

Análise das injeções intravítreas do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

Analysis of intravitreal injections at the State Public Servant Hospital of São Paulo

Bruno de Mendonça Costa¹ <https://orcid.org/0000-0002-0913-2830>

Karen Yumi Kawaguchi¹ <https://orcid.org/0000-0001-6744-0375>

Beatriz Ávila Zaccaron¹ <https://orcid.org/0000-0002-0025-1825>

Leticia Rubman Shiguio¹ <https://orcid.org/0000-0002-7972-8736>

RESUMO

Objetivo: Analisar o perfil dos pacientes submetidos a Injeções Intravítreas (IVTs), as indicações e os custos do tratamento. **Métodos:** O estudo foi realizado através de protocolos próprios, aplicados por meio de análise de prontuários dos pacientes submetidos a IVTs no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo no período de janeiro de 2017 a junho de 2018. Os dados obtidos foram submetidos a análise descritiva. **Resultados:** Os resultados encontrados demonstraram que 3181 injeções foram realizadas em 1421 olhos no período do estudo; não foi evidenciada nenhuma complicação durante os procedimentos; nenhum paciente evoluiu com endoftalmite durante o seguimento; a principal droga injetada foi o Bevacizumabe; a principal patologia tratada foi a Maculopatia Diabética; e o custo com estes procedimentos foi de pelo menos R\$ 776.257,56. Somente 10% dos pacientes diabéticos possuíam a Hemoglobina Glicada inferior a 7%. Apenas 25% dos pacientes com Doença macular Relacionada a Idade tiveram melhora documentada de Acuidade Visual. **Conclusão:** Concluiu-se que as indicações de IVTs devem ser avaliadas quanto ao prognóstico visual para benefício dos servidores públicos do estado de São Paulo. Filas de espera de acordo com o prognóstico visual são uma opção a ser aventada. As informações geradas por este estudo poderão ser utilizadas para aprimorar o serviço através do desenvolvimento de protocolos terapêuticos, como também como ponto de partida para novas pesquisas e ações ligadas ao tema.

Descritores: Retina; Injeção intravítrea; Anti-VEGF

ABSTRACT

Objective: The objective of this work was to generate information about the profile of the patients submitted to Intravitreal Injections (IVIs) and also to evaluate the indications and costs of the procedure. **Methods:** The study was carried out with own protocols, applied through the analysis of medical records of patients submitted to IVIs at the State Public Servant Hospital of São Paulo from January 2017 to June 2018. Data were analyzed in the form of descriptive study. **Results:** The results showed that 3181 injections were performed in 1421 eyes in the study period; the main drug injected was Bevacizumab; the main pathology treated was Diabetic Maculopathy; and the cost with these procedures was at least R\$ 776,257.56. Most diabetic patients did not have adequate glycemic control. Many patients with AMD had no documented improvement in Visual Acuity. **Conclusion:** It was concluded that deep analyzes about the indications of IVIs should be performed for the benefit of public servants of São Paulo. The information generated by this study can be used to improve the service through the development of therapeutic protocols, as well as serving as a starting point for new research and actions related to the topic.

Keywords: Retina; Intravitreal injection; Anti-VEGF

¹Serviço de Oftalmologia, Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", São Paulo, SP, Brasil.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 19/01/2020 - Aceito para publicação em 24/04/2020.

INTRODUÇÃO

A injeção intravítrea (IVT) é o procedimento oftalmológico invasivo mais realizado no mundo. Em 2013, mais de 4 milhões de injeções foram realizadas nos Estados Unidos e havia uma estimativa que cerca de 6 milhões de injeções seriam realizadas em 2016.^(1,2)

O tratamento Anti-Fator de Crescimento Vascular Endotelial (Anti-VEGF) é o de primeira linha para muitas doenças da retina, incluindo degeneração macular relacionada à idade (DMRI) neovascular, edema macular (EM) diabético, EM devido à oclusão de veia da retina (OVR) e neovascularização coroidal miópica. A injeção de esteróides intravítreos também está sendo incorporada na prática clínica, sozinha ou combinada com injeções anti-VEGF.⁽³⁾

A Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo recentemente realizou um levantamento para avaliar quais são as patologias mais tratadas com IVTs entre seus membros. A DMRI foi a doença mais tratada (57%), seguida de EM diabético (27%), OVR (14%) e outras patologias (2%). Quanto aos medicamentos anti-VEGF mais utilizados, o Ranibizumabe ocupou a primeira posição entre os participantes (55%), seguido do Bevacizumabe (35%) e o Aflibercept (10%) que ocupou a última posição.⁽⁴⁾

A neovascularização subretiniana e a angiogênese ocular patológica são causas comuns de comprometimento progressivo e irreversível da visão central, além de afetarem drasticamente a qualidade de vida. Foram desenvolvidos medicamentos para o tratamento desta afecção. Esses fármacos visam uma proteína extracelular sinalizadora para o crescimento vascular conhecida como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) que estimula o crescimento dos vasos sanguíneos anormais. A terapia Anti-VEGF melhorou a qualidade de vida de muitos pacientes com DMRI, retinopatia diabética (RD) e outras doenças oculares envolvendo neovascularização e edema.^(5,6)

A Triancinolona Acetonida (TA) é um corticosteroide sintético insolúvel em água com característica ação anti-inflamatória. A IVT de TA tem sido utilizada em uma grande variedade de afecções, tais como uveítes, EM diabético, RD proliferativa, OVR, EM do pseudofácico (Irvine-Gass), como também para DMRI exudativa.⁽⁷⁾

A injeção de corticosteróides intravítreos e de drogas anti-VEGF, são opções terapêuticas para a retinopatia diabética. O uso de tais drogas foi proposto, sobretudo, para o tratamento de EM diabético, já que o tratamento a laser raramente melhora a visão neste caso.⁽⁸⁾

A OVR é o segundo distúrbio vascular retiniano mais comum após a RD, desta forma é uma causa importante de perda visual. Em uma metanálise com seis ensaios clínicos randomizados incluindo 937 participantes, quando comparada com nenhum tratamento, a IVT repetida de agentes anti-VEGF nos olhos com EM por OVR melhorou os resultados visuais.⁽⁹⁾

Relatórios recentes sugerem que as IVTs anti-VEGF apresentam baixa taxa de complicações. Contudo, toda IVT de qualquer substância traz chance de endoftalmite, descolamento de retina, catarata e elevação da pressão intraocular.⁽¹⁰⁾

Sendo assim, devido à necessidade de pesquisas que permitam a avaliação de serviços que realizam o tratamento para doenças retinianas com IVTs, levando em consideração seu potencial resolutivo, como também a sua relação com a melhora da qualidade de vida do paciente após o procedimento, o presente estudo tem como objetivo avaliar as IVTs realizadas no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE) de Janeiro de 2017 a Junho de 2018 para gerar informações acerca do perfil dos pacientes, como também avaliar indicações e custos.

MÉTODOS

O estudo foi realizado segundo os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitando as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 466/12) do Conselho Nacional de Saúde, após aprovação de anteprojeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo com Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE): 83617318.8.0000.5463 e pela aceitação de seu orientador, e do diretor do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

Trata-se de um estudo do tipo transversal, no qual foram analisados os prontuários de pacientes que realizaram IVTs como tratamento para doenças retinianas no ambulatório de oftalmologia do HSPE entre Janeiro de 2017 a Junho de 2018. Os pacientes constituíram a casuística após a aprovação dos mesmos por intermédio de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram incluídos todos os pacientes submetidos a IVTs de Janeiro de 2017 a junho de 2018. Pacientes menores de 18 anos ou considerados legalmente incapazes de tomar suas decisões também foram incluídos na pesquisa mediante a aceitação por seus representantes legais e assinatura por esses do termo de consentimento livre e esclarecido. Foram excluídos apenas os pacientes que não aceitaram se submeter ao estudo.

Para a pesquisa, foram utilizados protocolos próprios (ANE-XO 1) onde foram alocados dados pessoais e clínicos obtidos a partir dos prontuários médicos, tais como: idade, sexo, número de injeções durante o ano, substância injetada, intervalo entre as injeções, faltas na data marcada para o procedimento e patologia de base.

Os dados obtidos foram, então, transcritos para uma base de dados criada na planilha eletrônica Excel e submetidos a análise. Esta foi estruturada sob a forma de análise descritiva com a elaboração de resumos em porcentagem acerca da amostra, possibilitando correlacionar a variável independente, ou seja, tratamento com injeções intravítreas em pacientes portadores de doenças retinianas, sobre um conjunto de variáveis dependentes: idade, gênero, doença de base, substância injetada, número de injeções durante o ano, entre outros.

RESULTADOS

Tabela 1
Total de injeções intravítreas realizadas

Substância	Nº injeções
Bevacizumabe	2731
Ranibizumabe	151
Aflibercept	5
Triancinolona	294
Total	3181

Tabela 2.
Gênero dos pacientes por olhos injetados

Gênero	Nº pacientes	%
Masculino	644	45,0
Feminino	777	55,0
Total	1421	100,0

Tabela 3
Faixa etária dos pacientes por olhos injetados

Faixa etária	Olhos injetados	%
< 40 anos	9	1,0
40 - 49 anos	38	3,0
50 - 59 anos	220	15,0
60 - 69 anos	529	37,0
70 - 79 anos	416	29,0
80 - 89 anos	185	13,0
≥ 90 anos	24	2,0
Total	1421	100,0

Tabela 4
Número de injeções intravítreas de Anti-VEGF por doença

Doença	Nº IVTs	%
Maculopatia diabética	734	55,0
Dmri	308	23,0
Sem registro	93	7,0
ORVCR	72	5,0
OVCR	51	4,0
MNVSR alto miope	23	2,0
Polipoidal	22	2,0
Outros	36	3,0
Total	1339	100,0

Tabela 5
Número de injeções intravítreas de triancinolona por olhos injetados

IVTs triancinolona	Olhos injetados
1	183
2	48
3	5
Total	236

Tabela 6
Número de injeções intravítreas de triancinolona por doença

Doença	Nº IVTs	%
Maculopatia diabética	163	69,0
Irvine gass	19	8,0
DMRI	12	5,0
OVCR	11	5,0
Sem registro	11	5,0
ORVCR	10	4,0
Outros	10	4,0
Total	236	100,0

Tabela 7
Número de injeções intravítreas de Anti-VEGF em olhos com DMRI

IVTs Anti-VEGF	Nº olhos DMRI
9	1
7	8
6	12
5	21
4	38
3	89
2	64
1	75
Total	308

Tabela 8
Número de injeções intravítreas de Anti-VEGF em olhos com maculopatia diabética

IVTs Anti-VEGF	Nº Pacientes
7	3
6	4
5	11
4	49
3	138
2	181
1	348
Total	734

Tabela 9
Hemoglobina glicada por olhos com maculopatia diabética, 4 ou mais vezes injetados com Anti-VEGF

HBIAC	Nº olhos	%
< 7%	7	10,0
7 - 7,9%	19	26,0
8 - 8,9%	8	11,0
9 - 9,9%	9	12,0
≥ 10%	1	1,0
Sem registro	29	40,0
Total	73	100,0

Tabela 10
Acuidade visual dos olhos com DMRI anterior ao tratamento com 4 ou mais injeções de Anti-VEGF

AV inicial	Nº olhos	%
≥ 20/70	10	13,0
20/100	6	8,0
20/200	5	6,0
20/400	5	6,0
< 20/400	31	39,0
Sem registro	23	29,0
Total	80	100,0

Tabela 11
Evolução da acuidade visual dos olhos com DMRI após tratamento com 4 ou mais injeções de Anti-VEGF

Redução	Nº de pacientes	%
Melhora	20	25,0
Piora	19	24,0
Igual	12	15,0
Inconclusivo	29	36,0
Total	80	100,0

Tabela 12
Custo de IVTs Anti-VEGF no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

Droga	Valor gasto
Bevacizumabe	R\$ 587.165,00
Ranibizumabe	R\$ 189.092,56
Total	R\$ 776.257,56

DISCUSSÃO

Foram realizadas 3181 IVTs no HSPE de Janeiro de 2017 a Junho de 2018 (Tabela 1). Os Anti-VEGF corresponderam a 2887 IVTs. Não foi evidenciada nenhuma complicação durante os procedimentos. Nenhum paciente evoluiu com endoftalmite durante o seguimento.

No que diz respeito ao gênero dos pacientes submetidos a IVTs, 55% dos 1421 olhos injetados pertenciam a pacientes do sexo feminino (Tabela 2). Como a maioria das IVTs foram realizadas em idosos, podemos dizer que o gênero está em consonância com a realidade brasileira visto que a maior parte da população idosa é do sexo feminino.⁽¹¹⁾

Quanto Faixa Etária dos pacientes submetidos as IVTs, 81% dos olhos pertenciam a uma população superior a 60 anos (Tabela 3). Como as principais causas de IVTs foram a Maculopatia Diabética e a DMRI, o acometimento de pessoas mais velhas acaba sendo a regra, tendo em vista que o Diabetes Mellitus tipo 2 aumenta sua prevalência com a idade devido ao aumento da resistência a insulina; como também que na DMRI o avanço da idade está associado ao aumento acentuado na incidência, prevalência e progressão da mesma.^(12,13)

O Bevacizumabe foi a droga mais utilizada como IVT no HSPE durante o período do estudo, ele é um anticorpo monoclonal contra todas as isoformas do VEGF. Foi aprovado pela FDA para uso intravenoso no tratamento de câncer colorretal, de mama e de pulmão. Como os relatórios preliminares pareceram favoráveis, os oftalmologistas começaram a fazer seu uso off-label intravítreo para o tratamento de neovascularização. Diversos estudos relataram melhorias na acuidade visual e diminuição da espessura da retina após o tratamento com Bevacizumabe intravítreo.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

O Ranibizumabe é um fragmento da molécula do Bevacizumabe capaz de se ligar à proteína VEGF para evitar a ligação ao seu receptor, inibindo assim a atividade angiogênica. Seu uso intravítreo está aprovado pelo FDA para o tratamento de DMRI neovascular, com base nos resultados de ensaios clínicos randomizados como MARINA e ANCHOR.^(17,18)

Em levantamento realizado em 2015, foram analisados como 352 membros da sociedade Brasileira de Retina e Vítreo

realizavam suas IVTs.⁽⁴⁾ O número médio de procedimentos semanalmente realizados pelos participantes do estudo foi o seguinte: 1-10 injeções (76,10%), 11-20 injeções (16,40%), 21-30 injeções (4,20%), 31-40 injeções (1,70%) e > 40 injeções (1,40%). O HSPE exibe uma média semanal de 37 IVTs de Anti-VEGF, o que demonstra sua importância em termos de saúde ocular no Brasil. Tratando-se do âmbito internacional, um estudo demonstrou que a média semanal de IVTs antiangiogênicas de retinólogos canadenses foi 43, próxima a média do HSPE⁽³⁷⁾, corroborando o papel respeitável da instituição em termos de saúde ocular.⁽¹⁹⁾

Durante o período do estudo, 1421 olhos foram injetados para o tratamento de uma variada gama de doenças retinianas, como RD, DMRI, OVR, Síndrome de Irvine-Gass, entre outras. Tratando-se das doenças mais tratadas com Anti-VEGF (Tabela 4), a Maculopatia Diabética ocupou a primeira posição com 55% das IVTs (734), seguida pela DMRI com 23% (308). Contudo, infelizmente 93 IVTs não apresentavam nenhum registro de indicação no prontuário, o que pode demonstrar um certo desleixo dos profissionais da saúde no correto registro de seus atendimentos em prontuário médico. Outras afecções que merecem destaque: ORVR 5%, OVCR 4%, Membrana Neovascular do alto míope 2%, vasculopatia polipoidal 2% e outras afecções 3%.

Tais dados discordam em parte do estudo brasileiro supracitado⁽⁴⁾, o qual evidenciou a DMRI como a doença mais tratada (57%), seguida de EM diabético (27%). É possível que isso tenha ocorrido pelas diferentes características das amostras dos dois estudos. No estudo da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo 38% dos participantes eram pacientes de consultas particulares, os quais, em geral, possuem melhor nível financeiro e maior instrução. Talvez os participantes do estudo supracitado possuam maior entendimento de suas patologias e façam melhor controle glicêmico que os servidores públicos estaduais de São Paulo.

Foram realizadas 236 IVTs de TA (Tabela 5). A maioria dos olhos injetados recebeu apenas 1 IVT, o que pode configurar a mesma como um tratamento casual ou adjuvante. Quanto as principais causas de injeção de Triancinolona Acetonida, o primeiro lugar foi ocupado pela Maculopatia Diabética 69%, seguida pelas Oclusões Venosas Retinianas 9%, e pela Síndrome Irvine-Gass 8% (Tabela 6).

Em estudo randomizado com 3 anos de seguimento, não houve benefício a longo prazo da triancinolona intravítrea em relação à fotocoagulação focal ou grade para pacientes com Edema Macular Diabético. Pelo contrário, os resultados da acuidade visual favoreceram ligeiramente o grupo do laser em comparação com a triancinolona. Foi aventado que a maioria dos olhos recebendo 4 mg de triancinolona exigirá cirurgia de catarata. Além disso alguns pacientes podem desenvolver glaucoma que exija abordagem cirúrgica.⁽²⁰⁾ Desta forma, é necessária uma avaliação do serviço quanto ao uso da TA, reservando-o talvez para casos não responsivos aos Anti-VEGF, ou com contra-indicação ao uso de Laser.

Com relação ao Edema Macular Cistóide do pseudofácico (Síndrome Irvine Gass), apesar da melhora espontânea em mais de 80% dos casos, o tratamento terapêutico ainda é pouco claro. É importante reiterar, que até agora a maioria dos tratamentos são utilizados off-label. A primeira linha de tratamento é baseada no uso de anti-inflamatórios não esteroides associados a Acetazolamida (Inibidor da Anidrase Carbônica). Como segunda linha temos os corticosteroides, inicialmente subtenonianos e posteriormente intravítreos. As IVTs off-label de triancinolona mostraram sua eficácia no tratamento de edema macular diabético, uveítico e pós cirúrgico. No entanto, as recorrências são comuns de 6 se-

manas a 3 meses, tendo eficiência variável nas reinjeções. Além disso, a ocorrência de complicações sérias, como hipertonia ou pseudo-endoftalmite, faz com que seja uma indicação limitada.⁽²¹⁾ Tendo em vista estas informações é necessário aos profissionais do HSPE avaliarem a real necessidade de indicação de IVTs de TA para o tratamento de EM pós cirúrgico, reservando-a para casos em que soluções mais conservadoras não forem encontradas.

O estudo SCORE desenvolvido em 2009 trabalhou o uso de corticosteróides para EM por OVR tendo demonstrado eficácia dos mesmos a curto prazo, contudo certo receio sobre a incidência de complicações. Foram realizadas IVTs de triancinolona repetidas por quatro meses, ou apenas observação isolada. O uso de TA foi associado ao ganho de acuidade visual aos 12 meses. No entanto, muitos pacientes exigiram tratamento de redução da pressão intraocular, além de progressão de opacidade cristaliniana ou nova opacidade em comparação com grupo de observação.⁽²²⁾

Múltiplos estudos demonstraram a eficácia dos agentes anti-VEGF no tratamento do EM associado à Oclusão de Ramo Venoso Retiniano (ORVR). O ensaio clínico BRAVO, demonstrou eficácia do Ranibizumabe mensal comparado a injeção simulada em 397 olhos acompanhados por 6 meses.⁽²³⁾ O estudo HORIZON incluiu todos os pacientes que completaram o estudo BRAVO em um estudo multicêntrico. Os pacientes foram acompanhados trimestralmente por 12 meses com injeções repetidas de Ranibizumabe, aplicadas a critério do investigador.⁽²⁴⁾ Aproximadamente metade dos olhos no HORIZON alcançou resolução do edema e 80% tiveram acuidade visual melhor ou igual a 20/40. Ylmaz e Cordero-Coma (2012), demonstraram em uma revisão sistemática a eficácia do Bevacizumabe no EM associado à ORVR.⁽²⁵⁾ O ensaio VIBRANT demonstrou a eficácia do Aflibercept sobre o tratamento a laser para edema macular na ORVR.⁽²⁶⁾

Diversos ensaios clínicos também demonstraram a eficácia dos agentes anti-VEGF no tratamento do edema macular com Oclusão de Veia Central da Retina (OVCR). O ensaio CRUISE mostrou uma duplicação do número de letras lidas após IVTs de Ranibizumabe quando comparadas a injeções simuladas.⁽²⁷⁾ No estudo COPERNICUS, o Aflibercept foi comparado com injeções simuladas. Houve um ganho maior de letras nos olhos tratados em comparação as injeções simuladas.⁽²⁸⁾ Achados semelhantes foram encontrados no estudo GALILEO.⁽²⁹⁾ A IVT de Bevacizumabe foi comparada com injeções simuladas em um estudo randomizado desenvolvido 2012. Foram observados ganhos maiores nos olhos tratados em comparação as IVTs simuladas.⁽³⁰⁾

Quanto as injeções de Anti-VEGF realizadas apenas nos pacientes com DMRI foi encontrado o seguinte cenário (Tabela 7): a maioria dos 308 olhos injetados recebeu 3 ou mais IVTs de Anti-VEGF (54%) durante o período de estudo. Isso pode ser um dado positivo, visto que se por ventura todos estes pacientes estivessem iniciando o tratamento, a maioria receberia a dose de ataque para DMRI exudativa que é de 3 IVTs. No HSPE o esquema de tratamento utilizado para DMRI é o PRO RE NATA (PRN), onde é feita uma dose de ataque com IVTs mensais durante 3 meses, e doses extra conforme a necessidade de reinjeção.

O CATT foi um ensaio clínico multicêntrico que comparou segurança e eficácia do Bevacizumabe ao Ranibizumabe, como também o regime posológico PRN ao de injeções mensais de Anti-VEGF. Em um seguimento de 2 anos foi evidenciado que as duas drogas permaneceram compatíveis em eficácia e segurança, mas os braços da PRN não tiveram bom desempenho em termos de manutenção dos ganhos visuais no final do primeiro ano, em comparação com os braços mensais, sobretudo grupo PRN de Bevacizumabe.⁽³¹⁾ Tais informações sugerem que talvez

os pacientes do HSPE tivessem melhor prognóstico com o aumento na frequência de IVTs de Anti-VEGF. Contudo questões estruturais e financeiras teriam que ser debatidas entre o corpo clínico e os gestores públicos para que uma alteração desta magnitude fosse viável.

Quanto as injeções de Anti-VEGF realizadas apenas nos pacientes com Maculopatia Diabética foi encontrado o seguinte cenário (Tabela 8): a maioria dos 734 olhos injetados recebeu menos de 3 IVTs de Anti-VEGF (72%) durante o período de estudo. Como este é um estudo transversal, é difícil afirmar se estes pacientes estão sendo subtratados ou tratados adequadamente. No HSPE o esquema de tratamento para o EM diabético moderado a severo é a realização de IVT de Anti-VEGF e avaliação 1 mês após a mesma. No retorno será decidido se uma nova IVT é necessária.

Em 2016 o Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee (DRCRNWC) observou em estudo que todos os 3 grupos anti-VEGF (Bevacizumabe, Ranibizumabe e Aflibercept) apresentaram melhora da AV desde o início até 2 anos de seguimento em pacientes com EM diabético. Os 3 foram tratamentos eficazes e relativamente seguros. Os resultados de AV foram semelhantes para os olhos com melhor AV inicial. Nos olhos com pior AV inicial, o Aflibercept teve resultados superiores em 2 anos quando comparado com o Bevacizumabe, entretanto a superioridade do Aflibercept sobre o Ranibizumabe não foi identificada.⁽³²⁾

Segundo os Guidelines do International Council of Ophthalmology (2018), o primeiro passo no tratamento da Retinopatia Diabética é otimizar o tratamento médico através da manutenção do controle glicêmico para hemoglobina glicada (HbA1c) menor que 7,0%, além do tratamento da hipertensão sistêmica e dislipidemia.⁽³³⁾

No presente estudo fizemos a análise da HbA1c de todos os pacientes que fizeram quatro ou mais IVTs durante o período de 18 meses (Tabela 9), com os resultados: 40% dos pacientes não possuíam qualquer registro de HbA1c no prontuário médico, 50% apresentaram HbA1c maior ou igual a 7%, e 10% inferior 7%. A ausência de tal dado em prontuário médico é preocupante, visto que pode sugerir que grande parte dos oftalmologistas do HSPE estão realizando apenas o tratamento específico, não levando em consideração o aspecto sistêmico da patologia de base. Desta forma, com um controle glicêmico inadequado, muitos pacientes podem ter recrudescência do EM diabético, necessitando de novas injeções, e, por conseguinte onerando o sistema de saúde pública estadual. Contudo, um estudo desenvolvido em 2015 pelo DRCRNWC pode colocar tal hipótese a prova. Foi concluído pelo grupo que o acréscimo de educação personalizada e a avaliação de risco durante as consultas oftalmológicas de retina, não resultaram em melhora da HbA1c em comparação com os cuidados habituais ao longo de 1 ano. Tais dados sugerem que a otimização do controle glicêmico continua a ser um desafio substantivo, exigindo paradigmas intervencionais.⁽²⁰⁾

Diversos estudos recentes demonstram que uma melhor AV Inicial está relacionada com um melhor prognóstico visual no tratamento da DMRI exudativa.⁽³⁴⁻³⁶⁾ Uma limitação deste estudo é não diferenciar os pacientes virgens de tratamento dos pacientes que já vinham sendo tratados previamente. Foi avaliada a AV com correção de todos os pacientes antes da primeira IVT de Anti-VEGF no período do estudo. Quanto a AV dos pacientes com DMRI que realizaram 4 ou mais IVTs de Anti-VEGF ao iniciarem o tratamento durante o período de estudo (Tabela 10), foi evidenciado o seguinte cenário: 29% dos pacientes não possuíam registro da mesma, 39% dos pacientes apresentavam AV inferior

a 20/400, e 33% com AV melhor ou igual a 20/400. Mais uma vez uma avaliação mais precisa fica limitada pelo inadequado preenchimento dos prontuários médicos. Contudo chama a atenção que a maior parte dos pacientes avaliados apresentem a AV inferior a 20/400 durante o período de estudo. Tal dado pode indicar que a maioria dos pacientes que receberam tratamento com IVT no HSPE apresentavam prognóstico visual reservado.

Foi avaliada a AV com correção dos paciente após a última IVT realizada durante o período do estudo. Em relação a AV dos pacientes após a realização de 4 ou mais IVTs durante o período de 18 meses foram encontrados os seguintes achados (Tabela 11): em 36% dos pacientes a análise foi inconclusiva, tendo em vista a ausência de dados de AV inicial e final no prontuário médico; 39% dos pacientes apresentaram AV igual ou pior, após pelo menos 4 IVTs, realizadas durante o período do estudo; 25% dos pacientes apresentaram melhora da AV. Foi considerado critério de melhora da AV o registro em prontuário médico de um melhor valor da mesma, funcionando da mesma forma para piora. Estes dados corroboram a hipótese de que a grande parte dos pacientes com DMRI exudativa tratados no HSPE apresentam prognóstico reservado. Outra hipótese a ser aventada é que esse número possa ser superior a 39%, tendo em vista que 36% dos prontuários estudados foram inconclusivos quando a melhora da AV.

Outra questão que deve ser discutida, diz respeito ao tempo de espera que esses pacientes enfrentam para receber uma IVT. Este estudo não avaliou o período que as pessoas acometidas pela DMRI aguardaram na fila para receber o tratamento. É possível que esse período sem tratamento possa ter sido determinante para a AV final, uma vez que a neovascularização desta patologia lesa progressivamente a camada de fotorreceptores da retina.

Uma análise do ponto de vista populacional deve ser praticada. Se a maioria das vagas para IVTs do serviço estão preenchidas com pacientes de prognóstico visual reservado, podemos supor que o acesso as IVTs para pacientes com melhor prognóstico visual está dificultado. Uma vez que pacientes com DMRI exudativa inicial têm seu acesso ao tratamento postergado, tais pacientes terão pior prognóstico ao receber a IVT, devido a lesão que a membrana neovascular vai causando cronicamente aos fotorreceptores. Assim sendo, pode-se estar criando um ciclo vicioso onde pacientes de mal prognóstico que possuem fluido subretiniano, mas já tem lesão avançada de fotorreceptores, continuarão recebendo injeções, ocupando vagas de pacientes com prognóstico inicial bom, mas que devido a demora no acesso ao tratamento terão pior prognóstico.

É difícil achar soluções para as indicações de Anti-VEGF em pacientes com DMRI em um serviço de grande volume como o HSPE. Entretanto uma melhor análise da indicação de IVTs em pacientes sem melhora de AV após diversos procedimentos deve ser realizada, pois retiraria alguns pacientes sem nenhum prognóstico de evolução positiva da fila de IVTs.

Outra proposta que poderia ser aventada é a criação de filas de espera de acordo com o prognóstico visual. Neste cenário, pacientes de prognóstico reservado continuariam recebendo seu tratamento, mas dando a possibilidade de pacientes com melhor prognóstico obterem mais rapidamente o acesso aos anti-VEGF.

Quanto aos gastos do HSPE com a de terapia anti-VEGF (Tabela 12), foram observados os seguintes valores: 776.257,56 reais foram gastos com IVTs durante os 18 meses de estudo. As IVTs de Bevacizumabe (2731) foram responsáveis por 587.165,00 reais do custo total, enquanto que o Ranibizumabe, apesar do menor número de IVTs (151), custou a quantia de

189.092,56 reais aos cofres estaduais (32% dos gastos com IVTs anti-VEGF).⁽³⁷⁾ Apesar da diferença de valor financeiro entre as drogas, diversos estudos já demonstraram sua equivalência de efeito terapêutico, como também a segurança quanto aos efeitos adversos, tais como CATT, IVAN e LUCAS.^(31,38,39) É importante frisar que o Ranibizumabe foi desenvolvido para o uso intraocular a partir da molécula do Bevacizumabe e que seu uso foi autorizado pelo FDA. O Bevacizumabe, apesar da ampla utilização, é considerado uma droga off-label no tratamento de patologias retinianas. Os pacientes que fizeram uso de Aflibercept arcaram com os custos.

Apesar do HSPE não disponibilizar o Aflibercept para o tratamento das afecções retinianas, já há evidencia de que o mesmo apresenta melhor custo-efetividade em relação ao Bevacizumabe a longo prazo para DMRI exudativa.⁽⁴⁰⁾

Em revisão sistemática centrada na relação custo-efetividade dos tratamentos para RD foi observado que o uso intravítreo de ranibizumabe ou bevacizumabe estão dentro dos limites aceitáveis de custo-efetividade na população com EM. Podemos supor com tal fato que os gastos do HSPE com Ranibizumabe não representam vantagem ao serviço.⁽⁴¹⁾

CONCLUSÃO

Concluiu-se que as indicações de IVTs devem ser avaliadas quanto ao prognóstico visual para benefício dos servidores públicos do estado de São Paulo. Filas de espera de acordo com o prognóstico visual são uma opção a ser aventada. As informações geradas por este estudo poderão ser utilizadas para aprimorar o serviço através do desenvolvimento de protocolos terapêuticos, como também como ponto de partida para novas pesquisas e ações ligadas ao tema.

REFERÊNCIAS

1. Avery RL, Bakri SJ, Blumenkranz MS, Brucker AJ, Cunningham ET Jr, D Amico DJ, et al. Intravitreal injection technique and monitoring: updated guidelines of an expert panel. *Retina*. 2014;34 Suppl 12:S1-S18.
2. Campbell RJ, Bronskill SE, Bell CM, Paterson JM, Whitehead M, Gill SS. Rapid expansion of intravitreal drug injection procedures, 2000 to 2008: a population-based analysis. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(3):359-62.
3. Lai TY, Liu S, Das S, Lam DS. Intravitreal injection—technique and safety. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2015;4(6):321-8.
4. Shiroma HF, Farah ME, Takahashi WY, Gomes AM, Goldbaum M, Rodrigues EB. Survey: technique of performing intravitreal injection among members of the Brazilian Retina and Vitreous Society (SBRV). *Arq Bras Oftalmol*. 2015;78(1):32-5
5. Semeraro F, Morescalchi F, Duse S, Gambicorti E, Cancarini A, Costagliola C. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of Anti-VEGF drugs after intravitreal injection. *Curr Drug Metab*. 2015;16(7):572-84.
6. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 29;8(8):CD005139.
7. Veritti D, Di Giulio A, Sarao V, Lanzetta P. Drug safety evaluation of intravitreal triamcinolone acetonide. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(2):331-40.
8. Mozetic V, Daou JP, Martimbianco AL, Riera R. What do Cochrane systematic reviews say about diabetic retinopathy? *Sao Paulo Med J*. 2017 ;135(1):79-87.
9. Braithwaite T, Nanji AA, Lindsley K, Greenberg PB. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 1;5(5):CD007325.

10. Sampat KM, Garg SJ. Complications of intravitreal injections. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21(3):178-83.
11. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pirâmide etária, 2018 [Internet]. [citado 2018 Ago 30]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>
12. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nature Rev Endocrinol*. 2012; 8(4):228-36.
13. Jager RD, Mieler WF, Miller, JW. Age-related macular degeneration. *New Engl J Med*. 2008; 358(24): 2606-17.
14. Arevalo JF, Sánchez JG, Wu L, Berrocal MH, Alezzandrini AA, Restrepo N, Maia M, Farah ME, Brito M, Díaz-Llopis M, Rodríguez FJ, Reategui G, Iturralde-Iraola J, Udaondo-Mirete P; Pan-American Collaborative Retina Study Group. Intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration at twenty-four months: the Pan-American Collaborative Retina Study. *Ophthalmology*. 2010;117(10):1974-81, 1981.e1
15. Subramanian ML, Abedi G, Ness S, Ahmed E, Fenberg M, Daly MK, et al. Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial. *Eye (Lond)*. 2010;24(11):1708-15.
16. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Maguire MG, Martin DF, Ying GS, Jaffe GJ, Daniel E, Grunwald JE, Toth CA, Ferris FL 3rd, Fine SL. Five-year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration: the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1751-61.
17. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al.; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31.
18. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al.; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-44.
19. Xing L, Dorrepaal SJ, Gale J. Survey of intravitreal injection techniques and treatment protocols among retina specialists in Canada. *Can J Ophthalmol*. 2014;49(3):261-6
20. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee, et al. Cluster randomized trial assessing the effect on diabetes control of personalized diabetes complication risk assessment during ophthalmology exams. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(8):888.
21. Kodjikian L, Belloq D, Bodaghi B. Management of Irvine-Gass syndrome. *J Fr Ophtalmol*. 2017;40(9):788-92.
22. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, et al.; SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(9):1101-14.
23. 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.e1.
24. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology*. 2012;119(4):802-9.
25. Yilmaz T, Cordero-Coma M. Use of bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: a systematic review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(6):787-93.
26. Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Haller JA, Vittori R, Kazmi H, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: 52-week results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology*. 2016;123(2):330-6.
27. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011;118(10):2041-9.
28. Boyer D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Vittori R, Berliner AJ, Groetzbach G, Zeitz O, Sandbrink R, Zhu X, Beckmann K, Haller JA. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology*. 2012;119(5):1024-32.
29. Holz FG, Roeder J, Ogura Y, Korobelnik JF, Simader C, Groetzbach G, et al. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(3):278-84.
30. Epstein DL, Algvere PV, von Wendt G, Seregard S, Kvanta A. Bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: a prospective, randomized, double-masked clinical study. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1184-9.
31. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL 3rd. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1388-98.
32. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, Brucker AJ, Ferris FL, Hampton GR, Jhaveri C, Melia M, Beck RW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1351-9.
33. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology*. 2018;125(10):1608-22.
34. Ying GS, Maguire MG, Pan W, Grunwald JE, Daniel E, Jaffe GJ, Toth CA, Hagstrom SA, Martin DF; CATT Research Group. Baseline Predictors for Five-Year Visual Acuity Outcomes in the Comparison of AMD Treatment Trials. *Ophthalmol Retina*. 2018;2(6):525-530.
35. Lövestam Adrian M, Vassilev ZP, Westborg I. Baseline visual acuity as a prognostic factor for visual outcomes in patients treated with aflibercept for wet age-related macular degeneration: data from the INSIGHT study using the Swedish Macula Register. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(1):91-98.
36. Ozkaya A, Alkin Z, Osmanbasoglu OA, Ozkaya HM, Demirok A. Intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration patients with good baseline visual acuity and the predictive factors for visual outcomes. *J Fr Ophtalmol*. 2014;37(4):280-7.
37. São Paulo. Governo do Estado. *Pregão 2018* [Internet]. [citado 2018 Jul 30]. Disponível em: < <http://www.pregao.sp.gov.br> >
38. IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, Reeves BC. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1399-411.
39. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology*. 2015;122(1):146-52.
40. Carrasco J, Pietsch GA, Nicolas MP, Koerber C, Bennisson C, Yoon J. Real-World Effectiveness and real-world cost-effectiveness of intravitreal aflibercept and intravitreal ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: systematic review and meta-analysis of real-world studies. *Adv Ther*. 2020;37(1):300-15.
41. Maniatakis N, Konstantakopoulou E. Cost effectiveness of treatments for diabetic retinopathy: a systematic literature review. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(8):995-1010.

Autor correspondente

Bruno de Mendonça Costa

Departamento de Oftalmologia (Hospital do Servidor Público Estadual - SP)

Endereço: Avenida Ibirapuera, 981. São Paulo, SP. Brasil.

CEP: 04029-000

E-mail: bmcosta100@hotmail.com

Telefone: +55 (11) 96904-4420

ANEXO 1 – PROTOCOLO DE PESQUISA

1) Prontuário: _____

2) Idade: _____

3) Sexo:

 Feminino Masculino

4) Olho Injetado:

 Olho Direito Olho Esquerdo

5) Número de Injeções Realizadas: _____

6) Data e Substância Injetada:

____/____/____ () Triancinolona () Bevacizumabe () Ranibizumabe () Aflibercept
 ____/____/____ () Triancinolona () Bevacizumabe () Ranibizumabe () Aflibercept
 ____/____/____ () Triancinolona () Bevacizumabe () Ranibizumabe () Aflibercept
 ____/____/____ () Triancinolona () Bevacizumabe () Ranibizumabe () Aflibercept
 ____/____/____ () Triancinolona () Bevacizumabe () Ranibizumabe () Aflibercept
 ____/____/____ () Triancinolona () Bevacizumabe () Ranibizumabe () Aflibercept
 ____/____/____ () Triancinolona () Bevacizumabe () Ranibizumabe () Aflibercept
 ____/____/____ () Triancinolona () Bevacizumabe () Ranibizumabe () Aflibercept
 ____/____/____ () Triancinolona () Bevacizumabe () Ranibizumabe () Aflibercept
 ____/____/____ () Triancinolona () Bevacizumabe () Ranibizumabe () Aflibercept

7) Doença de base:

 Doença Macular Relacionada a Idade Diabetes Outra: _____8) Falta em data marcada para injeção: Sim Não

____/____/____ Motivo: _____
 ____/____/____ Motivo: _____
 ____/____/____ Motivo: _____
 ____/____/____ Motivo: _____

9) Cancelamento de Injeção: Sim Não

____/____/____ Motivo: _____
 ____/____/____ Motivo: _____
 ____/____/____ Motivo: _____
 ____/____/____ Motivo: _____

10) AVCC Antes da 1 IVT registrada no Prontuário: _____

11) AVCC Após a última IVT registrada no Prontuário: _____

12) HB1AC na data da última injeção: _____