

# Perfil epidemiológico das aplicações intravítreas de Ranibizumab

## *Epidemiological profile of Ranibizumab intravitreal applications*

Gabriela dos Santos Souza Barros<sup>1</sup>, Alléxya Affonso Antunes Marcos<sup>1</sup>, Gabriella Nogueira Moraes<sup>1</sup>, Eduardo Henrique Morizot Leite<sup>1,2</sup>, Abelardo de Souza Couto Junior<sup>1,3</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** O objetivo desse trabalho é avaliar o perfil de aplicações intravítreas do Ranibizumab em uma população de adultos atendidos no Instituto Benjamin Constant, no ano de 2015, levando em consideração o efeito sobre a acuidade visual e a espessura macular após tratamento. O objetivo secundário é apresentar as principais indicações desse tipo de tratamento no serviço de olhos acima citado. **Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo seccional, em indivíduos acima de 20 anos entre os meses de março a agosto de 2015, para analisar a acuidade visual e espessura foveal pré e pós tratamento. A dose do anti-VEGF utilizada foi de 0,05ml por aplicação com intervalo de quatro semanas entre elas. A aferição da acuidade visual assim como o OCT pós tratamento foram realizados em torno de trinta dias após a última aplicação. As análises estatísticas foram feitas com uso do software SPSS versão 21 e o nível de significância estatística foi de 95% com um valor de  $p < 0,05$ . **Resultado:** O estudo mostrou que a principal afecção relacionada a esse tratamento foi a retinopatia diabética não proliferativa associada ao edema macular (32,8%). Após o tratamento indicado com Ranibizumab, houve uma melhora da acuidade visual média de 0,70 para 0,59 (logMAR) e uma regressão da espessura macular, visto no OCT, de 408,1 $\mu$ m para 337,2  $\mu$ m (valor de  $p < 0,05$ ). **Conclusão:** Pode-se concluir portanto, que o tratamento com Ranibizumab na população estudada contribuiu para uma melhor qualidade de vida dos pacientes, pois a maioria dele apresentou uma melhora estatisticamente significativa na acuidade visual após as aplicações.

**Descritores:** Retina; Edema macular; Neovascularização patológica; Neovascularização retiniana; Estudo observacional

### ABSTRACT

*The objective of this work is to evaluate the profile of intravitreal applications of Ranibizumab in a population of adults attended at the Benjamin Constant Institute in the year of 2015, taking into account the effect on visual acuity and macular thickness after the treatment. The secondary objective is to present the main indications of this type of treatment in the eye care mentioned above. A retrospective cross-sectional study was performed in individuals over 20 years of age between March and August of 2015 to analyze visual acuity and foveal thickness before and after treatment. The dose of anti-VEGF used was 0.05 ml per application with an interval of four weeks between them. Visual acuity assessment as well as OCT post treatment were performed around 30 days after the last application. Statistical analyses were performed using SPSS software version 21 and the level of statistical significance was of 95% with a value of  $p < 0.05$ . The study showed that the main condition related to this treatment was non-proliferative diabetic retinopathy associated with macular edema (32.8%). After treatment indicated with Ranibizumab, there was an improvement in the average visual acuity from 0.70 to 0.59 (logMAR) and a regression of the macular thickness, seen in the OCT, from 408.1 $\mu$ m to 337.2 $\mu$ m ( $p < 0.05$ ). It can be concluded, therefore, that treatment with Ranibizumab in the studied population contributed to a better quality of life of the patients, since most of them presented a statistically significant improvement in the visual acuity after the applications.*

**Keywords:** Retina; Macular edema; Neovascularization, pathologic; Retinal neovascularization; Observational studies

<sup>1</sup> Instituto Benjamin Constant, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>2</sup> Policlínica de Botafogo, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>3</sup> Faculdade de Medicina de Valença, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

**Os autores declaram não haver conflito de interesses.**

Recebido para publicação em 20/12/2017 - Aceito para publicação em 22/02/2018.

## INTRODUÇÃO

O uso de antiangiogênicos (anti-VEGF) intra-vítreos é rotineiro na prática oftalmológica atual, sendo responsável pelo tratamento de inúmeras patologias oculares. O Ranibizumab (LucentisR) age inibindo todas as isoformas de VEGF-A, e por ser um fragmento de anticorpo humanizado, penetra facilmente na retina.<sup>(1)</sup>

Com o aumento da expectativa de vida, a degeneração macular relacionada à idade (DMRI) vem sendo uma importante causa de diminuição da acuidade visual em indivíduos maiores de 50 anos. Nos estudos MARINA e ANCHOR observou-se ganho de letras, resultando em melhora da acuidade final, mantida por até 12 meses, nos pacientes com DMRI tratados com Ranibizumab.<sup>(2-4)</sup>

A oclusão de veia central retiniana (OVCR) ou oclusão de ramo de veia central retiniana (ORVCR) também são patologias oculares muito frequentes nos dias atuais. Nos estudos CRUISE e BRAVO observou-se que o uso de Ranibizumab melhora não só a acuidade visual como também o edema macular visto através da tomografia de coerência óptica (OCT).<sup>(5-7)</sup>

A retinopatia diabética (RD) ainda é uma importante causa de cegueira irreversível, principalmente em países em desenvolvimento e o edema macular diabético é a principal causa de redução da acuidade visual nesses pacientes. O tratamento mais utilizado para o manejo do edema macular diabético atualmente são os anti-VEGF.<sup>(8)</sup>

Para todas as doenças descritas acima o Ranibizumab foi aprovado para uso. Garantindo através dos estudos melhora sustentada da acuidade visual e regressão das alterações retinianas. A dose de Ranibizumab intra-vítreo recomendada para uso varia de 0,3 a 0,5 mg por aplicação. Sendo o intervalo entre elas de 4 semanas.<sup>(9)</sup>

O objetivo desse trabalho é avaliar o perfil de aplicações intravítreas do Ranibizumab em uma população de adultos atendidos no Instituto Benjamin Constant, no ano de 2015, levando em consideração o efeito sobre a acuidade visual e a espessura macular após tratamento. Além disso, o estudo tem o objetivo de apresentar as principais indicações desse tipo tratamento no serviço de olhos acima citado

A presente pesquisa foi previamente submetida e aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina de Valença-RJ.

## MÉTODOS

Os pacientes com edema macular, por RD ou DMRI, confirmado através de angiografia fluoresceínica e OCT de mácula seguiram o protocolo de uma dose mensal de 0,05ml (0,5mg) por injeção intra-vítrea de Ranibizumab, por três meses consecutivos, com intervalo de 4 semanas entre as aplicações. Já os pacientes com neovasos decorrentes de retinopatia diabética proliferativa (RDP) ou OVCR receberam apenas uma dose de injeção intra-vítrea de Ranibizumab.

É importante enfatizar ainda que pacientes com neovascularização de coróide de causas variadas (estrias angioides, DMRI, miopia patológica), que normalmente apresentavam edema macular associado, receberam 3 aplicações. Em nenhum paciente os dois olhos receberam aplicação no mesmo dia. Alguns pacientes com RD realizaram tratamento concomitantemente com fotocoagulação periférica.

As variáveis estudadas foram: Indicação do uso do antiangiogênico intra-vítreo, Idade dos pacientes; Melhora da

acuidade visual pós tratamento; Regressão do edema macular no OCT - Calculada por meio da diferença entre a espessura inicial e final da região foveal.

Os dados foram obtidos de um arquivo próprio do instituto que separa os pacientes que necessitam das injeções intravítreas por semana de aplicações. Os dados adicionais, como: indicação de tratamento, número de injeções recomendadas, olho acometido, sexo, idade, acuidade visual pré e pós tratamento foram retirados dos prontuários, enfatizando que a acuidade visual pós tratamento foi aferida aproximadamente, 30 dias após a última aplicação. A acuidade visual foi medida com a correção do paciente ou através da realização de super pinhole. Nesse estudo a espessura retiniana central foi medida antes e após o tratamento através do OCT facilitando a interpretação da eficácia do tratamento ao indicar nova necessidade de fotocoagulação e/ou injeção intravítrea. Não levamos em consideração no trabalho dados angiográficos antes e após o tratamento com ranibizumab.

Os pacientes com indicação de injeção intravítrea de ranibizumab, sem edema macular, por neovascularização ou membrana neovascular, tiveram seus OCTs avaliados. Levaram-se em consideração edema macular como espessura retiniana central (espessura foveal) maior que 250 µm, medida através do Spectralis OCT.

A acuidade visual foi aferida por meio da tabela de Snellen, sendo posteriormente convertida para Logmar conforme tabela de notações mais usadas para representar acuidade visual.

As funções visuais foram classificadas segundo Avila e colaboradores. A deficiência visual leve ou sem deficiência foi classificada como visão normal e as deficiências visuais moderadas a severas foram classificadas como visão subnormal. Avila et al. classifica como visão normal até 20/70 pela tabela de Snellen então todos os valores até 20/60 (0,5 na escala logMAR) foram considerados como normais. A deficiência visual moderada a severa englobou valores de acuidade visual pior que 20/70 e melhor que 20/400 ou seja 20/80 a 20/320 (logMAR 0,6 a 1,2). E a cegueira, por fim, foi definida como pior ou igual a 20/400 (<1,3 na escala logMAR).

Para fins de análise estatística todo paciente com AV menor do que 1,3 foi classificado com AV igual a 1,4, na escala logMAR. Para a análise descritiva foi usada medida de frequência do tipo prevalência simples, além do uso de medidas de tendência central e dispersão (média, desvio padrão, mediana e quartis). Já para a análise comparativa usamos o teste t de Student para variáveis numéricas, com nível de significância de 95% (valor de  $p < 0,05$ ). As análises estatísticas foram feitas com uso do software SPSS versão 21.

## RESULTADOS

Avaliamos uma população de 180 pessoas, sendo 90 pacientes do sexo masculino e 90 do sexo feminino. A idade média da população do estudo foi de 65,38 anos (DP 10,82). Diversas patologias retinianas foram documentadas nesse estudo como indicações para a realização de terapia intravítrea, sendo a principal delas a RDNP associada ao edema macular, seguida da RDP com edema macular, compondo 32,8% e 17,8% respectivamente (Tabela 1).

Foram analisados 241 olhos inicialmente em relação a acuidade visual e 220 olhos em relação ao OCT, enfatizando que haviam pacientes onde apenas um olho foi avaliado e outros com os dois olhos participantes do estudo. Finalmente terminamos com 195 olhos avaliados pré e pós tratamento em relação à AV e 171 olhos avaliados no momento inicial e final ao OCT. Os

números finais em relação aos iniciais apresentaram uma redução devido as perdas ao longo do trabalho, como falecimento e falta de informações no prontuário (Tabela 2).

A média de acuidade visual pré tratamento foi de 0,70 passando para 0,59 pós tratamento, em logMAR, com uma melhora média de 0,1. Já ao OCT, a média da espessura retiniana central pré tratamento foi de 408,1 micra reduzindo para 337,2 micra, com uma melhora média de 70,87 micra, ambos com valor de  $p < 0,05$  (Tabela 3).

Dos pacientes analisados antes do tratamento, a maior parte deles se enquadravam de acordo com a função visual em subnormal, compreendendo 41% dos casos, seguido por pacientes com visão normal, 40% dos casos, e 19% com cegueira.

Comparando os pacientes após o tratamento, dos pacientes com visão normal 95,77% mantiveram a acuidade visual, dos pacientes com visão subnormal 33,33% apresentaram melhora para visão normal e entre os cegos, apesar da maior parte continuar nessa função visual, 25% melhorou uma categoria indo para visão subnormal (Tabela 4).

Em relação a espessura retiniana central 83% dos pacientes analisados possuíam edema macular pré tratamento e 38 pacientes (17%) apresentavam espessura retiniana central menor que 250 $\mu$ m.

EM relação ao aumento da espessura retiniana central, dos 145 pacientes com edema macular, 27,59% evoluíram com normalização da espessura retiniana central, e a maior parte desses pacientes apesar do tratamento e da melhora estatisticamente significativa da espessura macular permaneceram com espessura foveal maior que 250  $\mu$ m. (Tabela 5)

**Tabela 1**  
Principais doenças com indicação de terapia intravítrea na população estudada

Indicações	N	%
RDNP com EM	59	32,8
RDP com EM	32	17,8
RDP sem EM	20	11,1
OVCR/ ORVCR com EM	20	11,1
DMRI com MNVSR e EM	17	9,4
DMRI COM EM e sem MNVSR	7	3,9
Edema macular cistoide pos facotomia	5	2,8
Glaucoma Neovascular por RDP	5	2,8
Estrias angioides com MNVSR e EM	5	2,8
Miopia Degenerativa com MNVSR e EM	2	1,1
Vasculopatia polipoidal com MNVSR e EM	2	1,1
Distrofia pseudovitiliforme com EM	1	0,6
EM com buraco lamelar a esclarecer	1	0,6
Hemorragia vítrea a esclarecer	1	0,6
Maculopatia vitiliforme com EM	1	0,6
Proliferação angiomasosa retiniana com EM	1	0,6
Serosa Central crônica com EM	1	0,6
<b>Total</b>	<b>180</b>	<b>100</b>

**Tabela 2**  
Avaliação descritiva da acuidade visual em logMAR e espessura retiniana central em micra pré e pós tratamento com Ranibizumab

	Acuidade Visual Inicial	Acuidade Visual pós tratamento	Diferença de Acuidade Visual (A-P)	Espessura foveal inicial	Espessura foveal pós tratamento	Diferença de espessura foveal (A-P)
<b>N válido</b>	241	195	195	220	174	171
<b>Média</b>	0,672	0,595	0,070	403,56	336,52	70,87
<b>Mediana</b>	0,800	0,600	0,000	351,50	295,50	41,00
<b>Desvio Padrão</b>	0,445	0,478	0,358	178,42	146,97	153,77
<b>Mínimo</b>	0,000	0,000	-1,100	153,00	148,00	-362,00
<b>Máximo</b>	1,400	1,400	1,200	954,00	917,0	776,00
<b>Percentil 25</b>	0,200	0,000	0,000	262,25	233,25	0,00
<b>Percentil 50</b>	0,800	0,600	0,000	351,50	295,50	41,00
<b>Percentil 75</b>	1,000	1,000	0,100	522,75	408,00	115,00

**Tabela 3**  
Avaliação de pares da acuidade visual em logMAR e espessura retiniana central em micra dos pacientes avaliados pré e pós tratamento

Avaliação dos Pares	N	Média	Desvio Padrão	Média dos pares	Desvio Padrão dos Pares	IC 95% dos pares	Valor de P
<b>Acuidade Inicial Visual</b>	195	0,707	0,4463	0,111	0,376	0,058 – 0,164	0,00
<b>Pós Tratamento</b>		0,595	0,4784				
<b>Espessura Inicial Foveal</b>	171	408,1	175,98	70,87	153,77	47,66 – 94,08	0,00
<b>Pós tratamento</b>		337,23	148,13				

**Tabela 4**  
**Distribuição dos pacientes de acordo com sua função visual pré e pós tratamento**

	Classificação da Acuidade Visual Inicial Normal	Classificação da Acuidade Visual Inicial Subnormal	Classificação da Acuidade Visual Inicial Cegueira
<b>Classificação da Acuidade Visual Pós tratamento Normal</b>	68 (95,77%)	28 (33,33%)	3 (7,50%)
<b>Classificação da Acuidade Visual Pós tratamento Subnormal</b>	1 (1,41%)	44 (52,38%)	10 (25%)
<b>Classificação da Acuidade Visual Pós tratamento Cegueira</b>	2 (2,82%)	12 (14,29%)	27 (67,50%)
<b>Total</b>	71 (100%)	84 (100%)	40 (100%)

**Tabela 5**  
**Distribuição dos pacientes de acordo com a espessura macular central pré e pós tratamento**

	Classificação da Espessura Foveal Inicial Normal	Classificação da Espessura Foveal Inicial Edema
<b>Classificação da Espessura Foveal Pos tratamento Normal</b>	17 (65,38%)	40 (27,59%)
<b>Classificação da Espessura Foveal Pos tratamento Edema</b>	9 (34,62%)	105 (72,41%)
<b>Total</b>	26 (100%)	145 (100%)

## DISCUSSÃO

Finger et al identificou uma faixa etária dos pacientes compatível com a encontrada em nosso, onde a maior parte dos pacientes avaliados se apresentavam entre 65 a 80 anos.<sup>(10)</sup> Em relação ao sexo, há grande variações nos estudos, no trabalho de Wang e colaboradores a maioria dos pacientes eram do sexo masculino, porém segundo The Catt Research Group, dos pacientes com DMRI avaliados a maioria era do sexo feminino.<sup>(11-12)</sup>

A maioria dos pacientes apresentou estabilização da acuidade visual ou melhora após o uso de Ranibizumab. Estudos mostram resultados semelhantes ao encontrado neste trabalho, sugerindo que a melhora da AV pode se sustentar até os primeiros 4 meses de follow-up.<sup>(10)</sup>

A espessura retiniana central também mostrou regressão após o tratamento com Ranibizumab, apresentando na maioria dos casos regressão do edema macular, mantendo um valor de  $p < 0,05$ . Almeida e colaboradores estudaram a regressão do edema macular após tratamento com Ranibizumab em pacientes com DMRI, mostrando a melhora do edema macular em mm<sup>3</sup>.<sup>(13)</sup> Wang et al, em estudo em pacientes portadores de DMRI, a espessura retiniana média em micra variou de 492,44 antes do tratamento para 476,31 após o tratamento.<sup>(11)</sup>

Nosso trabalho mostrou resultados positivos, mesmo ocorrendo perdas, que poderiam ter sido minimizadas, caso houvesse uma melhor documentação da acuidade visual e OCT no prontuário após as aplicações, contribuindo assim com o aumento do número amostral. Outra limitação do estudo foi tempo de acompanhamento reduzido. Apesar das limitações os resultados mostrados são compatíveis com os encontrados na literatura. O estudo apresentou melhora da acuidade visual e regressão do edema macular através do OCT, ambos com significância estatística.

Nosso estudo foi realizado em uma instituição federal, em país em desenvolvimento, representando resultado compatíveis com a “vida real”, dificuldades relacionadas ao suporte financeiro e estrutura familiar devem ser considerados. Estudos como o nosso são importantes para ratificar a importância da terapia intravítrea nos dias atuais, pois esse tratamento impede que a doença evolua com maior gravidade.

## CONCLUSÃO

O presente estudo tem relevância, pois não encontramos documentação científica com a avaliação da demanda em serviço oftalmológico. Confirma a importância da terapia intra-vítrea nos dias atuais, pois além de ser um tratamento cada vez mais acessível e seguro, possibilita uma melhora sustentada da acuidade visual e regressão da espessura retiniana central, contribuindo para manutenção da anatomia retiniana usual e consequentemente menos danos às células da retina, levando a um controle mais efetivo e duradouro da patologia retiniana, colaborando dessa forma para uma melhor qualidade de vida dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

- Garcia Filho CA, Penha FM, Garcia CA. Wet-amd treatment: a review in the anti-VEGF drugs. Rev Bras Oftalmol. 2012; 71(1):63-9.
- Han SY, Bae JH, Oh J, Yu HG, Song SJ. intravitreal ranibizumab for subfoveal choroidal neovascularization from age-related macular degeneration with combined severe diabetic retinopathy. Diabetes Metab J. 2015; 39(1):46-50.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006 ;355(14):1419-31.
- Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. Ophthalmology. 2009 Jan;116(1):57-65.e5.
- Song W, Xia X. Ranibizumab for macular edema secondary to retinal vein occlusion: a meta-analysis of dose effects and comparison with no anti-VEGF treatment. BMC Ophthalmol. 2015; 15:31.
- Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Murahashi WY, Rubio RG; BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. Ophthalmology. 2010;117(6):1102-12.

7. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Rubio RG, Murahashi WY; CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1124–33.
8. Schmidt-Erfurth U, Lang G, Holz FG, Schlingemann RO, Lanzetta P, Massin P, et al. Three-Year Outcomes of Individualized Ranibizumab Treatment in Patients with Diabetic Macular Edema The RESTORE Extension Study. *American Academy of Ophthalmolog*. 2014; 121(5):1045-1053.
9. Dedania VS, Bakri SJ. Current perspectives on ranibizumab. *Clin Ophthalmol*. 2015;9: 533-42.
10. Finger RP, Wiedemann P, Blumhagen F, Pohl K, Holz FG. Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE study – A noninterventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany. *Acta Ophthalmol*. 2013; 91(6): 540–6.
11. Wang LL, Liu WJ, Liu HY, Xu X. Single-site baseline and short-term outcomes of clinical characteristics and life quality evaluation of Chinese wet age-related macular degeneration patients in routine clinical practice. *Chin Med J*. 2015;128 (9):1554-9.
12. 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(20):1897-908.
13. Almeida IN, Almeida LN, Sobrinho EF, Gomes BD, Souza GS, Rosa AA, et al. Optical coherence tomography and multifocal electroretinography of patients with advanced neovascular age-related macular degeneration before, during, and after treatment with ranibizumab. *Arq Bras Oftalmol*. 2015;78(2):105-9.

---

**Autor correspondente:**

Alléxya Affonso Antunes Marcos  
Avenida Pasteur 350 Urca Rio de Janeiro  
E-mail: allexya.affonso@gmail.com