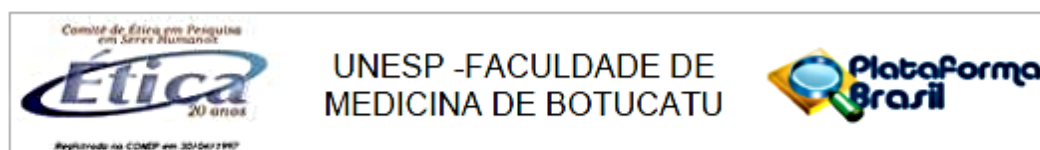
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.931.912

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1179380.pdf	27/08/2018 19:04:03		Aceito
Outros	DeclaracaoHCFMB.pdf	27/08/2018 19:03:10	TATIANA RIBEIRO MENDES COSTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	27/08/2018 19:00:48	TATIANA RIBEIRO MENDES COSTA	Aceito
Outros	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	27/08/2018 18:57:00	TATIANA RIBEIRO MENDES COSTA	Aceito
Outros	TermoAnuencia.pdf	27/08/2018 18:56:24	TATIANA RIBEIRO MENDES COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	18/08/2018 19:40:18	TATIANA RIBEIRO MENDES COSTA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	18/08/2018 19:39:41	TATIANA RIBEIRO MENDES COSTA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 02 de Outubro de 2018

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Anexo 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

CONVIDO, o Senhor (a), _____ para participar do Projeto de Pesquisa intitulado “EFETIVIDADE E SEGURANÇA DOS ANTIANGIOGÊNICOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS RETINIANAS. ESTUDO DE VIDA REAL” que será desenvolvido por mim Dra. Tatiana Ribeiro Mendes Costa, médica oftalmologista, com orientação da profissional da médica oftalmologista e Professora Dra. Eliane Chaves Jorge, da Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP.

Estou estudando doenças que causam cegueira e que precisam de tratamento com drogas que impedem o crescimento de vasos anormais dentro do olho, como a retinopatia diabética, a degeneração macular e as oclusões venosas da retina.

Como o Sr (a) apresenta uma destas doenças, caso queira participar do estudo, o Sr (a) dará a sua permissão para que dados do seu exame oftalmológico e de seus exames complementares, já realizados no ambulatório de oftalmologia, sejam consultados no seu prontuário médico e sejam utilizados na pesquisa.

A sua participação não trará nenhum prejuízo à sua saúde ou ao seu tratamento no hospital. O benefício que Sr (a) terá em participar do estudo será colaborar com o avanço do conhecimento científico sobre a sua doença ocular. Fique ciente, de que a sua participação pode ser interrompida a qualquer momento, mesmo após o Senhor (a) ter dado seu consentimento, sem qualquer prejuízo na continuidade do seu tratamento no ambulatório de oftalmologia.

Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. O conteúdo do seu exame oftalmológico e os resultados dos exames realizados serão enviados para você, caso desejar. Seus dados não serão identificados (a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, sendo que 01 via será entregue ao Senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida por nós por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Se o Senhor (a) tiver qualquer dúvida adicional poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609, 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17 horas, ou pessoalmente no prédio do Comitê, localizado na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão descritos ao final:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO em participar deste estudo, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas.

Botucatu, ____/____/____

Pesquisador

Responsável pelo Participante da Pesquisa

Nome Tatiana Ribeiro Mendes Costa

Endereço:

Telefone:

Email:

Nome Profa. Dra. Eliane Chaves Jorge

Endereço: Departamento de OFT/ORL/CCP. Av. Dr Montenegro s/n. Campus FMB – UNESP.

Telefone: 14 38116256

Email: elianej@fmb.unesp.br