



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELOS DE DECISÃO E SAÚDE - MESTRADO

**MODELO PREDITIVO PARA INTERVENÇÃO COM INJEÇÃO INTRAVÍTREA
DE ANTI-VEGF EM PACIENTES COM EDEMA MACULAR DIABÉTICO**

Aline Roseane Queiroz de Paiva Faria

João Pessoa-PB
2017

ALINE ROSEANE QUEIROZ DE PAIVA FARIA

**MODELO PREDITIVO PARA INTERVENÇÃO COM INJEÇÃO INTRAVÍTREA
DE ANTI-VEGF EM PACIENTES COM EDEMA MACULAR DIABÉTICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Modelos de Decisão e Saúde – Nível Mestrado do Centro de Ciências Exatas e da Natureza da Universidade Federal da Paraíba, como requisito regulamentar para obtenção do título de Mestre.

Linha de Pesquisa: Modelos de Decisão

Orientadores:

Prof. Dr. Eufrásio de Andrade Lima Neto

Prof. Dr. César Cavalcanti da Silva

**João Pessoa-PB
2017**

F224m Faria, Aline Roseane Queiroz de Paiva.
Modelo preditivo para intervenção com injeção intravítrea de anti-VEGF em pacientes com edema macular diabético / Aline Roseane Queiroz de Paiva Faria.- João Pessoa, 2017.
114 f. : il.-

Orientadores: Prof. Dr. Eufrásio de Andrade Lima Neto,
Prof. Dr. César Cavalcanti da Silva.
Dissertação (Mestrado) – UFPB/CCEN

1. Modelos de Decisão - Saúde. 2. Edema Macular Diabético.
3. Injeção Intravítrea – Anti-VEGF. 4. Modelos de Regressão Logística. I. Título.

UFPB/BC

CDU – 614(043)

ALINE ROSEANE QUEIROZ DE PAIVA FARIA

**MODELO PREDITIVO PARA INTERVENÇÃO COM INJEÇÃO INTRAVÍTREA
DE ANTI-VEGF EM PACIENTES COM EDEMA MACULAR DIABÉTICO**

João Pessoa, 24 de fevereiro de 2017

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Eufrásio de Andrade Lima Neto
Orientador (UFPB)

Prof. Dr. César Cavalcanti da Silva
Orientador (UFPB)

Prof. Dr. Ulisses Umbelino dos Anjos
Membro interno (UFPB)

Profa. Dra. Isabella Wanderley de Queiroga Evangelista
Membro externo (UFPB)

A Deus, cujo amor e misericórdia me permitiram trilhar esta caminhada;

À minha família, pelo apoio incondicional, carinho, dedicação e compreensão nas minhas ausências;

Aos meus orientadores, pelo conhecimento compartilhado e pela confiança em mim depositada.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me conceder, em sua misericórdia e imenso amor, o dom da vida e a graça de exercer um trabalho que amo. Por me permitir chegar até aqui e continuar com o anseio de ampliar meus conhecimentos a fim de oferecer o melhor possível aos meus pacientes.

À minha família, cujo apoio e dedicação incondicionais, carinho e compreensão são fundamentais em toda a minha trajetória. Obrigada por tornar seus os meus sonhos.

Ao meu esposo Fábio, pelo exemplo de força, determinação e competência que me inspiram não somente a procurar ser cada vez melhor no que faço, mas perseverar nos meus objetivos e enfrentar os desafios com coragem e serenidade. Obrigada pelo carinho e pela compreensão nas minhas ausências.

Aos meus caros orientadores, os professores Eufrásio e César, pelos conhecimentos compartilhados, pela confiança em mim depositada e, sobretudo, pela paciência com que sempre me escutaram e orientaram. Aos demais professores do MDS, em especial Ulisses, Rodrigo, João Aguinaldo e Caliandra, pela valiosa contribuição que me concederam ao longo do mestrado.

Aos meus preceptores de retina, Fernando, Isabella e Edivânia, pelos preciosos ensinamentos de tão nobre especialidade, por me acolherem em seus ambulatórios e dedicarem tempo pra me transmitir sua experiência. Obrigada pelo exemplo de competência e humanidade com os pacientes, vocês tiveram um papel fundamental no meu crescimento pessoal e profissional.

A todos os amigos da turma do Mestrado em Modelos de Decisão e Saúde, em especial a Marina, Saul, Hemmilly, Fábio, Thiago e Amanda pela amizade, companheirismo, pelas palavras de conforto nos dias de angústia, pelos conhecimentos divididos e momentos de alegria compartilhados. Certamente eu não conseguiria sem vocês.

A Francisco, nosso querido Chico, pela paciência e ajuda em tantos momentos dessa caminhada.

Aos meus pacientes, sobretudo os voluntários participantes desta pesquisa, sem os quais esse trabalho não seria possível.

Aos residentes de oftalmologia e funcionários do CEROF/UFPB, do Hospital Visão, do Centro da Visão de Guarabira, e todos que conviveram comigo neste período e que de alguma forma contribuíram pra que essa meta fosse alcançada.

Obrigada por tudo, essa conquista também é de vocês!

RESUMO

A injeção intravítrea (IIV) de anti-VEGF (fator de crescimento vascular endotelial) constitui a modalidade terapêutica mais utilizada nos dias de hoje para o tratamento do edema macular diabético (EMD), sendo esta a principal causa de baixa visual em pacientes portadores de *diabetes mellitus*. O exame padrão – ouro para o diagnóstico é a tomografia de coerência óptica (TCO) da mácula, no entanto possui alto custo e difícil acesso. O desenvolvimento de EMD e a resposta ao tratamento são fortemente associados a determinados fatores de risco. Na literatura especializada há uma escassez de estudos que estabeleçam uma quantificação dos percentuais de risco desses fatores, a fim de verificar aqueles que possuem maior impacto na probabilidade de desenvolver EMD e, portanto, na necessidade de intervenção terapêutica precoce, o que motivou a realização desta pesquisa. O estudo teve por objetivo a propositura de um Modelo Preditivo para auxiliar na decisão de realização de uma injeção intravítrea de anti-VEGF, a partir da quantificação e hierarquização dos fatores de risco que compõem o perfil dos indivíduos adultos diabéticos. Trata-se de um estudo transversal, observacional, descritivo e inferencial. Os dados foram coletados na Unidade da Visão do Hospital Universitário Lauro Wanderley – UFPB e no Hospital Visão, ambos em João Pessoa, e no Centro da Visão Genival Barbosa de Lucena, localizado na cidade de Guarabira-PB, no período de julho de 2015 a setembro de 2016. Foram incluídos indivíduos com diabetes tipo 1 ou 2 e idade acima de 18 anos, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. O modelo de regressão logística foi utilizado para obtenção e adequação do modelo preditivo e todos os dados foram analisados no software estatístico R®, versão 3.2.0. Foram avaliados 80 pacientes diabéticos, dos quais 57,5% não tiveram indicação de IIV e 42,5% receberam indicação do tratamento em questão. Dos que tiveram EMD e indicação do tratamento com injeção de anti-VEGF, a média de idade foi de 60,65 anos, sendo 47,05% do sexo masculino e 52,94% do sexo feminino. Em relação àqueles sem edema macular, a média de idade foi de 58,02 anos, sendo 26,06% do sexo masculino e 73,91% do sexo feminino. Dentre os indivíduos que não tiveram indicação de injeção intravítrea de anti-VEGF, a maioria apresentou ausência de retinopatia ou retinopatia diabética não-proliferativa (RDNP) leve (69,56%). Já dentre os pacientes que necessitaram do tratamento, a maioria apresentou RDNP severa ou retinopatia proliferativa (79,41%). Foram identificados como fatores de risco para o edema macular diabético e, portanto, necessidade de IIV, o indivíduo ser aposentado (OR=5,22; p-valor 0,05), ter histórico pessoal de retinopatia diabética (OR=20,27; p-valor 0,006) e histórico positivo para tratamento prévio com anti-VEGF (OR=23,23; p-valor 0,002). Concluímos, a partir dos resultados desta pesquisa, que um indivíduo diabético tenha baixa visual e apresente esses três fatores, deve ser encaminhado o quanto antes ao especialista, pois possui risco de apresentar EMD com necessidade de IIV de anti-VEGF, com 91,17% de acerto. Em suma, foi proposto um modelo de avaliação e de predição para servir como ferramenta coadjuvante na tomada de decisão, sobretudo do médico não-retinólogo, a fim de encaminhar para o diagnóstico e tratamento precoces os pacientes com retinopatia diabética e sua principal causa de baixa acuidade visual – o edema macular diabético –, o que pode ser decisivo na prevenção da perda visual irreversível nesses pacientes.

Palavras-chave: edema macular diabético, injeção intravítrea de anti-VEGF, modelos de regressão logística.

ABSTRACT

Diabetic macular edema (DME) is the main cause of visual impairment in patients with *diabetes mellitus*. The most widely used treatment today is intravitreal injection (IIV) of anti-VEGF (vascular endothelial growth factor). Optical coherence tomography (OCT) is the gold-standard diagnostic test, however it is expensive and inaccessible. Some risk factors are strongly associated with development of DME and its response to treatment. There is few surveys that analyzes the impact and risk percentages of these factors in the probability of developing EMD and, therefore, in the necessity of early therapeutic intervention, which motivated the accomplishment of this research. This study aimed to achieve a Predictive Model to guide the decision in the early treatment with intravitreal injection in patients with EMD, by quantifying and ranking the risk factors impact on the chance of a diabetic patient need this therapy. It is a cross-sectional, observational, descriptive and analytical study. The data were collected at the Ophthalmology Department of the Lauro Wanderley University Hospital - UFPB and at the Hospital Visão, both in João Pessoa, and at the Genival Barbosa de Lucena Vision Center, located in Guarabira-PB, from July 2015 to September 2016. Individuals with type 1 or 2 diabetes and older than 18 years were included, after signing the informed consent form. The logistic regression model was used to obtain and adapt the predictive model and all the data were analyzed in statistical software R®, version 3.2.0. Eighty diabetic patients were evaluated: 57.5% had no indication of IIV and 42.5% needed this treatment. Of those who had EMD and needed anti-VEGF injection, the mean age was 60.65 years, 47.05% male and 52.94% female. In the group without macular edema, the mean age was 58.02 years, 26.06% male and 73.91% female. Among the individuals who had no indication of intravitreal injection of anti-VEGF, most had no mild retinopathy or non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) (69.56%). Among the patients who needed the treatment, the majority had severe NPDR or proliferative retinopathy (79.41%). Were identified as risk factors to EMD and intravitreal anti-VEGF: be retired (OR = 5.22, p-value 0.05), had a personal history of diabetic retinopathy (OR = 20.27; P-value 0.006) and positive history for previous treatment with anti-VEGF (OR = 23.23; p-value 0.002). From the results of this study, we conclude that a diabetic individual has low visual acuity and presents these three factors, should be referred as soon as possible to the specialist, since he has a risk of presenting DME with need for anti-VEGF IIV, with 91.17% of accuracy. In summary, an evaluative and predictive model was proposed to serve as a supporting tool in therapeutic decision, mainly to the non-retinal physician, to refer to the specialist the patients with diabetic retinopathy and its main cause of low visual acuity - diabetic macular edema - to early diagnosis and treatment, which may be decisive to preventing irreversible visual loss in these patients.

Keywords: diabetic macular edema, intravitreal anti-VEGF injection, logistic regression models.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação do Edema macular clinicamente significativo.....	29
Quadro 2 - Protocolo de triagem.....	34
Quadro 3 - Recomendações para o manejo de pacientes com diabetes.....	40
Quadro 4 - Estudos randomizados e controlados que avaliaram a eficácia do ranibizumabe no EMD.....	52
Quadro 5 - Categorização das variáveis independentes.....	71
Quadro 6 - Relação das variáveis explicativas separadas por grupo, João Pessoa, 2016.....	88
Quadro 7 - Modelos testados para verificar o que melhor explica a necessidade de IIV, João Pessoa, 2016.....	88

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Curva ROC.....	67
Figura 2 - Curva ROC para o modelo final IIV.....	92

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Tabela de contingência ou matriz de confusão.....	66
Tabela 2 -	Distribuição dos pacientes incluídos no estudo quanto às variáveis socioeconômicas e demográficas, João Pessoa, 2016.....	76
Tabela 3 -	Distribuição dos pacientes incluídos no estudo de acordo com as variáveis socioeconômicas e demográficas, João Pessoa, 2016.....	77
Tabela 4 -	Distribuição dos pacientes incluídos no estudo de acordo com a história pessoal, João Pessoa, 2016.....	78
Tabela 5 -	Distribuição de acordo com o tempo de diagnóstico; tempo entre o diagnóstico e a 1ª consulta com oftalmologista; tipo de diabetes e uso ou não de insulina, João Pessoa, 2016.....	79
Tabela 6 -	Distribuição dos pacientes de acordo com o histórico pessoal, João Pessoa, 2016.....	80
Tabela 7 -	Distribuição dos pacientes de acordo com a história familiar, João Pessoa, 2016.....	81
Tabela 8 -	Distribuição dos pacientes de acordo com a pressão arterial sistêmica e IMC, João Pessoa, 2016.....	82
Tabela 9 -	Distribuição dos pacientes de acordo com os resultados dos exames laboratoriais, João Pessoa, 2016.....	82
Tabela 10 -	Análise descritiva dos pacientes de acordo com as variáveis quantitativas, João Pessoa, 2016.....	83
Tabela 11 -	Distribuição dos indivíduos de acordo com a classificação da retinopatia, João Pessoa, 2016.....	84
Tabela 12 -	Distribuição das variáveis quantitativas do exame oftalmológico (AVL, PIO, EMC) dos pacientes incluídos no estudo, João Pessoa, 2016.....	85
Tabela 13 -	Distribuição dos indivíduos diabéticos incluídos no estudo de acordo com a biomicroscopia de segmento anterior.....	85
Tabela 14 -	Distribuição dos indivíduos incluídos no estudo de acordo com o tratamento realizado.....	86
Tabela 15 -	Relação das variáveis explicativas e seus p-valores em relação ao desfecho.....	87
Tabela 16 -	Variáveis significativas, o AIC, o residual deviance, Estatística Qui-quadrado e área sob a curva ROC dos modelos em investigação, João Pessoa, 2016.....	89
Tabela 17 -	Modelo final.....	90
Tabela 18 -	Tabela de Contingência para o Modelo de Regressão logística para IIV.....	93
Tabela 19 -	Probabilidades estimadas para o estudo de validação.....	94
Tabela 20 -	Tabela de Contingência para o estudo de validação.....	95

LISTA DE ALGORITMOS

Algoritmo 1	Tratamento do EMD sem tração vitreomacular.....	42
Algoritmo 2	Tratamento do Edema macular clinicamente significativo sem tração vitreomacular e sem espessamento macular central.....	42
Algoritmo 3	Tratamento do Edema macular clinicamente significativo com tração vitreomacular e com evidência de espessura vitreomacular.....	43
Algoritmo 4	Estudos randomizados e controlados que avaliaram a eficácia do ranibuzumabe no edema macular diabético.....	43
Algoritmo 5	Tratamento do edema macular subclínico.....	43
Algoritmo 6	Tratamento da Retinopatia Proliferativa.....	44

LISTA DE SIGLAS

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AFG	Angiofluoresceinografia
AGE	<i>Advanced glycation end products</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVL	Acuidade Visual
BHR	Barreira hematorretiniana
CEROF	Centro de Referência Oftalmológica
CT	Colesterol total
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DM 1	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 1
DM 2	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2
DMRI	Degeneração macular relacionada à idade
DRCR	Diabetic Retinopathy Clinical Research Network
EMD	Edema Macular Diabético
EM	Edema macular não clinicamente significativo
ESF	Estratégia de Saúde da família
ETDRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FPR	Fotocoagulação panretiniana
GJ	Glicemia de jejum
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>
HULW	Hospital Universitário Lauro Wanderley
IDF	<i>International diabetes federation</i>
IMC	Índice de Massa Corpórea
IRMA	Anormalidades microvasculares intrarretinianas
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>
MAVC	Melhor acuidade visual corrigida
NVD	neovasos de disco
NVE	<i>Neovascularization elsewhere</i>

OCT	<i>optical coherence tomography</i> – tomografia de coerência óptica
OMS	Organização Mundial de Saúde
OVR	Oclusão venosa da retina
PKC	Proteína quinase C
PIO	Pressão intraocular
PTNEAS	Proteinúria no sumário de urina
RD	Retinopatia diabética
RDNP	Retinopatia diabética não-proliferativa
RDP	Retinopatia diabética proliferativa
READ-2	<i>Ranibizumab for the edema of the macula in diabetes</i>
ROR	<i>Risk Odds Ratio</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic curve</i>
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SD-OCT	<i>spectral domain optical coherence tomography</i> – tomografia de coerência óptica de domínio spectral
TCO	Tomografia de coerência óptica
TGL	Triglicerídeos
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i> – fator de crescimento vascular endotelial
WESDR	<i>Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy</i>
ZAF	Zona avascular foveal
ZNPC	Zona de não-perfusão capilar

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
2	OBJETIVOS.....	23
2.1	GERAL.....	23
2.2	ESPECÍFICOS.....	23
3	REFERENCIAL TEÓRICO.....	24
3.1	DIABETES MELLITUS.....	24
3.1.1	Definição e Epidemiologia.....	24
3.2	RETINOPATIA DIABÉTICA.....	25
3.2.1	Classificação da Retinopatia Diabética.....	26
3.2.2	Sinais clínicos.....	26
3.2.3	Fisiopatologia.....	29
3.3	FATORES DE RISCO PARA RETINOPATIA DIABÉTICA E EDEMA MACULAR DIABÉTICO.....	30
3.3.1	Tempo de evolução do DM.....	30
3.3.2	Controle metabólico/hemoglobina glicada.....	31
3.3.3	Tipo e tratamento de DM.....	32
3.4	DIAGNÓSTICO.....	34
3.4.1	Modalidades de exames de imagem no diagnóstico do EMD.....	35
3.5	TRATAMENTO DA RETINOPATIA DIABÉTICA.....	38
3.5.1	Parâmetros do laser, considerando a utilização da lente panfundoscópica.....	38
3.5.2	Grid macular.....	39
3.5.3	Áreas isquêmicas.....	39
3.6	TRATAMENTO DO EDEMA MACULAR DIABÉTICO.....	41
3.6.1	Fotocoagulação a laser.....	41
3.6.2	Critérios de inclusão e exclusão para o tratamento com injeção intravítrea de anti-VEGF.....	44
3.7	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS PARA O TRATAMENTO COM A FOTOCOAGULAÇÃO A LASER.....	45
3.7.1	Diabetic Retinopathy Study (DRS).....	45
3.7.2	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS).....	46

3.8	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS PARA O TRATAMENTO CONJUGADO DO ANTI-ANGIOGÊNICO COM A FOTOCOAGULAÇÃO A LASER.....	47
3.8.1	Ranibizumab Monotherapy or Combined with laser versus laser monotherapy for Diabetic Macular Edema (the RESTORE study).....	47
3.8.2	Ranibizumabe for Edema of the Macula in Diabetes (the READ2 Study).....	48
3.8.3	Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study)	49
3.8.4	Study of ranibizumabe injection in subjects with CSDME with Center involvement secondary to diabetes mellitus (RISE and RIDE)	49
3.8.5	Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net Study)...	50
3.9	MONITORAMENTO.....	53
3.9.1	Critérios de interrupção do tratamento com ranibizumabe.....	53
3.9.2	Critérios de re-tratamento.....	53
3.10	BULA DO LUCENTIS.....	53
3.10.1	Contexto.....	54
3.10.2	Cuidados de administração.....	54
3.10.3	Esquema de injeção.....	54
3.10.4	Reações adversas.....	55
3.10.5	Contra-indicações.....	56
3.10.6	Advertência/Precauções.....	56
3.10.7	Superdosagem.....	57
3.10.8	Interações medicamentosas.....	57
3.10.9	Casos especiais.....	57
3.10.10	Tratamento de deficiência visual devido ao EMD.....	58
3.10.11	Lucentis® e Fotocoagulação a laser no EMD.....	58
3.10.12	Perfil de segurança ocular e sistêmico do Lucentis®.....	58
3.10.13	Prevenção e gestão dos principais riscos relacionados com a injeção de Lucentis®.....	58
4	MODELO ESTATÍSTICO.....	62
4.1	Regressão logística binária.....	62
4.2	Função logística.....	62

4.3	Estimativas dos parâmetros.....	63
4.4	Verificação da qualidade do modelo ajustado.....	65
4.5	Curva ROC.....	66
5	METODOLOGIA.....	68
5.1	Tipologia do estudo.....	68
5.2	Cenário da pesquisa.....	68
5.3	População e amostra.....	68
5.4	Instrumento de coleta de dados.....	69
5.5	Procedimentos de análise dos dados.....	70
5.6	Aspectos éticos.....	70
5.7	Categorização das variáveis independentes.....	71
5.8	Etapas de análise dos dados.....	73
6	RESULTADOS.....	75
6.1	Análise descritiva.....	75
6.1.1	Resultados do exame oftalmológico.....	83
6.2	Análise inferencial.....	86
6.2.1	Análise de associação para IIV.....	86
6.2.2	Modelo de regressão logística final para IIV.....	89
6.2.3	Curva ROC e tabela de contingência.....	91
7	DISCUSSÃO.....	95
8	CONCLUSÃO.....	102
	REFERÊNCIAS.....	104
	Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	111
	Apêndice B – Instrumento de Coleta de dados - Ficha de Avaliação.....	113

1 INTRODUÇÃO

O *diabetes mellitus* (DM) é uma desordem metabólica crônica e incapacitante que vem alcançando proporções epidêmicas em todo o mundo. Sua incidência e prevalência continuam a aumentar, inexoravelmente, fazendo dela uma das maiores ameaças à saúde pública mundial do século XXI. Em decorrência das repercussões deletérias que produz sobre a micro e macrovascularização, com efeitos sobre grande parte do organismo, o diabetes consome, em todo o mundo, uma parcela desproporcional dos recursos destinados à saúde (ROYAL COLLEGE OF OPHTHALMOLOGISTS, 2012).

O Brasil, com 11,6 milhões de diabéticos, é o quarto colocado no mundo em número de casos, atrás da China, Índia e Estados Unidos. Um estudo brasileiro multicêntrico em 2007 mostrou que mais de 70% dos pacientes com DM2 e quase 90% daqueles com DM1 apresentam controle glicêmico inadequado, com hemoglobina glicada acima de 7% (MENDES, et. al., 2010).

É evidente que esse aumento está ligado à maior incidência de *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), que corresponde a 90 a 95% dos casos, relacionado diretamente ao sedentarismo, maus hábitos alimentares e excesso de peso – fatores que crescem de maneira exponencial pelo mundo. Além disso, a maior sobrevivência de pacientes com diabetes e o envelhecimento da população contribuem para esses números. Dados do último Atlas de Diabetes, de 2014, da Federação Internacional de Diabetes (IDF) informam a existência de 387 milhões de diabéticos no mundo, a maioria entre 40 e 59 anos de idade, sendo que 77% vivem em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento e 46,3% não sabem ter diabetes. Além disso, ocorreram 4,9 milhões de mortes decorrentes de diabetes em 2014, ou seja, no mundo, a cada sete segundos, uma pessoa morre de diabetes. Os gastos com a doença consumiram 612 bilhões de dólares, o que equivale a cerca de 11% do gasto mundial em saúde (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2014). Grande parte dos custos decorre das complicações agudas (cetoacidose e situações relacionadas à hipoglicemia) e crônicas (nefropatia, neuropatia periférica e autonômica, vasculopatia e retinopatia) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006; KLEIN, R.; KLEIN, B. E.; MOSS, 1984).

A retinopatia diabética (RD) consiste numa complicação microvascular tanto do DM1 quanto do DM2. Segundo dados da OMS, a RD é a principal causa de cegueira irreversível previsível em países industrializados, e as estimativas apontam esta condição como responsável por 4,8% dos 37 milhões de casos de cegueira ao redor do mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006). As terapêuticas disponíveis reduzem significativamente

os riscos de perda visual, e os estudos clínicos abrangendo mais de 30 anos tem mostrado que o tratamento adequado pode reduzir os riscos de cegueira pela RD em mais de 90% (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006).

Cerca de 12% dos novos casos de cegueira legal, ou seja, diminuição da acuidade visual a um nível que impeça o exercício e atividades laborais, são causados pela RD. Após 20 anos de doença, mais de 90% dos diabéticos tipo 1 e 60% daqueles com o tipo 2 apresentarão algum grau de retinopatia⁵. Embora sua incidência esteja fortemente relacionada com a duração do diabetes, diversos outros fatores, oculares ou sistêmicos, podem, de alguma forma, influenciar o aparecimento ou o curso natural dessa complicação. Vários estudos prospectivos já demonstraram a importância do controle glicêmico na prevenção da RD: o controle terapêutico retarda a sua progressão e o risco se reduz em cinco ou mais vezes quando comparado ao tratamento convencional. Entretanto, ainda que pareça uma medida simples e óbvia, esse controle não só é difícil de ser atingido, como, e principalmente, o é de ser mantido (BOSCO; GONÇALVES, 2004).

A ameaça à visão ocasionada pela RD ocorre a partir de duas vias: crescimento de neovasos que levam à hemorragia intra-ocular e descolamento de retina (caracterizando a retinopatia proliferativa) com profunda perda global da visão, e um dano mais localizado, determinado por vasos retinianos anormalmente permeáveis e envolvendo o acúmulo de lipoproteínas séricas e outros constituintes plasmáticos no espaço extracelular da mácula, a área central da retina responsável pela acuidade visual de alta resolução. Esta última alteração, denominada de edema macular diabético (EMD), destaca-se como a principal causa de diminuição da visão relacionada ao diabetes⁷, fato no qual reside a importância deste estudo. Quando não tratada, esta condição faz com que mais de 50% dos pacientes percam mais de duas linhas de acuidade visual (AV) em dois anos (KLEIN, R; KLEIN, B. E.; MOSS, 1984).

O EMD pode estar presente desde as fases iniciais da retinopatia até em casos nos quais há doença proliferativa grave. Aproximadamente 30% dos pacientes diabéticos apresentando-se com a doença há 20 anos ou mais são afetados pelo EMD (PHOTOCOAGULATION..., 1985). Sua prevalência e incidência aumentam tanto com o tempo de evolução do diabetes como com o grau de RD (PHOTOCOAGULATION..., 1985).

O diagnóstico do EMD é essencialmente clínico, sendo feito a partir da observação de espessamento retiniano através da biomicroscopia à lâmpada de fenda ou oftalmoscopia binocular indireta pelo oftalmologista. Determinados exames complementares podem

corroborar com a precisão diagnóstica dessa condição, quais sejam a angiofluoresceinografia retiniana, que propicia avaliação mais detalhada da perfusão vascular da região macular (OLK; LEE, 1993) e a tomografia de coerência óptica (TCO) para a mensuração do espessamento macular.

Desde os estudos do ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) (PHOTOCOAGULATION..., 1985), publicados no início da década de 80 e há até poucos anos, a fotocoagulação retiniana a laser era considerada o tratamento padrão para o EMD, representando a única modalidade terapêutica bem estudada em grandes ensaios clínicos prospectivos, randomizados e controlados. Entretanto, a eficácia limitada da fotocoagulação, com a existência de um grupo substancial de pacientes com EMD refratário a esse tratamento, fez surgir o interesse por outros métodos terapêuticos.

Avanços na compreensão da fisiopatologia do EMD levaram à investigação de uma série de terapias farmacológicas, incluindo os inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Atualmente, sabe-se que existe expressão elevada do VEGF em olhos com EMD (FUNATSU, et. al., 2002, 2003) e que esse constitui um importante mediador do aumento na permeabilidade vascular da retina (BHAGAT et. al., 2009).

O estudo *Ranibizumab for edema of the macula in diabetes* (READ-2) (NGUYEN, et. al., 2009, 2010) e outros subseqüentes (MASSIN et. al., 2010; MITCHELL et. al., 2011) comprovaram a maior eficácia da injeção intravítrea de ranibizumabe (Lucentis ®) no tratamento do EMD, ante a fotocoagulação isolada ou a injeção simulada. De acordo com a literatura especializada, o ranibizumabe é um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado que se liga a múltiplas variantes do VEGF-A, e tem sido extensivamente estudado para o tratamento do EMD em diversos estudos clínicos de fases II (estudos que antecedem a liberação do fármaco) (NGUYEN, et. al., 2009; MITCHELL et. al., 2011). Desde 2012, foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) norte-americana e, em 2013, recebeu aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento da perda visual decorrente do EMD. Atualmente, pode-se afirmar que os fármacos anti-VEGF constituem a primeira escolha para o tratamento do EMD, associados ou não à fotocoagulação a laser (EVANGELISTA et. al., 2015).

De forma contemporânea, outros fármacos anti-VEGF, como bevacizumabe e aflibercepte foram estudados, tendo sido demonstrados resultados significativos, também quando comparados à fotocoagulação focal ou em *grid* feitas isoladamente (AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY, 2014).

O aflibercepte foi aprovado pelo FDA em julho de 2014 para tratamento do EMD e aguarda aprovação da ANVISA. O bevacizumabe continua a ser utilizado como alternativa economicamente mais acessível a ranibizumabe, apesar de seu uso *off label*. Também aprovados pelo FDA, em 2014, para tratamento do EMD são os implantes intravítreos de corticosteróides, que constituem outra classe de medicamentos e atuam através de diferente mecanismo de ação em relação ao dos antiangiogênicos, apresentando-se como terapia alternativa ao uso destes no tratamento do EMD. Deste grupo, estão disponíveis os implantes biodegradáveis de dexametasona (HALLER et. al., 2010) e os implantes não-biodegradáveis de fluocinolona acetona (CUNHA-VAZ et. al., 2014).

Enquanto o tratamento com fotocoagulação a laser reduz o risco de perda visual, trabalhando a longo prazo, a melhora da acuidade visual é algo mais difícil de ser alcançada com o laser isoladamente. O tratamento atual utilizando injeção intravítrea de anti-VEGF associada à fotocoagulação focal, imediata ou tardia, é, sem dúvida alguma, mais efetivo em preservar e restaurar a visão daqueles casos em que o edema envolve o centro macular e a visão está reduzida para níveis menores que 20/30.

Antes de qualquer decisão no tocante a realização da injeção intravítrea de anti-VEGF, após o diagnóstico clínico do edema macular diabético pelo oftalmologista, é necessária a realização da tomografia de coerência óptica (TCO) de mácula, o exame padrão-ouro para ratificar o diagnóstico, documentar e mensurar a espessura macular central antes do tratamento. No entanto, trata-se de um exame complementar de alta complexidade e alto custo, portanto ainda inacessível em muitas localidades. Além disso, deve ser feita uma avaliação cautelosa e os potenciais benefícios devem ser contrapostos aos riscos para cada paciente (tais como o alto custo da medicação e a dificuldade de acesso, uma vez que não está presente na lista do RENAME, a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais). Por essa razão, o uso de um instrumento estatístico para quantificar e hierarquizar os fatores que levam a realização da injeção intravítrea de anti-VEGF pode coadjuvar a tomada de decisão profissional com maiores chances de acerto, uma vez que propicia a composição de um perfil de pacientes com maior ou menor necessidade de submissão a essa intervenção, constituindo, portanto, a justificativa para a realização deste estudo.

Apesar de existirem evidências bem documentadas na literatura acerca dos fatores de risco associados a maiores chances de desenvolver o edema macular diabético, não há na literatura estudos que quantifiquem e hierarquizem estatisticamente a contribuição destes fatores para a realização da injeção intravítrea de anti-VEGF em pacientes com essa condição, sendo este o problema a ser superado com base nos achados desta pesquisa. O objeto do

presente estudo consiste em investigar a associação de variáveis que possam ser determinantes para a indicação de injeção intravítrea de anti-VEGF nos pacientes com EMD, sobretudo por um médico não especialista em retina. Dessa forma, busca propor um modelo de avaliação e de predição para nortear a tomada de decisão no diagnóstico e tratamento precoces de pacientes com retinopatia diabética e sua principal causa de baixa acuidade visual – o edema macular diabético –, o que pode ser decisivo na prevenção da perda visual irreversível nesses pacientes.

A escolha das variáveis a serem coletadas foi baseada nos achados já publicados em estudos no tocante aos fatores de risco para desenvolvimento de RD e EMD bem como nas diretrizes de prevenção à cegueira pelo *diabetes mellitus* propostas pela Organização Mundial de Saúde e pela Sociedade Brasileira de Diabetes.

Diante do exposto, a questão norteadora adotada para este estudo foi a seguinte: o conhecimento prévio do perfil dos pacientes diabéticos quanto à existência e hierarquia dos fatores de risco em um Modelo Preditivo para Injeção Intravítrea de anti-VEGF pode auxiliar o médico a tomar uma decisão terapêutica com maiores chances de acerto, sobretudo em localidades onde não há disponibilidade do exame padrão – ouro (TCO)?

Partiu-se do pressuposto de que o conhecimento da existência e hierarquia dos fatores de risco determinados por um modelo preditivo pode vir a elevar a probabilidade de acerto na tomada de decisão diante dos casos de edema macular diabético, constituindo-se uma ferramenta coadjuvante para a intervenção médica.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Construir um Modelo Preditivo para auxílio a decisão de realização de uma injeção intravítrea de anti-VEGF, a partir da identificação de fatores de risco que compõem o perfil dos pacientes adultos diabéticos.

2.2 ESPECÍFICOS

- Caracterizar o perfil clínico e sóciodemográfico dos indivíduos adultos diabéticos atendidos em três serviços de referência em oftalmologia;
- Investigar a associação dos fatores de risco que possam ser determinantes para a realização da injeção intravítrea de anti-VEGF nos indivíduos diabéticos;
- Quantificar e hierarquizar o impacto dos fatores de risco na chance de um indivíduo necessitar de uma injeção intravítrea de anti-VEGF;
- Utilizar um modelo de regressão logística, com base na análise conjunta dos fatores de risco do indivíduo, de modo obter a probabilidade de um indivíduo necessitar de tratamento com injeção intravítrea de anti-VEGF.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 DIABETES MELLITUS

3.1.1 Definição e Epidemiologia

De acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), o *diabetes mellitus* (DM) não constitui uma única doença, mas um espectro heterogêneo de distúrbios metabólicos cuja característica em comum é a hiperglicemia, resultante de defeitos na ação da insulina, na sua secreção ou em ambas (OLIVEIRA; VENCIO, 2014).

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), o DM afeta atualmente cerca de 170 milhões de pessoas, número que pode chegar a 366 milhões até 2030 (ALBERTI; ZIMMET, 1998). De acordo com a SBD, a prevalência de DM no Brasil em indivíduos entre 30 e 69 anos é em torno de 7,6%, e esse número vem aumentando em virtude do crescimento e do envelhecimento populacional, da maior urbanização, da crescente prevalência de obesidade e sedentarismo, bem como da maior sobrevivência de pacientes com DM (OLIVEIRA; VENCIO, 2014). Um estudo multicêntrico realizado no Brasil evidenciou a influência da idade na prevalência de DM, observando um incremento de 2,7% na faixa etária de 30 a 59 anos para 17,4% na de 60 a 69 anos, ou seja, um aumento de 6,4 vezes (OLIVEIRA; VENCIO, 2014).

A classificação proposta pela OMS segundo Alberti e Zimmet (1998) e pela Associação Americana de Diabetes (ADA) (2013), inclui quatro classes: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e DM gestacional. Existem ainda duas categorias, referidas como pré-diabetes: glicemia de jejum alterada e intolerância à glicose. Essas duas categorias não são entidades clínicas, mas fatores de risco para o desenvolvimento de DM (ALBERTI; ZIMMET, 1998).

O DM1 corresponde a 5% a 10% dos casos, e resulta da destruição autoimune de células beta pancreáticas acarretando na deficiência de insulina. Existem, porém, casos em que não há evidências de processo autoimune, que são denominados como forma idiopática de DM1. O DM2 constitui 90% a 95% dos casos e caracteriza-se por defeitos na ação e secreção da insulina. Geralmente ambos os defeitos estão presentes quando a hiperglicemia se manifesta, no entanto, pode haver predomínio de um deles. A maioria desses pacientes apresenta sobrepeso ou obesidade (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013).

A evolução para o DM2 ocorre ao longo de um período de tempo variável, passando por estágios intermediários que recebem a denominação de glicemia de jejum alterada e tolerância a glicose diminuída. Tais estágios seriam decorrentes de uma combinação de resistência a ação insulínica e disfunção de célula beta. No DM1, o início geralmente é abrupto, com sintomas evidenciando de maneira incisiva a presença da doença (OLIVEIRA; VENCIO, 2014).

De acordo com a American Diabetes Association (2013), atualmente são três os critérios para o diagnóstico de DM com utilização da glicemia (Tabela 2).

- Sintomas de poliúria, polidipsia e perda de peso acrescidos de glicemia casual > 200 mg/dl. Compreende-se por glicemia casual aquela realizada a qualquer hora do dia, independentemente do horário das refeições.

- Glicemia de jejum \geq 126 mg/dl (7 mmol/l). Em caso de pequenas elevações da glicemia, o diagnóstico deve ser confirmado pela repetição do teste em outro dia.

- Glicemia de 2 horas pós-sobrecarga de 75 g de glicose > 200 mg/dl.

O teste de tolerância a glicose deve ser efetuado com os cuidados preconizados pela OMS, com coleta para diferenciação de glicemia em jejum e 120 minutos após a ingestão de glicose. Existem casos em que os indivíduos apresentam níveis de glicemia que não preenchem os critérios de DM, porém são muito altos para serem considerados normais. Sendo assim, foram definidos os conceitos de glicemia de jejum alterada e tolerância diminuída à glicose:

- Glicemia de jejum > 100 mg/dl e < 126 mg/dl. Esse critério ainda não foi oficializado pela OMS, porém já existe uma recomendação da Federação Internacional de Diabetes (IDF) acatando o ponto de corte para 100 mg/dl.

- Tolerância a glicose diminuída. Ocorre quando, após uma sobrecarga de 75 g de glicose, o valor de glicemia de 2 horas situa-se entre 140 e 199 mg/dl (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013).

3.1.2 Retinopatia Diabética

A retinopatia diabética (RD) é uma complicação microvascular que pode acometer mais de 90% dos pacientes com DM tipo 1 e acima de 60% daqueles com DM tipo 2, sendo a principal causa de cegueira em indivíduos entre 20 e 74 anos (OLIVEIRA; VENCIO, 2014, ALBERTI; ZIMMET, 1998, STRONG et. al., 2005). Constitui a segunda maior causa de cegueira legal em países ocidentais, correspondendo a 19% dos casos (OLIVEIRA; VENCIO,

2014). Estima-se que aproximadamente 2 milhões de brasileiros possuam algum grau de RD, e o risco de cegueira por essa condição pode ser reduzido a níveis inferiores a 5% quando realizados o diagnóstico e tratamento de maneira precoce, antes que alterações irreversíveis venham a se instalar. A prevenção da perda visual nesses casos depende do conhecimento dos fatores de risco para o desenvolvimento de RD, do controle glicêmico rigoroso e do diagnóstico precoce das alterações oftalmológicas que ameacem a visão, tais como edema macular diabético, isquemia macular e neovascularização retiniana induzida pela isquemia (OLIVEIRA; VENCIO, 2014).

3.1.3 Classificação da Retinopatia Diabética

Para a classificação da RD, será utilizada a Escala Clínica Internacional de Severidade da Doença da Retinopatia Diabética (*International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale*) (WILKINSON et. al., 2003). Segundo os autores a escala descreve três estágios de retinopatia não proliferativa de baixo risco, um quarto estágio de retinopatia não proliferativa severa e um quinto estágio de retinopatia proliferativa:

- Ausência de retinopatia
- Retinopatia diabética não proliferativa leve
- Retinopatia diabética não proliferativa moderada
- Retinopatia diabética não proliferativa severa
- Retinopatia proliferativa.

Quando presente, em qualquer dos estágios, a maculopatia diabética deve ser descrita, dada a sua repercussão na acuidade visual do paciente e, portanto, necessidade de tratamento o mais precoce possível.

3.1.4 Sinais clínicos

De acordo com a *International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale*, os seguintes sinais clínicos definem cada um dos estágios da RD:

3.1.4.1 Ausência de Retinopatia

Ausência de sinais aparentes de RD

3.1.4.2 Retinopatia diabética não-proliferativa (RDNP)

Nestes casos ocorrem alterações microvasculares limitadas e confinadas à retina, que não se estendem além da membrana limitante interna. A RDNP pode afetar a visão através de dois mecanismos: aumento da permeabilidade vascular intrarretiniana, resultando em isquemia macular, e graus variáveis de oclusão capilar retiniana levando à isquemia macular.

3.1.4.3 Retinopatia diabética não proliferativa leve (RDNP leve)

Caracterizada pela presença de microaneurismas, apenas.

3.1.4.4 Retinopatia diabética não proliferativa moderada (RDNP moderada):

Caracterizada pela presença de exsudatos, hemorragias superficiais, hemorragias puntiformes (*dot*), hemorragias em borrão (*blot*) e alterações venosas (dilatação e tortuosidade generalizadas, formação de alças - *looping*), sem, contudo, atingir as características que definem a RDNP severa. Além desses sinais, manchas algodinosas e hemorragias intrarretinianas profundas (arredondadas e mais escuras que as mais superficiais) podem estar presentes, indicando isquemia progressiva.

3.1.4.5 Retinopatia diabética não proliferativa severa (RDNP severa)

Caracterizada pela ausência de neovascularização e presença de pelo menos um dos seguintes sinais:

- Hemorragias intrarretinianas nos 4 quadrantes;
- Alterações venosas (*venous beading*) em pelo menos 2 quadrantes;
- Anormalidades microvasculares intra-retinianas (*IRMA*) em pelo menos 1 quadrante.

3.1.4.6 Retinopatia diabética proliferativa (RDP)

Caracterizada pela presença de neovasos retinianos e/ou hemorragia vítrea ou pré-retiniana. Os neovasos podem ser de disco óptico (no disco ou dentro de um diâmetro de

disco do disco óptico) ou *NVE* (*neovascularization elsewhere*- neovascularização em qualquer outra região do fundo de olho).

3.1.4.7 *Maculopatia diabética*

É caracterizada pela presença de **isquemia e/ou edema na região macular** (definida como área de cerca de 5,5 mm de diâmetro, dentro das arcadas vasculares temporais, no pólo posterior) (ROYAL COLLEGE OF OPHTHALMOLOGISTS, 2012). No contexto da RD, a suspeita de isquemia macular deve ocorrer diante de mácula sem alterações significativas e má acuidade visual que não pode ser explicada por outra condição. A confirmação diagnóstica requer a realização da angiofluoresceinografia (AFG) (ROYAL COLLEGE OF OPHTHALMOLOGISTS, 2012).

3.1.4.8 *Edema macular diabético (EMD)*

É importante ressaltar que em qualquer um desses estágios pode estar presente o edema macular, que constitui a principal causa de baixa visual tanto em diabéticos tipo 1 quanto tipo 2, acometendo acima de 30% dos pacientes com mais de 20 anos de doença (KLEIN, R; KLEIN, B. E.; MOSS, 1984). O tempo de evolução do diabetes, a gravidade da RD, pacientes em tratamento intensivo com insulina, associação com altos níveis de pressão arterial sistólica e de hemoglobina glicosilada e presença de proteinúria são fatores de risco para o surgimento do EMD (KLEIN et. al., 1984).

Em 2012, estimava-se que o EMD acometia aproximadamente 7% dos indivíduos portadores de DM, totalizando cerca de 21 milhões de casos no mundo (DING; WONG, 2012). O diagnóstico dessa condição é importante, uma vez que existem diversas alternativas terapêuticas. Além do tratamento com laser, novas opções, como a injeção com o anticorpo contra no fator de crescimento endotelial vascular (anti-VEGF), vêm sendo utilizadas para EMD refratário ou EMD central, sendo recomendadas como padrão-ouro pelos consensos atuais, baseadas em evidências científicas de alto nível, com resultados superiores ao laser em monoterapia descritos na literatura (MITCHELL; YONG, 2014).

O edema macular pode ser focal ou difuso. O edema focal é caracterizado por espessamento retiniano bem circunscrito, associado a círculo completo, ou incompleto, de exsudatos duros (derivados de lipoproteínas plasmáticas) e não afeta o centro da mácula. Já o edema difuso é caracterizado por anomalias/dilatações capilares retinianas generalizadas,

associadas ao extravasamento difuso devido à extensa quebra da barreira hematorretiniana e, muitas vezes com edema macular cistóide e espessamento difuso da mácula, visível à biomicroscopia, com superfície de dois diâmetros papilares ou maior, que acometa a zona avascular foveal (GREGORY et. al., 2012). Os principais critérios definidos no Early Treatment Diabetic Retinopathy Study – ETDRS (1991), para classificação do edema macular clinicamente significativo do diabético encontram-se na Tabela abaixo:

Quadro 1 - classificação do edema macular clinicamente significativo

<p>Espessamento retiniano que ocorre em uma distância de até 500 micra da fóvea;</p>
<p>Espessamento retiniano que ocorre a mais de 500 micra da fóvea, mas com presença de exsudatos duros em até 500 micra da fóvea;</p>
<p>Espessamento retiniano com área de 1500 micra ou mais, com qualquer parte localizada a uma distância de 1500 micra da fóvea.</p>

Fonte: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study - ETDRS (1991)

3.2 FISIOPATOLOGIA

A causa exata da doença microvascular diabética é desconhecida, mas acredita-se ser de caráter multifatorial. A hipótese fisiopatológica mais aceita é a de que a hiperglicemia intracelular leva à formação de sorbitol pela aldose redutase, levando ao dano osmótico às células vasculares. Alterações específicas dos capilares retinianos incluem a perda seletiva de pericitos e espessamento da membrana basal, levando à oclusão vascular e não – perfusão retiniana, além da descompensação da barreira endotelial (por mudanças na *zonula occludens*) (GREGORY et. al., 2012).

Secundariamente a esse processo ocorre um aumento de radicais livres, com formação dos produtos de glicosilação avançada (*advanced glycation end-products* – AGEs) e, por fim, à produção do fator de crescimento endotelial vascular, o VEGF. A hipóxia relacionada à vasoconstricção e vazamento capilar dá lugar à expressão do VEGF. Estudos evidenciam que esta citocina desempenha um papel crucial na RD, uma vez que já foram documentadas concentrações elevadas de algumas isoformas do VEGF – A no vítreo de pacientes com RD. Ocorre, por conseguinte, aumento da permeabilidade vascular, disfunção endotelial, quebra da barreira hematorretiniana (BHR) interna e consequentemente edema macular, devido ao

extravasamento não controlado de líquido da coriocalilar para o interior da retina (AIELLO; WONG, 2000).

Além do VEGF, vários fatores vasoativos são influenciados pela hiperglicemia sustentada, tais como a proteína quinase C (PKC), a heparina, a angiotensina II e o fator derivado do epitélio pigmentado. Esses fatores também contribuem com o aumento da permeabilidade vascular e conseqüente quebra da BHR (SCHLOTTMANN et. al, 2014).

Evidências clínicas e anatômicas indicam que outros fatores contribuem nesse processo, tais como anomalias presentes na interface vitreoretiniana. Por exemplo, a aderência do humor vítreo na mácula está relacionada ao aumento do edema macular, além do acúmulo dos AGEs que pode causar aumento na aderência do vítreo posterior à membrana limitante interna (SCHLOTTMANN et. al, 2014).

O fato é que a função das várias citocinas na patogênese da RD e do EMD ainda precisam ser melhor compreendidas. Diferenças na patogênese da doença podem influenciar as decisões terapêuticas. O fato de que em 10% dos pacientes dos estudos RIDE e RISE a doença evoluiu após 24 meses mesmo após total eliminação do VEGF corrobora com a evidência de que existe envolvimento de outras vias, ainda em estudo (BOYER et. al., 2015).

3.3 FATORES DE RISCO PARA RETINOPATIA DIABÉTICA E EDEMA MACULAR DIABÉTICO

Existem diversos fatores de risco relacionados com o desenvolvimento do EMD, tais como hipertensão, dislipidemia, nefropatia, anemia, apnéia do sono e até mesmo gestação. Uma vez que muitos deles são modificáveis, vale a pena ressaltar aqueles diretamente relacionados ao diabetes.

3.3.1 Tempo de evolução do DM

O tempo de evolução do DM constitui o principal fator de risco, uma vez que mais de 75% dos pacientes com mais de 20 anos de doença evoluirão com RD segundo a OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006). Além disso, a gravidade da RD e o surgimento de edema macular são mais frequentes após 20 anos de evolução (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006). Estudos mostram ainda relação estatisticamente significativa entre o um maior intervalo de tempo entre o diagnóstico de DM tipo 2 e o primeiro exame de fundo de olho e a severidade da RD (OLIVEIRA; VENCIO, 2014).

3.3.2 Controle metabólico/hemoglobina glicada

O segundo fator de risco mais importante é o controle glicêmico. Acredita-se que a hiperglicemia sustentada provoca dano direto às células endoteliais e compromete a barreira hematorretiniana (BHR), ocasionando aumento do extravasamento de fluido na mácula (AIELLO; WONG, 2000). Além disso, há acúmulo de radicais livres, produtos de glicosilação avançada (AGEs) e glicotoxinas, que alteram a composição e a estrutura dos componentes da BHR. Os AGEs são também responsáveis pelo aumento da expressão de VEGF e de outras citocinas inflamatórias que promovem disfunção endotelial e permitem um aumento da permeabilidade vascular (ROMERO-AROCA, 2011).

Um importante parâmetro para o controle metabólico é a hemoglobina glicada (HbA1c), que permite avaliar a glicemia média do paciente ao longo de 3 meses antecedentes e, assim, a eficácia do tratamento (THE EFFECT..., 1993). A incidência de complicações microvasculares crônicas (retinopatia, nefropatia e neuropatia) em diabéticos está relacionada a níveis de hemoglobina glicosilada constantemente acima de 7%, conforme comprovado pelos estudos *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) (THE EFFECT..., 1993), para o diabetes tipo 1, e *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) (INTENSIVE..., 1998), para o tipo 2.

Os estudos DCCT e *Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy* (WESDR) (KLEIN et. al., 1984), mostraram associação do risco de EMD com a duração do DM e o nível de hemoglobina glicada, concluindo que o melhor controle glicêmico ao longo dos anos é eficaz em reduzir o risco de desenvolvimento de EMD. O DCCT avaliou 1.441 pacientes diabéticos tipo 1 para o controle estrito com insulina, com múltiplas doses, comparando com o tratamento convencional com insulina. Houve redução de complicações microvasculares crônicas, mostrando que diabéticos tipo 1 submetidos à insulino terapia intensiva apresentaram redução de 76% no risco de desenvolvimento de retinopatia e 54% de redução do risco de progressão da RD em relação àqueles que receberam insulino terapia convencional (grupo controle), com diminuição na incidência de EMD e na necessidade de panfotocoagulação retiniana (THE EFFECT..., 1993). Além disso, o controle intensivo também foi eficaz na redução do risco de neuropatia clínica e albuminúria em 54%.

O estudo UKPDS incluiu 3.867 pacientes com DM tipo 2 e glicemia de jejum entre 110 e 270 mg/dl, após três meses de dieta, dividindo-os em dois grupos. O primeiro recebeu hipoglicemiantes orais; o outro grupo recebeu tratamento conservador apenas com dieta utilizando-se hipoglicemiantes orais apenas em casos sintomáticos. Os pacientes foram

acompanhados por 10 anos. Os resultados demonstraram que o controle glicêmico intensivo promoveu redução de 25% na incidência de complicações micro e macrovasculares, inclusive com diminuição do risco de perda visual em pacientes com DM tipo 2. Além disso, a redução de 1% na HbA1C foi associada à redução de 37% no desenvolvimento de RD (INTENSIVE..., 1998).

3.3.3 Tipo e tratamento de DM

3.3.3.1 Terapia insulínica intensiva aguda

A terapia insulínica é parte importante do tratamento do DM1 e DM2, entretanto alguns estudos mostraram que instituir insulino terapia intensiva de forma aguda pode elevar o risco de RD e EMD em alguns pacientes. Os possíveis mecanismos para esse achado incluem aumento da expressão de VEGF, efeitos vasorreativos da insulina e melhora abrupta no controle glicêmico, que pode comprometer ainda mais uma BHR já danificada. Portanto, deve-se considerar seus eventuais efeitos colaterais oculares, incluindo piora transitória da RD e seu potencial risco de desenvolver EMD (KLEIN et. al., 1998; HENRICSSON et. al., 1997; POULAKI et. al., 2002).

3.3.3.2 Uso de tiazolidinedionas/glitazonas

A relação entre EMD e glitazonas ainda é incerta. As glitazonas reduzem a resistência insulínica no DM2 porque atuam como agonistas do receptor PPAR- γ , levando, dessa forma, à redução da glicemia. Esses fármacos são conhecidos por promoverem retenção de fluidos e edema periférico em aproximadamente 3 a 15% dos pacientes. Há alguns estudos que também associam as glitazonas com o desenvolvimento de EMD, pois estas induziriam aumento da permeabilidade vascular e da concentração de VEGF, que associado a mudanças no volume plasmático, pressão arterial e fluxo renal, promoveria a retenção de fluidos e edema. Dessa forma, ainda não está claro se as glitazonas tem um papel direto e independente sobre a mácula ou se o desenvolvimento de EMD seria resultante secundariamente de edema e acúmulo sistêmico de fluidos (FONG; CONTRERAS, 2009).

3.3.3.3 Hipertensão Arterial Sistêmica e dislipidemia

A hipertensão, quando mal controlada durante anos, está geralmente associada com maior risco de progressão do EMD e da retinopatia diabética. O estudo UKPDS, no grupo de controle glicêmico intensivo, demonstrou que após 9 anos de acompanhamento e controle pressórico, diminuiu-se o risco de progressão da RD em 47%, e para cada decréscimo de 10 mmHg da pressão arterial sistólica, era reduzido em 13% o risco de evolução para qualquer complicação microvascular (TIGHT, 1998). Tanto o DCCT quanto o UKPDS evidenciaram os efeitos dos altos níveis de lipídios séricos no maior risco de complicações retinianas em pacientes com DM.

3.3.3.4 Doença arterial carotídea e nefropatia

A presença de doença arterial carotídea oclusiva grave pode acarretar em RD proliferativa avançada devido às consequências da síndrome ocular isquêmica (BROWN, 1999). Nefropatia diabética avançada e anemia também podem ter influência negativa na retinopatia diabética (GREGORY, et. al., 2012). Há evidências estatisticamente significativas da associação entre proteinúria e maior prevalência e gravidade da RD e do edema macular (GREGORY, et. al., 2012). Em estudos populacionais, a presença de microalbuminúria tem sido considerada fator preditor de RD em pacientes com DM tipo 1 (CRUICKSHANKS et. al., 1993; PEDRO et. al., 2010) e DM tipo 2 (ESTACIO et. al., 1998).

3.3.3.5 Gestação e tabagismo

Também são descritas na literatura as associações entre o tabagismo e a gestação e o desenvolvimento precoce de anormalidades microvasculares que podem contribuir para a progressão da retinopatia (KLEIN et. al., 1984). A gravidez está relacionada ao agravamento da retinopatia e por esta razão pacientes diabéticas que engravidam necessitam de avaliação mais criteriosa e frequente da retina (CHEW et. al., 1995). A baixa visual pode ser decorrente de RDNP com ou sem EMD ou das complicações da RDP.

3.4 DIAGNÓSTICO

A fim de realizar o diagnóstico e tratamento precoces dessa condição é importante levar em consideração o algoritmo de triagem para a retinopatia diabética, cuja avaliação deve incluir: medida da acuidade visual, pressão intraocular, TCO de mácula a fim de avaliar a presença e a espessura do edema macular, biomicroscopia de segmento anterior para avaliar a presença de neovascularização da íris e do ângulo da câmara anterior (visto através da gonioscopia), retinografia para documentação do fundo de olho, além de contribuir para estadiamento e controle da evolução da doença (SCHLOTTMANN et. al., 2014). Segue abaixo o protocolo de triagem segundo o Consenso da Sociedade Panamericana de Oftalmologia:

Quadro 2 - Protocolo de triagem

DM1 diagnosticado depois da puberdade	A avaliação deve ser iniciada 5 anos após o diagnóstico;
DM1 diagnosticado antes da puberdade	A avaliação deve ser iniciada na puberdade (a menos que existam outros fatores que indiquem um exame precoce);
DM 2	A triagem deve ser iniciada no momento do diagnóstico
Na presença de retinopatia não-proliferativa	Leve: exame anual
	Moderada: exame a cada 6 meses
	Grave: exame a cada 3 meses
Na presença de retinopatia proliferativa	Leve: exame anual
	Moderada ou grave: exame a cada 3-6 meses
Na ausência de retinopatia proliferativa	O exame deve ser feito a cada 3-6 meses

Fonte: Schlottmann et. al., 2014

3.4.1 Modalidades de exames de imagem no diagnóstico do EMD

3.4.1.1 Angiografia fluoresceínica

Consiste num exame contrastado que permite o estudo das circulações da retina e da coróide seja no estado normal ou patológico. São realizadas fotografias da retina cerca de 8 segundos após a injeção endovenosa de fluoresceína sódica. Esse contraste encontra-se disponível em 2 a 3 ml de 25% de concentração ou 5 ml de concentração a 10% de solução aquosa estéril. É eliminado primariamente pelo fígado e rins, e em 24 a 36 h por via urinária. 80% da fluoresceína administrada encontra-se ligada à proteína sérica, predominantemente a albumina, e os 20% restantes é que estão livres no plasma e são responsáveis pela fluorescência da vasculatura e tecidos da retina e da coróide (GREGORY et. al., 2012).

As fases da angiografia fluoresceínica normal incluem: pré - arterial ou fase do clarão coróideo, que ocorre, em média, 8 a 15 segundos após a injeção periférica, conhecido como tempo braço-retina. Precede a retina em 1 a 2 s. Já as fases do percurso retiniano são: arterial (que envolve o percurso pela artéria central da retina, com o corante ocupando mais o centro do fluxo), capilar (arteriovenosa, onde se inicia o retorno do contraste através das vênulas, dura 1 a 2 s), venosa: dividida em precoce e tardia, (regresso da fluoresceína ao longo das paredes venosas, gerando um fluxo de padrão laminar, isto é, mais rápido no centro dos vasos do que em suas margens) e, por último, a fase de recirculação, em torno de 30 segundos após a injeção periférica (início do esvaziamento). Em cerca de 10 minutos, o desaparecimento do contraste é quase total (GREGORY et. al., 2012).

Em relação às alterações angiográficas características na retinopatia diabética, podemos separá-las por RDNP e RDP. Na fase da RDNP, podemos observar as seguintes alterações: os microaneurismas apresentam-se hiperfluorescentes, em geral em maior número do que visualizado na retinografia ou na oftalmoscopia, uma vez que é capaz de registrar dimensões inferiores a 30 micra. No decorrer do exame podem manter seus limites ou apresentar extravasamento, o que permite identificar espessamentos e exsudações. As microhemorragias, sejam elas superficiais ou profundas, são sempre hipofluorescentes, de maneira mais intensa do que as áreas de não-perfusão (VILELA, 2012).

Nos casos em que há isquemia este exame é de grande importância, podendo apresentar as seguintes alterações: exclusão capilar, margens irregulares, alargamento do espaço intercapilar, aumento do diâmetro da zona avascular foveal (ZAF). Os edemas podem ser focais ou difusos, podendo coexistir, em ambos, o aspecto cistóide ou isquêmico. O tipo

focal é caracterizado por circinatas e maior número de exsudatos duros, que por sua vez são hipofluorescentes devido à incompleta penetração do contraste e ocultação parcial da coriocapilar (VILELA, 2012). A hipóxia grave pode ser identificada através do surgimento de alguns sinais, tais como manchas algodinosas (infartos na camada de fibras nervosas, que são hipofluorescentes), IRMA (dilatações capilares que funcionam como *shunts*, que se diferenciam dos neovasos pela ausência de extravasamento) e zonas de não-perfusão capilar (ZNPC) (VILELA, 2012).

Já na fase proliferativa, os neovasos apresentam marcada hiperfluorescência por vazamento, uma vez que são bastante permeáveis ao contraste, sendo delineados ainda nas fases precoces do exame e rapidamente ficam indistintos (o escape para o vítreo ocorre ao longo do exame. No status pós-tratamento, a angiografia fluoresceínica é de suma importância para identificar edemas locais a serem tratados, áreas de isquemia e acompanhamento pós-laser (as marcas de laser se apresentam como pontos de hipofluorescência central com halo hiperfluorescente). Em suma, este exame proporciona redução no índice de subtratamento, já que o quadro de baixa visão sustentada pode estar associado à atrofia macular, isquemia, fibrose ou neovasos subretinianos (VILELA, 2012).

A técnica convencional de angiofluoresceinografia apresenta como uma de suas limitações o fato de não ser capaz de captar uma única imagem do fundo de olho (FRIBERG et. al., 2008), uma vez que as câmeras convencionais captam uma imagem de 30 a 50°, então o ETDRS desenvolveu um protocolo que consiste em 7 imagens padrões, gerando uma largura desse grupo combinado de imagens em torno de 75° (DIABETIC..., 1981). Contudo pode haver isquemia e ausência de perfusão capilar na média periferia o que poderia passar despercebido no exame. A fim de contornar esse problema, tem sido desenvolvida a angiografia panorâmica ou de ângulo amplo, cujas imagens chegam a 200° de amplitude permitindo a detecção de anormalidades mais periféricas, direcionando o tratamento a laser com maior precisão (KAINES et. al., 2009). Embora útil para a avaliação de pacientes que não respondem ao tratamento, a angiografia de campo amplo não é necessária para o diagnóstico e tratamento adequados dos pacientes com EMD.

3.4.1.2 Tomografia de Coerência Óptica (TCO)

Outro exame de fundamental importância é a tomografia de coerência óptica (TCO) de mácula. Auxilia sobretudo no diagnóstico e monitoramento da resposta pós-tratamento dos

casos de EMD e trações vitreoretinianas, frequentes nos casos de RDP. É uma modalidade de exame não-invasiva capaz de produzir imagens de alta resolução (em micrômetros) com cortes seccionais da retina que se assemelham a cortes histológicos. O TCO é capaz ainda de produzir mapas de espessura retiniana, através da identificação dos limites interno e externo da retina, o que é útil no seguimento e avaliação da eficácia do tratamento com antiangiogênicos, por exemplo (HEE et. al., 1995).

A técnica deste exame utiliza reflexos de luz infravermelha e baseia-se na análise e detecção do sinal de interferência gerado entre uma reflexão tomada como referência e o sinal refletido, através do princípio da interferometria (baseado numa fonte de luz de baixa coerência e grande largura espectral). O princípio da TCO se assemelha ao do ultrassom de modo B onde se utiliza o atraso da onda refletida para medir a profundidade da estrutura desejada. A TCO do tipo *spectral-domain* (domínio espectral ou SD-OCT), que foi utilizada neste estudo, possui um espelho de referência fixo, assim como a interferência obtida com esse espelho. Esse aparelho possui um interferômetro com um espectrômetro de alta velocidade para medir simultaneamente sinais de luz durante todos os tempos de atraso e, dessa forma, proporcionar imagens axiais de maior resolução. Deve ser realizada uma análise qualitativa (onde devemos observar vítreo, retina e coróide) e quantitativa da imagem retiniana (na qual avaliamos dimensão, topografia e anatomia) (FARAH; PENHA, 2015).

Nos dias de hoje, o TCO permite ao oftalmologista obter informações quantitativas que proporcionam uma melhor interpretação anatômica da resposta terapêutica no seguimento do paciente portador de EMD, uma vez que este exame fornece imagens de alta resolução da arquitetura retiniana. Permite ainda avaliar e detectar edema macular cistóide, exsudatos intrarretinianos e fluidos sub e intrarretinianos associados à quebra na BHR externa e interna, além de exsudação proveniente dos capilares (FARAH; PENHA, 2015).

O diagnóstico do EMD é essencialmente clínico, no entanto, com o advento do TCO, apenas o exame de biomicroscopia de fundo já não proporciona a análise ideal para o paciente com essa condição. A vantagem do TCO comparada à biomicroscopia e à angiofluoresceinografia é a capacidade de prover uma medida objetiva da espessura retiniana, bem como detalhes da morfologia, tais como a síndrome de tração vitreoretiniana (FARAH; PENHA, 2015).

Uma evidência da superioridade do TCO nesses casos pôde ser observada num estudo retrospectivo feito por Kang et. al. (2003), a fim de analisar a correlação entre os padrões tomográficos e angiográficos de 145 olhos de 91 pacientes, todos com EMD. À angiografia fluoresceínica os padrões foram classificados como extravasamento focal, difuso e difuso

cistóide. Em relação ao TCO a classificação foi feita em 4 categorias: tipo I (espessamento de refletividade homogênea), tipo II (espessamento de refletividade reduzida da camada nuclear externa), tipo IIIA (descolamento foveal sem tração) e tipo IV (descolamento foveolar e tração vitreofoveal). Ao correlacionar os exames, foi observado que o padrão do TCO tipo I foi altamente relacionado aos padrões focal (73%) e difuso da angio (58,9%), ($p < 0,0001$). No edema difuso cistóide da angiografia, houve alta prevalência dos padrões tomográficos II e IIIA, com 57,7% e 34,6%, respectivamente, do que no focal (20,6% e 3,2%) ou no difuso (28,6% e 10,7%), ($p < 0,05$). Pacientes que apresentaram melhor acuidade visual e menor espessamento foveal foram aqueles cujo padrão tomográfico foi o tipo I e com extravasamento focal visto na angiografia (KANG; PARK; HAM, 2004).

Com a finalidade de nortear decisão terapêutica e seguimento da resposta ao tratamento, de acordo com o DRCR.net, ficou definido que o espessamento de 1mm na área central seria considerado como estratégia-alvo na abordagem do EMD. Existe ampla aceitação no sentido de considerar a espessura macular central como o melhor parâmetro que se correlaciona à acuidade visual nesses pacientes (DANIS et. al., 2006).

3.5 TRATAMENTO DA RETINOPATIA DIABÉTICA

Apesar do objeto deste estudo estar relacionado ao EMD, será apresentada uma descrição das terapêuticas indicadas nas demais condições da retinopatia onde existe necessidade de tratamento clínico, quais sejam: a RDNP severa e proliferativa.

A RD quando em estágio não proliferativo severo ou proliferativo deverá ser tratada com panfotocoagulação da retina com laser. Havendo EMCS associado, a área mais central da retina deverá ser a inicialmente abordada e seguida, sempre que possível, pelo quadrante inferior, com marcas sempre progredindo do centro para a periferia.

3.5.1 Parâmetros do laser, considerando a utilização da lente panfundoscópica

- **Tamanho do spot:** entre 100 e 500 μ m
- **Duração:** entre 0,02 e 0,2 ms
- **Potência:** suficiente para produzir marca leve (branco-acinzentada).
- **Número de aplicações:** para uma panfotocoagulação inicial, entre 1200 e 2000 marcas, aplicadas em um total de, pelo menos, 3 a 4 sessões com intervalos de 1 a 2 semanas.

Deve-se evitar o feixe papilo-macular, áreas de gliose e cicatrizes, artérias, veias e neovasos (GREGORY et. al., 2012).

O objetivo dessa técnica é ocasionar a remissão do tecido neovascular e impedir a neovascularização progressiva no futuro.

3.5.2 Grid macular

Deve ser respeitada distância de 500 μm do centro macular e, também, da margem temporal do disco óptico. O tamanho do spot deve variar entre 50 e 100 μm , o tempo de exposição deve ser de 100 ms e a potência, apenas suficiente para marca bem leve nas áreas de extravasamento. Áreas de shunts ou de colaterais, identificadas à AFG e caracterizadas por não extravasarem, não devem ser tratadas.

3.5.3 Áreas isquêmicas

O tamanho do spot deve variar entre 200 e 500 μm , o tempo de exposição deve ser de 100 ms, e a potência, suficiente para marcas de intensidade moderada, separadas umas das outras por distância de uma marca, cobrindo todo o setor envolvido.

Quadro 3 - Recomendações da AAO para o manejo de pacientes com diabetes

Severidade da retinopatia	Presença de edema macular	Follow-up (meses)	Fotocoagulação a laser panretiniana	Laser focal e/ou grid	Terapia intravítrea com anti-VEGF
RDNP mínima ou ausente	Não	12	Não	Não	Não
RDNP leve	Não	12	Não	Não	Não
	EM	4-6	Não	Não	Não
	EMCS+	1*	Não	Às vezes	Às vezes
RDNP moderada	Não	6-12	Não	Não	Não
	EM	3-6	Não	Não	Não
	EMCS+	1*	Não	Às vezes	Às vezes
RDNP severa	Não	4	Às vezes	Não	Não
	EM	2-4	Às vezes	Não	Não
	EMCS+	1*	Às vezes	Às vezes	Às vezes
RDP sem alto risco	Não	4	Às vezes	Não	Não
	EM	4	Às vezes	Não	Não
	EMCS+	1*	Às vezes	Às vezes	Às vezes
RDP de alto risco	Não	4	Recomendado	Não	Considerar
	EM	4	Recomendado	Às vezes	Geralmente sim
	EMCS+	1*	Recomendado	Às vezes	Geralmente sim

Fonte: American Academy Of Ophthalmology, 2014.

EM: edema macular não-clinicamente significativo

*Tratamentos adjuvantes devem ser considerados incluindo corticóides intravítreos ou agentes anti-VEGF (de uso off label, exceto aflibercept ou ranibizumabe). Dados do DRCR.net em 2011 demonstraram que, aos 2 anos de *follow up*, o ranibizumabe intravítreo associado a laser precoce ou tardio resultou em maior ganho na AVL e a triancinolona combinada ao laser também resultou em maior ganho visual em olhos pseudofácicos quando comparados ao laser em monoterapia. Indivíduos em tratamento com injeções intravítreas de anti-VEGF devem ser acompanhados mensalmente.

+ Exceções incluem hipertensão ou retenção de fluido associado à falência cardíaca, renal, gravidez, ou outras causas que podem agravar o edema macular. Adiar a fotocoagulação por um breve período do tratamento clínico pode ser considerado nestes casos. Além disso, adiar o tratamento do EMCS é uma opção quando o centro da mácula não está envolvido, quando há boa AVL, o paciente pode cumprir visitas de acompanhamento em

curto intervalo de tempo, e o paciente entendendo os riscos (AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY, 2014).

3.6 TRATAMENTO DO EDEMA MACULAR DIABÉTICO

3.6.1 Fotocoagulação a laser

Há anos são conhecidos os efeitos benéficos do laser para o tratamento do edema macular relacionado às retinopatias isquêmicas, sendo o mais utilizado o laser de argônio, cujo comprimento de onda é em torno de 514,4 nanômetros.

O mecanismo de ação dessa modalidade terapêutica consiste num efeito térmico, cujas lesões cicatriciais são geradas pelo aumento da temperatura tecidual, levando à morte celular (apoptose) dos fotorreceptores, havendo um decréscimo da demanda de oxigênio permitindo sua transferência da coróide para a retina interna através da cicatriz tecidual produzida pelo laser, reduzindo conseqüentemente a hipóxia e isquemia dessa região (STEFANSSON, 2001).

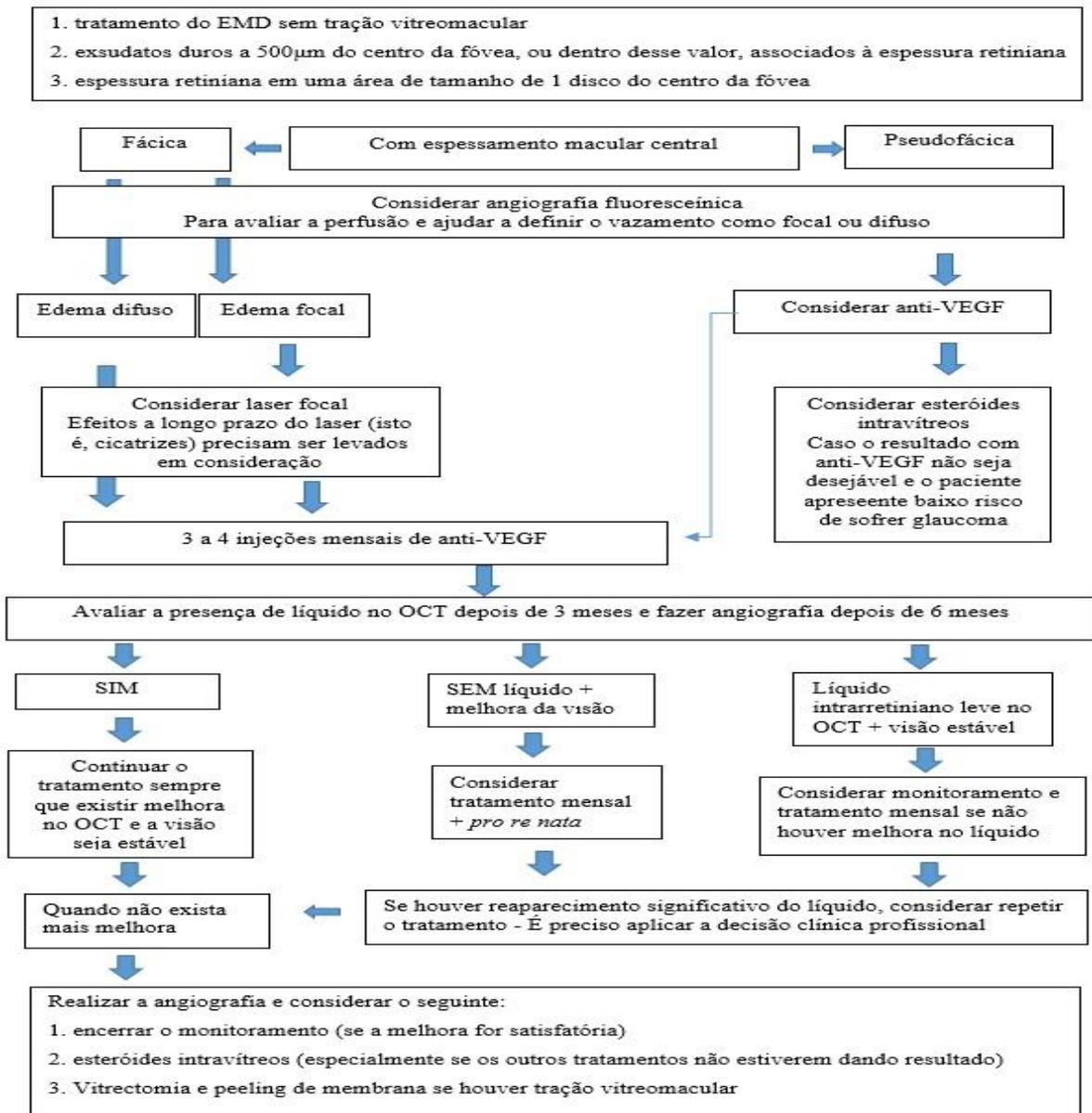
A concentração aumentada de oxigênio e o decréscimo do seu consumo levariam a uma constrição auto-reguladora das arteríolas retinianas, diminuindo a pressão nos capilares retinianos e, de acordo com a lei de Starling, o extravasamento vascular (XU et. al., 2009). Além disso, promove restauração da BHR externa, com proliferação das células do EPR que vão produzir citocinas as quais antagonizam os efeitos do VEGF (GLASER et. al., 1987; MATSUMOTO; YOSHIMURA; HONDA, 1994).

EMCS do tipo focal: deverá ser tratado com a fotocoagulação do microaneurisma ou lesão microvascular no centro de anel de exsudação, quando localizado a 500-3000 µm do centro da mácula. O tamanho do *spot* deverá ser de 50 a 100 µm, com intensidade de 100 ms e potência suficiente para “branquear” a lesão.

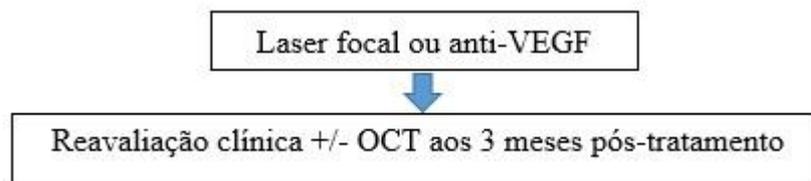
EMCS do tipo difuso: de modo ideal, deverá ser tratado com fotocoagulação e aplicação intra-vítrea de anti-angiogênico. Devendo, sempre que possível, este anteceder àquela.

Os algoritmos a seguir resumem segundo Schlottmann et. al. (2014), as recomendações da Sociedade Panamericana de Oftalmologia para o tratamento do EMD.

Algoritmo 1 - Tratamento do EMD sem tração



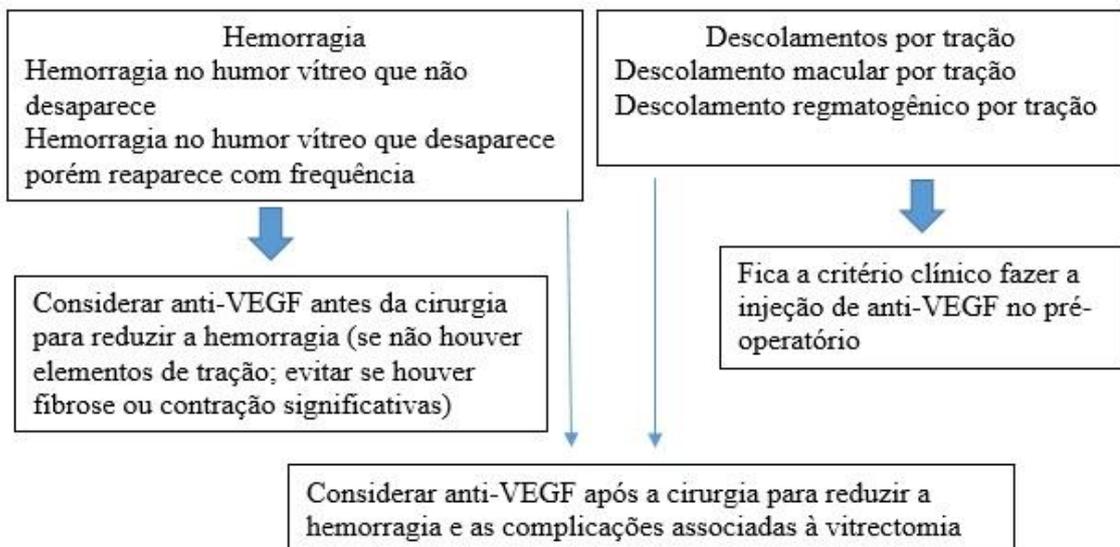
Algoritmo 2 - Tratamento do EMCS sem tração vitreomacular e sem espessamento macular central



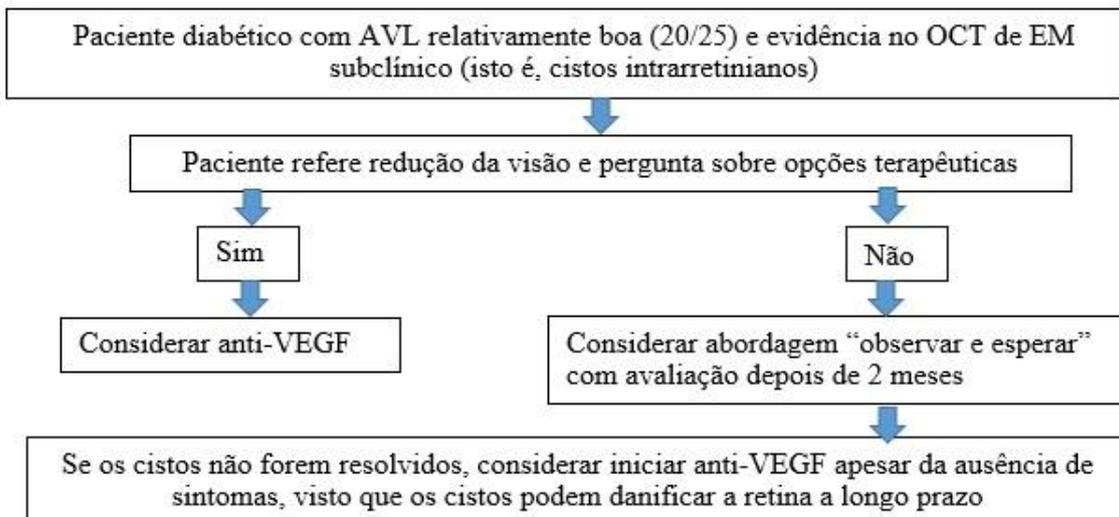
Algoritmo 3 - Tratamento do EMCS com tração vitreomacular e com evidência de espessura vitreomacular por tração



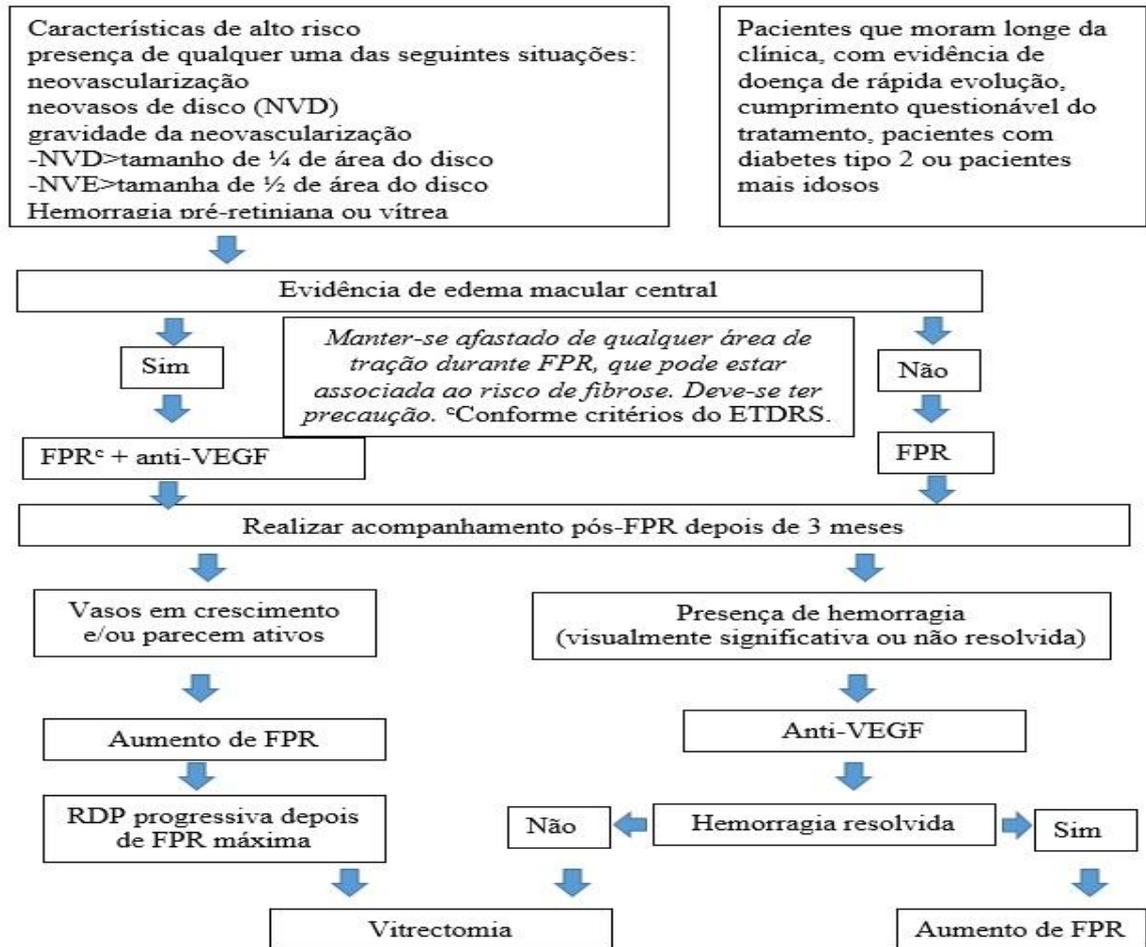
Algoritmo 4 - Indicações de cirurgia (vitrectomia)



Algoritmo 5 - Tratamento do edema macular subclínico



Algoritmo 6 - Tratamento da retinopatia proliferativa



3.6.2 Critérios de inclusão e exclusão para o tratamento com injeção intravítrea de anti-VEGF

3.6.2.1 Critérios de inclusão

- Diagnóstico de EMCS do tipo difuso documentado através de AFG ou TCO;
- Acuidade visual corrigida menor ou igual a 20/40, aferida há menos de 1 mês da indicação do tratamento.

3.6.2.2 Critérios de exclusão

- Acuidade visual melhor que 20/40
- EMCS do tipo focal

- História de acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio em intervalo ≤ 3 meses do início do tratamento (LEESE; MORRIS; OLSON, 2003).
- Alergia (hipersensibilidade) ao ranibizumabe ou a qualquer um dos excipientes;
- Dor, vermelhidão ou infecção, ainda que suspeita, no olho ou ao seu redor.

Além das modalidades terapêuticas como fotocoagulação a laser e medicamentos anti-VEGF que serão descritos adiante, vale salientar que o tratamento do EMD envolve também mudanças no estilo de vida, abandono ao tabagismo e sedentarismo, bem como o controle glicêmico e lipídico, além do IMC. Essas medidas são fundamentais e potencializam, a longo prazo, os resultados do laser, medicamentos e cirurgias.

3.7 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS PARA O TRATAMENTO COM A FOTOCOAGULAÇÃO A LASER

3.7.1 Diabetic Retinopathy Study (DRS)

O uso do laser como tratamento para EMD foi primeiramente avaliado no protocolo do *Diabetic Retinopathy Study* (DRS) em 1981, que envolveu 1742 pacientes com RDP em pelo menos um olho ou RDNP severa em ambos os olhos, com AVL de pelo menos 20/100 em cada olho. Cada paciente teve um dos olhos randomizado para o tratamento com laser de argônio ou arco-xenônio e o outro para o grupo de tratamento postergado de maneira indefinida. A medida do resultado primário foi perda visual severa, definida como acuidade visual inferior a 5/200 em dois retornos consecutivos, com 4 meses de intervalo. Os resultados após 2 anos de follow-up concluíram que o tratamento com laser de argônio ou arco-xenônio foi mais efetivo que o não – tratamento ou o tratamento postergado. Durante o *follow-up* de mais de 5 anos foi demonstrada redução superior a 50% nas taxas de perda visual severa nos olhos tratados com panfotocoagulação em comparação com as taxas de olhos não tratados. Como os efeitos prejudiciais tais como diminuição de uma ou duas linhas de acuidade visual e perda de campo visual periférico foram maiores no grupo tratado com o laser arco-xenônio, concluiu-se que o laser de argônio deve ser a técnica de primeira linha no tratamento de olhos com RDP ou RDNP severa (PHOTOCOAGULATION..., 1981).

Além disso, o DRS identificou 4 fatores relacionados a RDP de alto risco, e, conseqüentemente, ao aumento do risco de perda visual em 2 anos:

- 1 - presença de neovasos (em qualquer localização)
- 2 - neovasos de disco ou localizados a um diâmetro de disco do nervo óptico
- 3 - neovascularização moderada a severa:
 - neovasos dentro de um diâmetro de disco da cabeça do nervo óptico que são maiores que 1/4 ou 1/3 da área do disco;
 - neovasos em qualquer localização com tamanho de pelo menos ½ diâmetro de disco;
- 4 - hemorragia vítrea ou prerretiniana

O DRS foi o primeiro estudo a recomendar a combinação de laser focal macular com panfotocoagulação, porém essa primeira sessão combinada deve ser feita apenas no quadrante nasal, deixando o quadrante temporal para as sessões futuras (PHOTOCOAGULATION..., 1981; INDICATIONS..., 1987).

3.7.2 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)

O ETDRS trata-se de um estudo longitudinal envolvendo 3711 pacientes, que foram alocados em dois grupos: grupo 1) pacientes sem edema macular, com AVL 20/200 ou melhor, e RDNP leve, moderada ou severa, ou RDP precoce. Grupo 2) pacientes como EMD, no qual os investigadores randomizaram um olho para tratamento precoce com fotocoagulação (focal ou grid) e o outro olho para fotocoagulação de forma tardia; as visitas de *follow-up* foram programadas com intervalos de 4 meses (FOCAL..., 1995). Além disso, os pacientes foram aleatoriamente escolhidos para receber 650mg/dia de aspirina ou placebo, a fim de avaliar se esse medicamento era efetivo para prevenir a progressão da retinopatia. Os pacientes com EMD foram subdivididos em 3 grupos: 1) pacientes com EMD (não clinicamente significativo), 2) pacientes com EMCS com espessamento retiniano sem envolvimento do centro da fóvea, 3) pacientes com EMCS com espessamento retiniano envolvendo o centro (PHOTOCOAGULATION..., 1985). 713 indivíduos foram randomizados para fotocoagulação a laser de forma imediata e outros 1409 foram submetidos ao mesmo tratamento porém de forma tardia. Os investigadores avaliaram a perda visual aos 12, 24 e 36 meses de *follow up*.

A perda visual foi definida como uma perda entre a visita de *baseline* e de *follow up* de 15 letras ou mais na Tabela do ETDRS. Nos resultados aos 36 meses de seguimento, foi

relatada uma perda visual em 65% dos olhos não tratados, em 33% dos olhos em que o tratamento foi adiado e em apenas 13 % dos olhos tratados com laser de forma imediata. O estudo concluiu que o tratamento imediato com laser é eficaz em olhos com EMD, diminuindo o espessamento retiniano e reduzindo em 50% o risco de perda visual moderada para todos os olhos com edema macular e RDNP leve a moderada, além de aumentar a chance de ganho visual moderado (metade do ângulo visual inicial) (FOCAL..., 1995; PHOTOCOAGULATION..., 1985; EARLY..., 1991). A partir destes resultados, a fotocoagulação a laser para o EMD tornou-se na época o tratamento padrão-ouro, e desde então todos os novos tratamentos tem sido comparados a ele. Até hoje, o laser focal é o único tratamento a longo prazo comprovado para o EMD. Um importante resultado do ETDRS foi que o efeito da fotocoagulação a laser no EMD aumenta ao longo do tempo, por conseguinte, em olhos com EMCS, a AVL aumenta cerca de 1% no primeiro ano, 6% aos 24 meses e 10% aos 36 meses de seguimento.

3.8 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS PARA O TRATAMENTO CONJUGADO DO ANTI-ANGIOGÊNICO COM A FOTOCOAGULAÇÃO A LASER

3.8.1 Ranibizumab Monotherapy or Combined with laser versus laser monotherapy for Diabetic Macular Edema (the RESTORE study)

Trata-se de um estudo de fase III multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado de 12 meses de duração, cujo objetivo foi demonstrar a superioridade do ranibizumabe 0,5 mg em monoterapia ou combinado com fotocoagulação a laser frente ao laser em monoterapia. Um total de 345 pacientes com deficiência visual por EMD foram alocados em 3 grupos: 1) injeção intravítrea de 0,5 mg de ranibizumabe como monoterapia e placebo de fotocoagulação a laser (n=116), 2) ranibizumabe 0,5 mg e fotocoagulação a laser combinados (n=118), 3) injeção simulada e fotocoagulação a laser (n=111). Acerca do ganho de AVL, 8,2% dos olhos do grupo 3 obtiveram > 15 letras, 22,6% no grupo 1 e 22,9% no grupo 2. A diminuição da espessura macular central (EMC) foi mais importante em olhos do grupo 2 com uma média de redução de 116,5 micra (μ), seguido pelo grupo 1 com uma redução média de 103 micra e o grupo 3 com redução de 60 micra. O RESTORE formou ainda dois subgrupos, de acordo com o tipo de EMD: focal ou difuso. O primeiro subgrupo foi de pacientes com edema macular focal que incluiu 183 pacientes. Neste subgrupo a média de ganho de letras na AVL em 12 meses foi de zero no grupo submetido ao laser (52 pacientes), frente a um aumento de 6 letras

nos outros 2 grupos (63 submetidos apenas à injeção de ranibizumabe, e 68 submetidos ao ranibizumabe e laser combinados). O segundo subgrupo, com EMD difuso, incluiu 143 pacientes. Neste subgrupo 52 foram submetidos ao tratamento apenas com laser, 45 submetidos à injeção intravítrea de ranibizumabe em monoterapia e 46 submetidos ao ranibizumabe associado ao laser. Assim como no primeiro subgrupo com edema focal, a média de ganho na AVL em 12 meses foi de zero letras para pacientes submetidos apenas ao laser, um aumento de 6,5 letras em pacientes tratados com ranibizumabe em monoterapia e um ganho de 6 letras no grupo submetido à injeção de ranibizumabe combinado com laser (MITCHELL et. al., 2011).

3.8.2 Ranibizumabe for Edema of the Macula in Diabetes (the READ2 Study)

Foi um estudo randomizado multicêntrico, controlado, com 24 meses de duração, envolvendo pacientes com diabetes tipo 1 ou tipo 2, que foram divididos em 3 grupos: 1) tratados apenas com injeção intravítrea de ranibizumabe 0,5 mg na *baseline* e nos meses 1, 3 e 5 após a *baseline*, 2) submetidos ao tratamento combinado com ranibizumabe e laser (focal/grid), na *baseline* e aos 3 meses, e 3) tratados apenas com laser (focal/grid), na *baseline* e aos 3 meses. A partir do mês 5, todos os indivíduos receberam ranibizumabe a cada 2 meses e/ou tratamento com laser de manutenção a cada 3 meses.

Foram avaliados 126 olhos virgens de tratamento. O ganho de AVL superior a 15 letras aos 6 meses foi de 7,2 letras no grupo 1, -0,4 letras no grupo 2 e +3,8 letras no grupo 3, mas aos 24 meses o ganho médio de AVL foi de +7,7 letras no grupo 1, +5,1 letras no grupo 2 e + 6,8 letras no grupo 3. Este estudo demonstrou que, no 6º mês de tratamento, o ganho médio na melhor acuidade visual corrigida (MAVC) foi significativamente maior no grupo tratado com o ranibizumabe como monoterapia, quando comparado ao grupo tratado com fotocoagulação a laser. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratados com monoterapia de ranizumabe e com terapia combinada de fotocoagulação e ranibizumabe. Os resultados de 2 anos de tratamento demonstraram que esses resultados se mantiveram com um regime de re-tratamento quando necessário (*pro re nata*), com reavaliações a cada 2 meses (NGUYEN, et. al., 2009, 2010). Os pacientes que receberam tratamento combinado de ranibizumabe + laser necessitaram de menos injeções que aqueles tratados com laser apenas (NGUYEN, et. al., 2009, 2010).

3.8.3 Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study)

O estudo de fase II RESOLVE foi um estudo multicêntrico (MASSIN et. al., 2010), randomizado, duplo-cego, com 12 meses de duração, cujo objetivo foi avaliar a superioridade (mês 6) e confirmar a segurança e eficácia (mês 12) do ranibizumabe frente ao tratamento simulado. Foram avaliados um total de 151 pacientes com acometimento macular central causando deficiência visual. Os pacientes foram randomizados para 3 braços de tratamento: 2 grupos tratados com ranibizumabe em doses diferentes (0,3 mg, n=51, 0,5 mg, n=51) ou placebo (n=49) com, inicialmente, 3 injeções intravítreas mensais. A partir desse ponto, os pacientes poderiam receber fotocoagulação se necessária, de acordo com os critérios pré-definidos.

A alteração média na melhor acuidade visual corrigida (MAVC) desde o basal até os meses 1 e 12 foi estatisticamente superior com o ranibizumabe (7,8 letras, $p < 0,0001$) em comparação com o tratamento de simulação (-0,1 letras). Aproximadamente 90% dos pacientes que utilizaram ranibizumabe não perderam AVL versus 55% do grupo placebo ($p < 0,0001$), 61% dos pacientes do grupo ranibizumabe ganharam ≥ 10 letras versus 18% do grupo placebo ($p < 0,0001$) e 32% dos pacientes com uso de ranibizumabe ganharam ≥ 15 letras versus 10% do grupo placebo ($p < 0,0001$) em 12 meses. Dos pacientes tratados com ranibizumabe, 45,1% obtiveram ganho de MAVC > 73 letras no olho em estudo (20/40 Snellen) frente a 20,4% dos pacientes do grupo de simulação. No 12º mês, o tratamento com ranibizumabe levou a resultados de MAVC similares nos pacientes com EMD tanto focal quanto difuso (9,2 e 6,4 letras, respectivamente) (MASSIN et. al., 2010).

3.8.4 Study of ranibizumabe injection in subjects with CSDME with Center involvement secondary to diabetes mellitus (RISE and RIDE)

Os estudos RISE e RIDE foram estudos de fase III multicêntricos, paralelos, duplo-mascarados conduzidos nos EUA e América do Sul. Os pacientes foram tratados mensalmente com injeções intravítreas de ranibizumabe (0,5 ou 0,3 mg) ou injeções simuladas (grupo placebo), com laser focal/grid disponível quando necessário. O estudo concluiu que o ranibizumabe é capaz de promover melhora visual rápida e sustentada reduzindo o risco de perda visual futura, além de melhorar o edema macular em pacientes com EMD, com baixos índices de efeitos colaterais oculares e/ou sistêmicos (BOYER et. al., 2015).

3.8.5 Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net Study)

Também conhecido como Protocolo I, constitui um longo estudo com 3 anos de *follow up*, incluindo os seguintes grupos: 1) pacientes submetidos apenas ao tratamento com laser e injeção simulada, 2) tratados com injeção de ranibizumabe 0,5mg e fotocoagulação a laser focal de forma “imediate” (3 a 10 dias após a primeira injeção), 3) tratados com injeção de ranibizumabe 0,5mg e fotocoagulação a laser focal de forma “tardia” (tempo igual ou > a 24 semanas após a primeira injeção), 4) grupo tratado com injeções intravítreas de triancinolona (4mg) combinadas com a terapia a laser imediata. Os dois grupos tratados com ranibizumabe foram acompanhados por 5 anos (ELMAN et. al., 2008; AIELLO et. al., 2010; BECK et. al., 2009).

O estudo demonstrou que, ao final de 1 ano, os pacientes tratados com ranibizumabe intra-vítreo combinado com laser, imediato ou tardio, demonstraram um resultado superior na MAVC quando comparados ao grupo que recebeu fotocoagulação apenas. Quanto ao grupo que recebeu triancinolona e laser, não demonstrou uma melhora significativa na MAVC quando comparado ao grupo que recebeu laser apenas.

O número médio de injeções no primeiro ano foi de 8 para o grupo que recebeu laser imediato, e de 9, para o grupo que recebeu laser tardio. Para os que completaram o período de seguimento de 2 anos, o número médio de tratamentos adicionais foi de 2, para o grupo que recebeu laser imediato, e de 3, para o grupo que recebeu laser tardio. Também foi observado que os grupos tratados com ranibizumabe tiveram uma redução na progressão global da retinopatia.

Assim, fica claro que, enquanto o tratamento com fotocoagulação a laser reduz o risco de perda visual, trabalhando em longo prazo, a melhora da acuidade visual é algo mais difícil de ser alcançado com o laser isoladamente. O tratamento atual utilizando anti-VEGF intra-vítreo com fotocoagulação focal, imediata ou tardia, é, sem dúvida alguma, mais efetivo em preservar e restaurar a visão daqueles casos em que o edema envolve o centro macular e a visão está reduzida para níveis menores que 20/30 anos (ELMAN et. al., 2008; AIELLO et. al., 2010; BECK et. al., 2009).

Os resultados finais deste estudo evidenciam que o ganho visual médio obtido em um ano foi mantido em 5 anos, de forma concomitante a uma progressiva diminuição do número de injeções, independente do regime de terapia a laser. Realizar o laser imediatamente após as injeções de ranibizumabe não se mostrou melhor do que o laser tardio (após 24 semanas); o laser tardio está associado a uma melhor AVL em 5 anos, quando comparado ao laser

imediatamente, principalmente nos olhos com pior AVL na *baseline*, e um terço dos olhos tratados em algum momento com laser (imediatamente ou tardio) tinham espessamento e/ou fluido subretiniano residual no TCO em 5 anos, mesmo com AVL melhor ou igual a 20/32 em alguns casos (AIELLO et. al., 2010).

No aspecto de segurança, os resultados deste último relato do DRCR.net não mostraram risco aumentado pelo uso do medicamento após 5 anos. Pacientes com EMD muitas vezes têm acometimento binocular, o que pode levar a uma exposição dobrada ao anti-VEGF, caso esse seja injetado bilateralmente. Ainda assim, os efeitos sistêmicos não aumentaram com o uso em 5 anos do ranibizumabe, sendo mantido o perfil de segurança já estabelecido nos casos de degeneração macular relacionada à idade (DMRI).

Devido à necessidade do estabelecimento de diretrizes para o tratamento do EMD e também da RD, foi elaborado um consenso pela Sociedade Panamericana de Oftalmologia a fim de determinar as recomendações de boas práticas para o diagnóstico e tratamento do EMD e RD na América Latina. Para o EMD, a associação propõe um algoritmo de tratamento que leva em consideração as três opções de tratamento atualmente disponíveis: esteróides intravítreos, fotocoagulação a laser e injeções intravítreas de anti-VEGF (SCHLOTTMANN et. al., 2014).

Baseado nas evidências científicas disponíveis atualmente, o consenso estabelece o ranibizumabe como padrão – ouro para o tratamento do EMD. Mas é importante observar que todas as terapias têm seu papel no manejo da doença, a depender do estágio em que ela se encontra, suas características e condições de base (ver algoritmo 1). O Quadro 4 sumariza os principais estudos randomizados e controlados que avaliaram a eficácia do ranibizumabe no tratamento do EMD, com seus respectivos resultados.

Quadro 4 - Estudos randomizados e controlados que avaliaram a eficácia do ranibizumabe no EMD

Estudo	N	Grupos de estudo e resultados visuais	Desfecho
READ-2 (fase 2)	126	Varição média na MAVC Ranibizumabe 0,5mg: +7,2 letras (p=0,01 vs. somente laser) Laser focal/grid: -0,4 letras Ranibizumabe 0,5mg+laser focal/grid: +3,8 letras	6 meses
	101	Ganho médio na MAVC Ranibizumabe 0,5mg: +7,7 letras (p=0,01 vs. somente laser) Laser focal/grid: +5,1 letras Ranibizumabe 0,5mg+laser focal/grid: +6,8 letras	24 meses
RESOLVE (fase 2)	151	Varição média na MAVC desde o início Ranibizumabe 0,3 e 0,5mg: +10,3 letras (p=0,0001) Tratamento simulado (laser): -1,4 letras	12 meses
RESTORE (fase 3)	345	Varição média na MAVC Ranibizumabe 0,5mg: +6,8 letras (p=0,0001 vs. apenas laser) Laser focal/grid: +0,9 letras Ranibizumabe 0,5mg + laser focal/grid: +6,4 letras (p=0,0004 vs. somente laser)	12 meses
DRCR.net (fase 3)	854	Varição média na AVL Ranibizumabe 0,5mg + laser imediato: +9 letras (p=0,001 vs. tratamento simulado) Ranibizumabe 0,5mg + laser tardio: +9 letras (p=0,001 vs. tratamento simulado) Triancinolona 4mg + laser imediato: +4 letras Tratamento simulado + laser imediato: +3 letras	12 meses
DRCR.net	361	Varição média na AVL Ranibizumabe 0,5mg + laser imediato: +6,8 letras (p=0,02) Ranibizumabe 0,5mg + laser tardio: +9,7 letras (p=0,001 vs. tratamento simulado)	3 anos
RISE	377	Ganho \geq 15 letras Ranibizumabe 0,3mg: 44,8% (p=0,001 vs. placebo) Ranibizumabe 0,5mg: 39,2% (p=0,001 vs. placebo) Intervenção simulada (placebo): 18,1%	3 anos
RIDE	377	Ganho \geq 15 letras Ranibizumabe 0,3mg: 33,6% (p=0,0001 vs. tratamento simulado) Ranibizumabe 0,5mg: 45,7% (p=0,0001 vs. tratamento simulado) Intervenção simulada: 12,3%	3 anos

Fonte: Schlottmann, et. al, 2014.

3.9 MONITORAMENTO

Durante o período de tratamento, as avaliações deverão ser mensais, com exame oftalmológico completo e aferição da espessura retiniana central através do TCO.

Após o período de tratamento, as avaliações seguirão o esquema “tratar e estender”, em que o paciente é inicialmente re-examinado em 15 dias e esse intervalo vai subsequentemente sendo aumentado em incrementos de duas semanas enquanto permaneçam estáveis a acuidade visual e a espessura central da retina. Durante o período de observação, a cada reavaliação deverá ser realizado exame oftalmológico completo e aferição da espessura retiniana central através do TCO.

3.9.1 Critérios de interrupção do tratamento com ranibizumabe

O tratamento com ranibizumabe deverá ser interrompido quando:

- Houver suspeita de reação de hipersensibilidade ao ranibizumabe (em qualquer momento do tratamento);
- Houver diminuição da acuidade visual ou aumento da espessura retiniana central em relação aos valores iniciais;
- Após a 3ª injeção, a melhora da acuidade visual for inferior a uma linha de Snellen ou o decréscimo da espessura retiniana central for inferior a 50µm, quando comparados aos dados iniciais.

3.9.2 Critérios de re-tratamento

O tratamento deve ser retomado com injeções mensais quando o monitoramento indicar perda da acuidade visual de pelo menos uma linha de Snellen ou aumento da espessura macular de no mínimo 100 µm, e deve ser continuado até que a acuidade esteja estável por três avaliações consecutivas.

3.10 BULA DO LUCENTIS

Nome genérico: ranibizumabe.

Apresentação: solução para injeção a 10 mg/ml. Embalagem com um frasco ampola contendo 2,3 mg de ranibizumabe em 0,23 ml de solução, uma agulha com filtro para retirada

do conteúdo do frasco, uma agulha para injeção intravítrea e uma seringa para retirada do conteúdo do frasco e para injeção intravítrea (LUCENTIS, 2015).

Classe terapêutica: agente anti-neovascularizante.

Via de Administração: intra-vítrea

3.10.1 Contexto

Lucentis® é um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado especificamente concebido para utilização intravítrea que se liga e inibe múltiplas isoformas do fator de crescimento endotelial vascular biologicamente ativo (VEGF-A).

Esquema posológico: o ranibizumabe deve ser administrado em injeção intravítrea contendo 0,05 ml do medicamento. O tratamento deve ser realizado com injeções mensais até que a acuidade visual esteja estável por três avaliações mensais consecutivas realizadas durante o tratamento com o medicamento.

3.10.2 Cuidados de administração

Deve ser aplicado em ambiente cirúrgico, sob visão de microscópio, com o adequado monitoramento do paciente. Sua administração deve ser realizada somente pelo oftalmologista especialista em retina (retinólogo). Antes da administração, ranibizumabe deve ser inspecionado visualmente para que seja verificada a presença de material particulado e de descoloração (LUCENTIS, 2015).

O procedimento de injeção deve ser conduzido sob condições assépticas, que inclui o uso de desinfecção cirúrgica das mãos, luvas estéreis, um campo cirúrgico estéril e um blefarostato (espéculo de pálpebra) estéril e a disponibilidade de paracentese estéril (se necessário). O histórico médico do paciente para reações de hipersensibilidade deve ser cuidadosamente avaliado antes de realizar o procedimento intravítreo. A pele periocular, pálpebra e superfície ocular devem ser desinfetadas. Deve ser administrada adequada anestesia e um microbicida tópico de amplo espectro antes da injeção (LUCENTIS, 2015).

3.10.3 Esquema de injeção

- Instilação de colírio anestésico.
- Instilação de colírio de iodo povidona 5% cinco minutos antes do procedimento.

- Higienização da pele de toda a região periorbital, desde a inserção do couro cabeludo até o lábio superior ipsilateral.
- Colocação de campo estéril.
- Colocação de blefarostato.
- Nova instilação de colírio anestésico.
- Marcação do local de aplicação na região temporal inferior com distância de 4 mm do limbo em pacientes fácicos e de 3,5 mm em afácicos/pseudofácicos.
- Deslocamento da conjuntiva com pinça ou cotonete.
- Aplicação do medicamento no local e na dose indicados. A agulha de injeção deve ser completamente inserida dentro da cavidade vítrea, evitando-se o meridiano horizontal e apontando-se para o centro do globo. O local de injeção na esclera deve ser alternado para injeções subsequentes.
- Retirada da agulha e compressão do local para evitar refluxo.
- Instilação de colírio de antibiótico.
- Retirada de blefarostato e campo estéril.
- Após 15 minutos da injeção, a capacidade de contar dedos deve ser testada para o olho tratado.
- Após 50 a 70 minutos, deve ser aferida a pressão intra-ocular.
- Após 7 dias, deve ser pesquisada a ocorrência de complicações locais ou sistêmicas, com aferição da MAVC.

Indicações: Tratamento da degeneração macular neovascular (exsudativa ou úmida) relacionada à idade (DMRI). Tratamento de deficiência visual devido ao EMD. Tratamento da deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão venosa da retina (OVR).

3.10.4 Reações adversas

São comuns nasofaringite, cefaléia, inflamação intraocular, descolamento do vítreo, hemorragia retiniana, distúrbio visual, dor nos olhos, moscas volantes, hemorragia conjuntival, irritação conjuntival, hiperemia e prurido ocular, aumento da pressão intra-ocular e artralgia (LUCENTIS, 2015).

3.10.5 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes; pacientes com inflamação intra-ocular ativa ou infecções oculares ou perioculares ativas ou suspeitas (LUCENTIS, 2015).

3.10.6 Advertência/Precauções

O tratamento com ranibizumabe deve ser realizado somente por injeção intra-vítrea. Injeções intra-vítreas, incluindo aquelas com ranibizumabe, têm sido associadas com endoftalmite, inflamação intra-ocular, descolamento de retina regmatogênico, ruptura de retina e catarata traumática iatrogênica. Técnicas de injeção asséptica apropriadas devem sempre ser utilizadas. Além disso, pacientes devem ser monitorados durante a semana seguinte à injeção para permitir tratamento precoce caso ocorra uma infecção. Os pacientes devem ser orientados a relatar quaisquer sintomas sugestivos de endoftalmite ou qualquer dos eventos mencionados acima sem atraso. Aumentos transitórios na pressão intraocular (PIO) têm sido observados nos primeiros 60 minutos após a injeção de ranibizumabe. Aumentos sustentados da PIO também têm sido relatados. Tanto a PIO quanto a perfusão da cabeça do nervo óptico devem ser apropriadamente monitoradas e controladas. Existe um risco potencial de eventos tromboembólicos arteriais após uso intravítreo de inibidores de VEGF (fator de crescimento endotelial vascular). Em estudos de fase III da forma úmida da DMRI, as frequências totais de eventos tromboembólicos arteriais foram similares entre ranibizumabe e o controle. Uma taxa de acidentes vascular cerebral numericamente maior foi observada em pacientes tratados com ranibizumabe 0,5 mg comparado com ranibizumabe 0,3 mg ou controle, entretanto, as diferenças não foram estatisticamente significantes. A diferença nas taxas de acidente vascular cerebral pode ser maior em pacientes com fator de risco de acidente vascular cerebral conhecido, incluindo histórico de acidente vascular cerebral anterior ou ataque isquêmico transitório. Portanto, tais pacientes devem ser cuidadosamente avaliados por seus médicos a fim de que se decida se o tratamento com ranibizumabe é adequado e se os benefícios sobrepõem o potencial risco (LUCENTIS, 2015).

Assim como todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial de imunogenicidade com ranibizumabe (LUCENTIS, 2015).

A segurança e a eficácia da terapia com ranibizumabe administrada a ambos os olhos concomitantemente não foram estudadas ((LUCENTIS, 2015).

Ranibizumabe não foi estudado em pacientes com infecções sistêmicas ativas ou em pacientes com condições oculares simultâneas com descolamento de retina ou buraco macular (LUCENTIS, 2015). Em pacientes que apresentam sinais clínicos de perda irreversível da visão por oclusão do tipo isquêmico, o tratamento não é recomendado (LUCENTIS, 2015).

De acordo com Lucentis (2015), Mulheres em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento. Não existem dados clínicos disponíveis de exposição de grávidas ao ranibizumabe e, como esse medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, não deve ser utilizado por gestantes sem orientação médica. Não é conhecido se ranibizumabe é excretado no leite humano. Assim, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com ranibizumabe. Não há dados de fertilidade disponíveis (LUCENTIS, 2015).

O procedimento de tratamento com ranibizumabe pode induzir vários distúrbios visuais temporários que podem afetar a habilidade de dirigir veículos (LUCENTIS, 2015).

3.10.7 Superdosagem

As reações adversas mais frequentes são a dor no olho e hipertensão ocular. Esta última, devendo ser monitorada e tratada quando necessário (LUCENTIS, 2015).

3.10.8 Interações medicamentosas

Não foram realizados estudos de interação formal (LUCENTIS, 2015).

3.10.9 Casos especiais

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática ou renal ou para idosos. Não é recomendado para uso em crianças ou adolescentes pela ausência de dados de segurança e eficácia nessas subpopulações (LUCENTIS, 2015).

A dose recomendada de Lucentis® é de 0,5mg administrada com injeção intravítrea única. Isso corresponde a um volume injetado de 0,05ml. O intervalo entre as duas doses não deve ser menor que um mês.

Pacientes devem ser monitorizados mensalmente quanto à sua acuidade visual.

3.10.10 Tratamento de deficiência visual devido ao EMD

O tratamento é realizado mensalmente e contínuo até que a acuidade visual máxima seja atingida, confirmada pela acuidade visual estável por três avaliações mensais consecutivas realizadas durante o tratamento com Lucentis®. O tratamento é retomado com injeções mensais quando o monitoramento indicar uma perda da acuidade visual devido ao EMD, e continua até que a acuidade visual estável seja atingida novamente por três avaliações mensais consecutivas.

3.10.11 Lucentis® e Fotocoagulação a laser no EMD

Lucentis® tem sido utilizado concomitantemente com fotocoagulação a laser em estudos clínicos. Quando administrado no mesmo dia, Lucentis® deve ser administrado pelo menos 30 minutos após a fotocoagulação a laser. Lucentis® pode ser administrado em pacientes que receberam a fotocoagulação a laser anteriormente.

3.10.12 Perfil de segurança ocular e sistêmico do Lucentis®

Resumo do perfil de segurança na população com EMD:

A segurança do Lucentis® foi avaliada em um estudo placebo-controlado de um ano (RESOLVE) e um estudo laser controlado de um ano (RESTORE), conduzidos, respectivamente, com 151 e 345 pacientes com deficiência visual devido ao EMD tratados com ranibizumabe. Os eventos adversos oculares e não-oculares nos estudos RESOLVE e RESTORE foram relatados com frequência e gravidade semelhantes aos observados nos estudos com a forma úmida da DMRI.

3.10.13 Prevenção e gestão dos principais riscos relacionados com a injeção de Lucentis®

3.10.13.1 Endoftalmite

Características:

- Endoftalmite é uma condição ocular grave que consiste na inflamação da cavidade vítrea e pode potencialmente levar à cegueira (KERNT; KAMPIK, 2010).

- Endoftalmite é muitas vezes causada por uma infecção intraocular.
- patógenos frequentemente relacionados a essa infecção incluem bactérias da pele, tais com o estafilococos coagulase-negativo, *Staphylococcus aureus* e estreptococos (KERNT; KAMPIK, 2010).
- *Streptococcus viridans* (um organismo comensal da garganta) foi isolado 3 vezes mais frequente em casos de endoftalmite ocorrendo após injeção intravítrea do que após a cirurgia intraocular (CHEN et. al., 2011).
- Eventos como trauma penetrante, procedimentos cirúrgicos e injeções intravítreas que prejudiquem a integridade do globo ocular, podem potencialmente levar à endoftalmite (KERNT; KAMPIK, 2010).
- Endoftalmite após a injeção de Lucentis® é incomum e a incidência é relatada em estudos clínicos do Lucentis® varia de 1/1000 a < 1/100) pacientes em todas as indicações (NOVARTIS EUROPHARM LTD, 2011).

Prevenção e gestão:

- Lucentis® deve estar preparado para injeção intravítrea e administrado de acordo com as etapas descritas no Resumo das Características do Produto.
- é essencial realizar o procedimento de injeção sob condições assépticas para prevenir contaminação do olho.
- a utilização de desinfecção cirúrgica das mãos, luvas esterilizadas, uma bata estéril e um espéculo de pálpebra estéril (ou equivalente) é recomendado (NOVARTIS EUROPHARM LTD, 2011).
- Os médicos devem informar os pacientes para entrar em contato com a clínica imediatamente se desenvolverem sinais tais como: dor ocular ou aumento no desconforto, piora de vermelhidão ocular, visão turva ou diminuída, um aumento no número de pequenas partículas na sua visão, ou aumento de sensibilidade à luz (NOVARTIS EUROPHARM LTD, 2011).
- Gestão adequada e tratamento da endoftalmite devem ser seguidos de acordo com a prática clínica local (KERNT; KAMPIK, 2010).

3.10.13.2 Catarata traumática

Características:

- Catarata traumática pode ser causada por trauma fechado para lente intraocular, após o trauma ocular penetrante ou não penetrante.
- É uma causa comum de perda de visão e pode requerer intervenção cirúrgica (THYLEFORS, 1992).

Prevenção e gestão:

- Para reduzir o risco de catarata traumática, é essencial que o Lucentis® seja preparado para a injeção intravítrea e administrado de acordo com as etapas descritas no Resumo das Características do Produto.
 - cuidados devem ser tomados pra garantir a injeção ser inserida 3,5-4,0 mm posterior ao limbo na cavidade vítrea, evitando contato com a lente.
- Os médicos devem informar os pacientes para entrar em contato com a clínica imediatamente se eles desenvolverem sintomas tais como visão turva repentina ou visão reduzida (NOVARTIS EUROPHARM LTD, 2011).
- Gestão adequada e tratamento da catarata traumática devem ser seguidos de acordo com a prática clínica local.

3.10.13.3 Aumentos transitórios na pressão intraocular

Características:

- Aumentos na pressão intraocular (PIO) dentro de 60 minutos após a injeção de Lucentis® são muito comuns e a incidência relatada é 1/10 de pacientes em estudos clínicos de Lucentis® em todas as indicações (NOVARTIS EUROPHARM LTD, 2011).
- Aumentos na PIO são causados por injeção de fluido no olho e são mais prováveis se volumes elevados são administrados.
- Aumentos pós-injeção na PIO são muitas vezes assintomáticos e geralmente desaparecem rapidamente (transitórios).

Prevenção e gestão

- Lucentis ® deve ser administrado como uma única injeção intravítrea com um volume de 0,05 ml.
 - o volume de injeção deve ser verificado com precisão para minimizar o risco de aumentos na PIO.
 - se uma overdose ocorrer, a PIO deve ser monitorada e tratada, se tal considerado necessário pelo médico (NOVARTIS EUROPHARM LTD, 2011).
- PIO e perfusão da cabeça no nervo óptico devem ser monitoradas e gerenciadas de forma adequada.
 - o tratamento de aumentos na PIO deve seguir a prática clínica local.
- Paracentese só deve ser realizada nos casos em que o grau de aumento na PIO representar uma grave ameaça para a visão (AIELLO et. al., 2004).

4 MODELO ESTATÍSTICO

4.1 REGRESSÃO LOGÍSTICA BINÁRIA

Consiste numa técnica elaborada na década de 60 com a finalidade de investigar a relação entre determinadas variáveis explicativas (independentes), métricas ou não, e uma variável dependente categórica binária. Em outras palavras, o modelo de regressão logística destina-se a averiguar o efeito das variáveis pelas quais os indivíduos estão expostos sobre a probabilidade da ocorrência de um determinado evento de interesse (FÁVERO, 2009).

Vale salientar que a principal vantagem da regressão logística frente a outras técnicas (como por exemplo a análise discriminante) consiste na sua ampla aplicabilidade, que é favorecida pela flexibilidade de seus pressupostos.

Ao contrário do que ocorre no modelo normal linear e na análise discriminante, o modelo de regressão logística não requer a premissa de normalidade para os resíduos. Uma outra vantagem desse modelo reside em sua capacidade de apresentar não apenas uma possível previsão da ocorrência de determinados eventos de interesse, mas também a probabilidade desse evento acontecer, ao contrário da análise discriminante que oferece apenas o valor de um *score* em vez de uma probabilidade. Ademais, a regressão logística também não exige o pressuposto de homogeneidade de variância e a redução na quantidade de pressupostos torna favorável a escolha desta técnica em diversas situações práticas (FÁVERO, 2009). Seguem abaixo os pressupostos necessários para a regressão logística binária:

- Relação linear entre o vetor das variáveis explicativas e o vetor da variável dependente;
- Valor esperado dos resíduos é igual a zero;
- Ausência de autocorrelação;
- Ausência de correlação entre os resíduos e as variáveis explicativas;
- Ausência de multicolinearidade.

4.2 FUNÇÃO LOGÍSTICA

A função logística é dada pela equação apresentada abaixo:

$$f(Z) = \frac{1}{1+e^{-(Z)}} \quad (1)$$

Sendo:

$$Z = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_K X_K \quad (2)$$

em que p representa a probabilidade de ocorrência de determinado evento de interesse, X_1, X_2, \dots, X_k representam as variáveis explicativas (isto é, independentes), e $(\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_k)$ são os parâmetros do modelo a ser estimado. O termo $\ln(p/1-p)$ é chamado de *logit* e o termo $(p/1-p)$ representa a chance (*odds*) de ocorrência do evento de interesse.

Isto posto, é possível definir que a probabilidade de ocorrer determinado evento de interesse é dada por $p = (\text{odds}/1+\text{odds})$. Portanto, se substituirmos (2) em (1), temos que:

$$f(Z) = \frac{1}{1+e^{-(\beta_0+\sum\beta_j X_j)}} \quad j=1, \dots, k. \quad (3)$$

De maneira simplificada, a função Z pode ser interpretada como a probabilidade da variável dependente Y ser igual a 1, dado o comportamento das variáveis explicativas X_1, X_2, \dots, X_k . Isto é, matematicamente, pode ser representada a seguir:

$$P(Y = 1) = f(Y = 1|X_1, X_2, \dots, X_k) = \frac{1}{1+e^{-(\beta_0+\sum\beta_j X_j)}} \quad (4)$$

Se isolarmos p na expressão (2), chegaremos à expressão (4). Como os parâmetros (β 's) são desconhecidos, é necessário estimá-los para a determinação da probabilidade de ocorrência do evento de interesse. A notação utilizada para as estimativas dos parâmetros é “^”, e neste caso específico, $\hat{\beta}$.

4.3 ESTIMATIVAS DOS PARÂMETROS

De acordo com Sharma (1996), o método de máxima verossimilhança constitui o mais utilizado para estimar os parâmetros do modelo de regressão logística. Para obter tais estimativas, considere cada observação como sendo uma variável aleatória de Bernoulli, ou seja, uma binomial com número total de ensaios igual a 1. Por conseguinte, para a i -ésima observação, temos:

$$P(Y = y_i) = p_i^{y_i} (1 - p_i)^{1-y_i} \quad (5)$$

Considerando que todas as n observações são independentes, a função de máxima verossimilhança é dada por:

$$L = \prod_{i=1}^n p_i^{y_i} (1 - p_i)^{1-y_i}$$

$$L = \prod_{i=1}^n \left(\frac{e^{\beta X}}{1 + e^{\beta X}} \right)^{y_i} \left(\frac{1}{1 + e^{\beta X}} \right)^{1-y_i} \quad (6)$$

e, portanto, o logaritmo da função de verossimilhança é dado por:

$$\ln L = l = \sum_{i=1}^n y_i \ln \left(\frac{e^{X\beta}}{1 + e^{X\beta}} \right) + \sum_{i=1}^n (1 - y_i) \ln \left(\frac{1}{1 + e^{X\beta}} \right) \quad (7)$$

onde $X\beta = \beta_0 + \sum \beta_j X_j$, $j = 1, \dots, k$.

Diante do exposto, a estimação dos parâmetros $\hat{\beta}$ é obtida pela maximização da expressão (7), através de técnicas iterativas de otimização, como o método de Newton-Raphson, que é usado para obter as estimativas dos parâmetros em alguns softwares.

Assim sendo, a finalidade de estimar tais parâmetros é encontrar uma função logística de tal forma que as ponderações das variáveis explicativas sejam capazes de prever o impacto de cada variável independente na probabilidade da ocorrência do evento de interesse.

Outro importante conceito associado aos modelos de regressão logística é o *Risk Odds Ratio*, representado por ROR, obtido através da razão de chances de dois grupos (ex: R0 e R1), sendo definido por:

$$ROR_{R_1, R_0} = \frac{\text{odds } R_1}{\text{odds } R_0}$$

Observando a equação (4) que expressa o cálculo da probabilidade da ocorrência do evento de interesse, temos que a razão de chances é dada pela seguinte expressão:

$$\text{odds } R_1 = \frac{P(R_1)}{1 - P(R_1)} = \frac{1}{\frac{e^{-(\beta_0 + \sum \beta_j X_{1j})}}{1 + e^{-(\beta_0 + \sum \beta_j X_{1j})}}} = e^{(\beta_0 + \sum \beta_j X_{1j})}$$

$$\text{odds } R_0 = \frac{P(R_0)}{1 - P(R_0)} = \frac{1}{\frac{e^{-(\beta_0 + \sum \beta_j X_{0j})}}{1 + e^{-(\beta_0 + \sum \beta_j X_{0j})}}} = e^{(\beta_0 + \sum \beta_j X_{0j})}$$

Dessa forma, o ROR será calculado de acordo com a expressão abaixo:

$$ROR_{R_1, R_0} = \frac{\text{odds } R_1}{\text{odds } R_0} = \frac{e^{(\beta_0 + \sum \beta_j X_{1j})}}{e^{(\beta_0 + \sum \beta_j X_{0j})}}$$

Logo:

$$ROR_{R_1, R_0} = e^{\sum_{i=1}^k \beta (X_{1j} - X_{0j})}$$

4.4 VERIFICAÇÃO DA QUALIDADE DO MODELO AJUSTADO

Ao ser obtido um modelo de regressão logística é essencial, antes de se obter conclusões, verificar se o modelo em análise se ajusta de forma adequada aos dados.

Em relação a regressão logística, Hair et. al. (2005), explica que a medida da qualidade do ajuste do modelo é dada pela diferença entre as log-verossimilhanças do modelo em investigação e o modelo saturado. Em outras palavras, a principal medida utilizada para a avaliação do ajuste do modelo de regressão logística é o teste de Deviance (D), que pode ser calculado através da diferença entre o logaritmo da função log-verossimilhança do modelo saturado (com n parâmetros) e o modelo sob investigação (com p parâmetros) (FÁVERO, 2009).

$$D = 2(LL\beta - LLo)$$

Onde $LL\beta$ é o logaritmo do valor da verossimilhança do modelo saturado e LLo é o logaritmo da verossimilhança do modelo em investigação.

Caso a estatística do teste seja menor que a qui-quadrado de referência, o modelo é adequado. A estatística D, sob a suposição de que o modelo ajustado está correto, tem distribuição assintótica qui-quadrado (χ^2) com $n-p$ graus de liberdade (DAVID, 1996).

Uma outra forma de avaliar o ajuste é o pseudo R^2 , definido por:

$$R_{logit}^2 = \frac{-2LLo - (-2LL\beta)}{-2LLo}$$

Um outro teste de adequação global consiste no Hosmer – Lemeshow *Godness-of-fit Test* que avalia se as classificações previstas para cada grupo são iguais às observadas, através da estratificação das observações em faixas (decis) e da aplicação de um teste Qui-quadrado (χ^2) para avaliar se há diferenças significativas entre as frequências observadas e as frequências esperadas em cada faixa.

Por conseguinte, a Tabela de contingência avalia a taxa de acerto do modelo a partir do número de classificações corretas observadas na amostra versus as classificações previstas

para cada classe pelo modelo. O número de acertos encontra-se na diagonal principal e os demais, que são erros de classificação, encontram-se na diagonal secundária, onde a condição ideal seria que estes últimos fossem iguais a zero (caso o modelo não cometesse erros).

Tabela 1 - tabela de contingência ou matriz de confusão

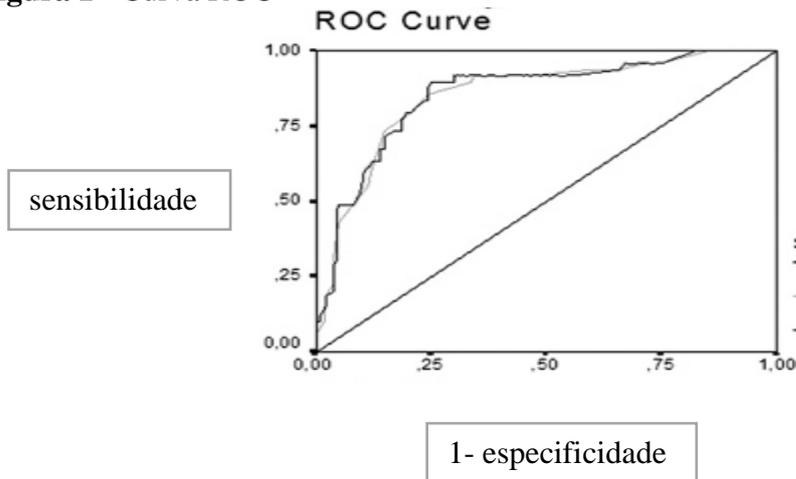
		Predito	
		0	1
Observado	0	Acerto (verdadeiro negativo)	Erro (falso positivo)
	1	Erro (falso negativo)	Acerto (verdadeiro positivo)

Dessa forma, é esperado que o modelo obtido tenha a maior taxa de acerto possível, isto é, que seja capaz de detectar se determinado desfecho está presente quando ele realmente está (verdadeiro positivo) e ausente quando realmente ele não está (verdadeiro negativo). Portanto, o modelo será melhor quanto maior a taxa de verdadeiros positivos e menor a de falsos negativos (predizer que o evento está ausente quando na verdade está presente).

4.5 CURVA ROC

Considerando que temos uma variável resposta binária é preciso escolher uma regra de classificação, uma vez que o valor de p está no intervalo $[0, 1]$. A partir daí poder-se-ia concluir que se o valor de p for elevado, a variável resposta Y seria igual a 1, e se for um valor baixo, Y seria igual a zero. No entanto, faz-se necessário mensurar um ponto de corte para classificar a variável resposta como apresentando ou não o evento de interesse (1 ou 0, respectivamente).

Para este fim, uma metodologia bastante utilizada para a determinação desse ponto de corte é a *Receiver Operating Characteristic curve* (Curva ROC). Esta curva representa graficamente a sensibilidade, isto é, $P(\hat{Y}=1 | Y=1)$ versus a 1-especificidade, ou seja, $1-P(\hat{Y}=0 | Y=0)$ para todos os possíveis pontos de corte entre 0 e 1.

Figura 1 - Curva ROC

A escolha do ponto de corte ideal deve-se basear na combinação ótima tanto da sensibilidade quanto da especificidade, pois partimos do pressuposto que classificar um indivíduo como doente quando ele não é (falso positivo) e classificar um indivíduo sadio quando ele é doente (falso negativo) traz prejuízos ao pesquisador. Pela análise da curva ROC, deve-se escolher um ponto de corte referente à combinação da sensibilidade e 1-especificidade que mais se aproxima do canto superior esquerdo do gráfico.

Quanto maior a área sob a curva, maior a taxa de acerto do modelo, isto é, maior a capacidade do modelo em discriminar os grupos em que ocorreu o evento de interesse daqueles em que o evento não ocorreu. Porém, quanto mais próxima a curva ROC estiver da reta diagonal, pior é o poder discriminatório do modelo.

Uma outra forma de determinar o ponto de corte, segundo Hosmer e Lemeshow, é calcular a distância d entre o ponto desejado e o ponto (0,1) da curva ROC, escolhendo o ponto onde essa distância é mínima. O cálculo dessa distância d entre qualquer ponto da curva ROC e o ponto (0,1) é dado pela seguinte equação:

$$d = \sqrt{[(1 - Sn)^2 + (1 - Sp)^2]}$$

onde Sn e Sp representam a sensibilidade e a especificidade, respectivamente.

5 METODOLOGIA

5.1 TIPOLOGIA DO ESTUDO

Trata-se de estudo de caráter observacional, analítico e descritivo. Os estudos observacionais são realizados pelo pesquisador que observa em um único momento (transversal), de modo passivo, a ocorrência dos eventos sobre os sujeitos da pesquisa. Pode ser descritivo, quando o observador efetua apenas a descrição dos eventos ocorridos, ou analítico, quando o observador testa hipóteses ou ainda estabelece associações ou inferências (HOCHMAN, 2005).

Nesta pesquisa foi utilizado o modelo de regressão logística, um dos casos particulares dos modelos lineares generalizados. Esse modelo é utilizado no caso em que a variável resposta, ou desfecho, apresenta apenas duas categorias dicotomizadas, assumindo apenas valores “0” ou “1”. Em nosso estudo, o modelo de regressão logística irá avaliar a necessidade da realização ou não da injeção intravítrea de anti-VEGF baseada na quantificação e hierarquização de fatores preditores de risco nos indivíduos com DM.

5.2 CENÁRIO DA PESQUISA

Foi realizado um estudo prospectivo, no Centro de Referência Oftalmológica (CEROF) do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW), no período de julho de 2015 a setembro de 2016. Este serviço é atualmente a referência em tratamento com injeção intravítrea de anti-VEGF para degeneração macular relacionada à idade, edema macular diabético e edema macular secundário à oclusão venosa retiniana em pacientes do SUS no estado da Paraíba. O hospital dispõe de enfermaria, UTI, bloco cirúrgico geral e oftalmológico e consultórios diversos. Além deste serviço, os dados foram coletados também no Hospital Visão, localizado em João Pessoa, e no Centro da Visão Genival Barbosa de Lucena, localizado na cidade de Guarabira-PB.

5.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A amostra foi coletada por conveniência, constituída por pacientes com diagnóstico de *diabetes mellitus* atendidos nos serviços de referência determinados no cenário da pesquisa, no período estimado de julho de 2015 a setembro de 2016. Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, foram incluídos 80 pacientes portadores de *diabetes*

mellitus tipo 1 ou 2, com idade acima de 18 anos. Foram excluídos da pesquisa os pacientes cujos dados dos exames complementares necessários estavam incompletos e, também, aqueles submetidos à cirurgia intraocular nos últimos 6 meses; os portadores de outras patologias que provoquem baixa visual tais como catarata em grau avançado, glaucoma em grau avançado, degeneração macular relacionada à idade, miopia degenerativa e maculopatia por outras causas.

5.4 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Para coleta dos dados foram utilizadas fontes secundárias (prontuário médico) e primárias (questionário estruturado direcionado aos pacientes e/ou acompanhantes - APÊNDICE B). O prontuário forneceu informações acerca da identificação dos pacientes e do diagnóstico de DM, além de exames oftalmológicos e tratamentos realizados previamente à avaliação e coleta dos dados.

Foram coletados e documentados os seguintes dados: nome, idade, sexo, cor/raça, escolaridade, estado civil, renda familiar, procedência, tipo do DM, tempo de doença (DM), intervalo entre diagnóstico do DM e o primeiro exame de fundo de olho pelo oftalmologista, tratamento do DM em vigor (apenas insulina, apenas hipoglicemiante oral, associação de insulina e hipoglicemiante oral ou nenhum tratamento para DM até o momento da consulta), cobertura da ESF (se o paciente é cadastrado e acompanhado pelo programa Hiperdia), medida da glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA1c), presença ou não de proteinúria no sumário de urina, história pessoal prévia de: retinopatia diabética, fotocoagulação a laser, edema macular, injeção intravítrea de antiangiogênico; vitrectomia posterior via *pars plana*; história familiar de: DM, RD, EM e de injeção intravítrea de anti-VEGF; presença de comorbidades: HAS (com enfoque na medida da pressão arterial sistólica), dislipidemia (medida sérica do colesterol total e frações, triglicerídios), tabagismo.

Para o conhecimento da situação econômica do participante foi utilizado o Critério de Classificação Econômica Brasil. Esse critério apresenta uma classificação em sete níveis a partir do total da soma da posse dos bens e utensílios domésticos e da escolaridade da pessoa de maior renda no domicílio, sendo estas as classes: A1, A2 (classe alta), B1, B2, (classe média) C1 e C2 (média baixa), D (pobre) e E (muito pobre).

Para a caracterização da situação nutricional dos respondentes foi utilizado o índice de massa corpórea (IMC) por meio da medição do peso e da estatura, com uma balança

antropométrica digital e um estadiômetro. A classificação dos indivíduos de acordo com o IMC foi baseada na proposta preconizada pela OMS.

Posteriormente os pacientes foram submetidos ao exame oftalmológico completo, com medida da acuidade visual com a melhor correção, biomicroscopia de segmento anterior, biomicroscopia de fundo de olho utilizando lente de 78D, medida da pressão intraocular com tonômetro de Goldmann e TCO de mácula. Foi utilizado o software estatístico R, versão 3.2.0, para a análise descritiva e análise inferencial, através do modelo de regressão logística. Foi avaliado o desfecho de cada paciente, se há ou não EMD e se há ou não necessidade de tratamento com anti-VEGF.

5.5 PROCEDIMENTOS DE ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram digitados em uma planilha eletrônica, e após checagem foram transferidos para o *software* estatístico R e, em seguida, codificados. Na sequência, foi utilizada, uma análise exploratória dos dados para identificar o perfil dos pacientes diabéticos. Em seguida, a análise estatística inferencial foi utilizada para obtenção e adequação do modelo de regressão logística binário, sendo considerado nível de significância de 5%. A variável resposta dicotômica foi representada por: apresentar edema macular diabético com indicação de injeção intravítrea de anti-VEGF “sim” (1) ou “não” (0).

Esse modelo tem por objetivo servir como ferramenta adjuvante de *suporte à tomada de decisão para a realização desse procedimento (sobretudo em situações em que o exame padrão-ouro não está disponível), e dentre os modelos testados foi escolhido aquele que melhor se adaptou à estrutura e delineamento dos dados amostrais.*

5.6 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa- CEP do HULW/UFPB (número do parecer: 1.143.635). A pesquisa seguiu as normas para realização de pesquisa em seres humanos – Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, garantindo o anonimato e a privacidade, respeitando a autonomia dos envolvidos e a confidencialidade dos dados.

Todos os participantes foram avisados da finalidade da pesquisa e esclarecidos mediante qualquer dúvida existente e ficaram livres para aceitar ou não participar. Todos

aqueles que foram incluídos no estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A).

5.7 CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS INDEPENDENTES

Antes de prosseguir com a análise dos dados, as variáveis independentes que compuseram o modelo foram renomeadas e categorizadas de acordo com o Quadro 5, para facilitar sua visualização no banco de dados e inserção no modelo de regressão.

Quadro 5 – Categorização das variáveis independentes

Variável	Classificação	Categorização
IDADE	Numérica	-
SEXO	Nominal	0-masculino 1-feminino
Cor/raça (CORRACA)	Nominal	0-branca 1-preta 2-parda 3-amarela 4-indígena
Estado Civil (ESTCIVIL)	Nominal	0-solteiro 1-união estável 2-divorciado 3-viúvo
Escolaridade (ESC)	Ordinal	0-analfabeto 1-ens. Fund. Incompleto 2-ens. Fund. Completo 3-ens. Med. Incompleto 4-ens. Med. Completo 5-ens. Sup. Incompleto 6-ens. Sup. Completo
Situação de trabalho (TRAB)	Nominal	0-Desempregado 1-Trabalhador informal 2-Trabalhador formal 3-Aposentado
Classificação econômica (RENDA)	Ordinal	0-classe E-R\$477 1-classe D- R\$714 2- classe C2- R\$1.024 3- classe C1- R\$1.541 4- classe B2- R\$2.565 5- classe B1- R\$4.418 6- classe A2- R\$8.418 7-classe A1- R\$12.926
Estratégia de saúde da família (ESF)	Nominal	0-não 1-sim
História pessoal de retinopatia diabética (HPRD)	Nominal	0-não 1-sim
História pessoal de panfotocoagulação (HPPFC)	Nominal	0-não 1-sim
História pessoal de edema macular (HPEM)	Nominal	0-não 1-sim

Variável	Classificação	Categorização
História pessoal de injeção intravítrea (HPIIV)	Nominal	0-não 1-sim
História pessoal de vitrectomia posterior (HPVVPP)	Nominal	0-não 1-sim
Tempo de diagnóstico (TEMPODOENCA)	Numérica	-
Tempo de diabetes maior que 5 anos (T1>5 ANOS)	Nominal	0-não 1-sim
Tipo de diabetes (TIPO)	Nominal	1-DM tipo 1 2-DM tipo 2
Usuário de insulina (INSULINA)	Nominal	0-não 1-sim
Tempo entre o diagnóstico e a 1ª consulta com oftalmologista (TEMPODPC)	Numérica	-
Tempo entre o diagnóstico e a 1ª consulta com oftalmologista acima de 5 anos (T2>5 ANOS)	Nominal	0-não 1-sim
Fuma atualmente (TABAGATUAL)	Nominal	0-não 1-sim
Já fumou (TABAGPREGRESSO)	Nominal	0-não 1-sim
Faz hemodiálise (DIALISE)	Nominal	0-não 1-sim
Pratica atividade física (AF)	Nominal	0-não 1-sim
História pessoal de hipertensão arterial sistêmica (HAS)	Nominal	0-não 1-sim
História familiar de diabetes mellitus HFDM	Nominal	0-não 1-sim
História familiar de retinopatia diabética HFRD	Nominal	0-não 1-sim
História familiar de panfotocoagulação HFPC	Nominal	0-não 1-sim
História familiar de edema macular HFEM	Nominal	0-não 1-sim
Pressão arterial sistólica (PAS)	Numérica	-
Pressão arterial diastólica (PAD)	Numérica	-
Índice de massa corpórea (IMC)	Numérica	-
Glicemia de jejum (GJ)	Numérica	-
Hemoglobina glicosilada (HBA1C)	Numérica	-
Colesterol total (CT)	Numérica	-
Colesterol HDL (HDL)	Numérica	-
Colesterol LDL (LDL)	Numérica	-
Triglicerídeos (TGL)	Numérica	-
Triglicerídeos acima de 150 TGL>150	Nominal	0-não 1-sim
Proteinúria no sumário de urina (PTNEAS)	Nominal	0-não 1-sim

5.8 ETAPAS DE ANÁLISE DOS DADOS

Após a tabulação dos dados, foi realizada a análise descritiva do perfil sócio-demográfico, histórico pessoal e familiar, exames laboratoriais e exame oftalmológico dos pacientes diabéticos. Esta análise foi representada por meio de porcentagens, médias e desvios-padrão. Em seguida, a análise inferencial foi realizada para a obtenção e adequação do modelo preditivo, cuja variável resposta foi representada por: apresentar indicação de injeção intravítrea de anti-VEGF devido à presença de edema macular diabético “sim” (1) ou “não” (0), sendo executada em várias etapas:

1. Na primeira etapa foi avaliada o grau de associação entre cada variável independente (quadro 5) e o desfecho de interesse (IIV), por meio de um modelo de regressão logística simples, a fim de pré-selecionar quais as variáveis seriam significativas, que por sua vez seriam incluídas no modelo de regressão logística múltiplo. Para esta etapa foi considerado um nível de significância (α) de 10%.

2. Na segunda etapa, as variáveis significativas foram incluídas no modelo de regressão logística binário múltiplo, separadas em três grupos: o primeiro com as características sócio-demográficas, o segundo com o histórico pessoal e familiar e o terceiro com os exames laboratoriais. Foram então selecionadas as variáveis significativas de cada um dos três grupos para serem incluídas no próximo modelo a ser testado. Para esta etapa também foi considerado um nível de significância (α) de 10%.

3. Na terceira etapa foi construído um modelo de regressão com as variáveis significativas de cada um dos três grupos citados acima, e um outro modelo de regressão logística incluindo todas as variáveis que foram significativas na primeira etapa, sendo retiradas uma a uma iniciando pelas variáveis com maior p-valor, acima no nível de significância estabelecido. Para esta etapa foi considerado um nível de significância (α) de 5%, permanecendo, no modelo final, um total de três variáveis estatisticamente significativas.

4. Na quarta etapa, tendo encontrado o modelo de regressão logística binário final, foram calculadas as estimativas dos parâmetros β , a *odds ratio* (OR) e seu intervalo de confiança e os testes de bondade de ajuste Deviance e Hosmer e Lemeshow. Para a próxima etapa utilizamos o modelo de regressão logística com menor Deviance.

5. Na quinta etapa foi construída a curva ROC, cuja área sob a curva representa a capacidade de o modelo classificar o paciente de maneira correta. Após sua construção foi escolhido o ponto de corte capaz de obter maior taxa de verdadeiros positivos e menor taxa de

falsos positivos. A seguir foi estruturada a tabela de contingência, estabelecendo as taxas de acerto e de erro para o modelo final.

6 RESULTADOS

6.1 ANÁLISE DESCRITIVA

Ao final do período de coleta de dados foram avaliados 99 indivíduos, sendo que 19 foram excluídos por não apresentarem informações completas sobre os dados constantes nos exames complementares necessários para inclusão no estudo, o que representou um percentual de aproximadamente 19,2% em relação ao total dos pacientes trabalhados e que se adequavam aos critérios de participação na pesquisa.

Dos 80 pacientes diabéticos que foram avaliados, 42,5% tiveram indicação de injeção intravítrea (IIV) de anti-VEGF devido à presença de edema macular, enquanto 57,5% não apresentaram edema macular e, portanto, não receberam indicação do tratamento em questão. Destes últimos, 8 indivíduos receberam indicação de tratamento com laser (17,4%) e para 38 indivíduos (82,6%) foi indicado apenas acompanhamento oftalmológico periódico.

Dos que tiveram edema macular diabético e indicação do tratamento com injeção de anti-VEGF, a média de idade foi de 60,65 anos, sendo 47,05% do sexo masculino e 52,94% do sexo feminino. Em relação àqueles sem edema macular, que receberam indicação de laser ou seguimento, a média de idade foi de 58,02 anos, sendo 26,06% do sexo masculino e 73,91% do sexo feminino. De acordo com os dados apresentados na Tabela 2, dos pacientes com indicação de injeção, a maioria foi de cor branca (52,94%) seguidos pelos de cor parda (41,17%) e em relação à situação civil, 52,94% encontra-se em união estável. Entre os pacientes sem indicação de injeção, a maioria foi de cor parda (47,82%), seguidos pelo de cor branca (43,47%) e a maioria encontra-se em união estável (60,86%).

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes incluídos no estudo quanto às variáveis socioeconômicas e demográficas, João Pessoa, 2016

Variável	Sem indicação de IIV		Com indicação de IIV	
	n	%	n	%
Sexo				
Masculino	12	26,1%	16	47,1%
Feminino	34	73,9%	18	52,9%
Cor/Raça				
Branca	20	43,5%	18	52,9%
Preta	3	6,5%	2	5,9%
Parda	22	47,8%	14	41,2%
Amarela	1	2,2%	0	0,0%
Indígena	0	0,0%	0	0,0%
Estado civil				
Solteiro	7	15,2%	9	26,5%
União estável	28	60,9%	18	52,9%
Divorciado	4	8,7%	2	5,9%
Viúvo	7	15,2%	5	14,7%

Fonte: Dados da Pesquisa

Com relação às variáveis socioeconômicas, a maioria dos pacientes que não tiveram indicação de IIV tinha o ensino fundamental incompleto (33%), eram aposentados (43%) e pertenciam à classe econômica B2 (30%). Já os que tiveram indicação do tratamento em sua maioria tinham o ensino médio completo (38%), eram aposentados (65%) e também pertenciam à classe econômica B2 (29%).

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes incluídos no estudo de acordo com as variáveis socioeconômicas e demográficas, João Pessoa, 2016

Variável	Sem indicação de IIV		Com indicação de IIV	
	n	%	n	%
Escolaridade				
Analfabeto	1	2%	0	0%
Ens. Fundamental incompleto	15	33%	10	29%
Ens. Fundamental completo	2	4%	2	6%
Ens. Médio incompleto	3	7%	1	3%
Ens. Médio completo	13	28%	13	38%
Ens. Superior incompleto	1	2%	1	3%
Ens. Superior completo	11	24%	7	21%
Situação de trabalho				
Desempregado	8	17%	1	3%
Trabalhador informal	4	9%	4	12%
Trabalhador formal	14	30%	7	21%
Aposentado	20	43%	22	65%
Classificação econômica				
Classe E-R\$477	0	0%	1	3%
Classe D- R\$714	6	13%	1	3%
Classe C2- R\$1.024	6	13%	5	15%
Classe C1- R\$1.541	11	24%	9	26%
Classe B2- R\$2.565	14	30%	10	29%
Classe B1- R\$4.418	5	11%	3	9%
Classe A2- R\$8.418	3	7%	4	12%
Classe A1- R\$12.926	1	2%	1	3%
Estratégia de saúde da família				
Sim	21	46%	20	59%
Não	25	54%	14	41%

Fonte: Dados da Pesquisa

Em relação ao histórico pessoal, os pacientes sem indicação de IIV em sua maioria não tinham histórico anterior de retinopatia diabética (65%), nem de panfotocoagulação a laser (87%), nem de edema macular (93%), nem de injeção intravítrea (96%), e nenhum deles havia sido submetido à cirurgia de vitrectomia posterior. Foi possível observar ainda, a partir das informações presentes na Tabela 4, que dentre os indivíduos com indicação de IIV, a maioria tinha histórico de retinopatia diabética (97%), de panfotocoagulação (71%), de edema macular e de injeção intravítrea (59%). A maioria não havia sido submetida à cirurgia de vitrectomia posterior (88%).

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes incluídos no estudo de acordo com a história pessoal, João Pessoa, 2016

Variável História pessoal	Sem indicação de IIV		Com indicação de IIV	
	n	%	n	%
Retinopatia diabética				
Não	30	65%	1	3%
Sim	16	35%	33	97%
Panfotocoagulação				
Não	40	87%	10	29%
Sim	6	13%	24	71%
Edema macular				
Não	43	93%	14	41%
Sim	3	7%	20	59%
Injeção intravítrea				
Não	44	96%	14	41%
Sim	2	4%	20	59%
Vitrectomia posterior				
Não	46	100%	30	88%
Sim	0	0%	4	12%

Fonte: Dados da Pesquisa

Conforme pode ser observado na Tabela 5, a maioria dos pacientes tanto no grupo sem indicação de IIV quanto no grupo com indicação do tratamento, apresentava a doença há mais de 5 anos (57% e 88%, respectivamente), bem como, tempo entre o diagnóstico e a 1ª consulta com oftalmologista inferior a 5 anos (87% e 71%, respectivamente). Pode-se observar ainda que, a quase totalidade dos pacientes dos dois grupos era portadora de DM tipo 2 (98% e 97%, respectivamente) e a maioria deles não fazia uso de insulina em ambos os grupos (54% e 53%, respectivamente).

Tabela 5 - Distribuição de acordo com o tempo de diagnóstico; tempo entre o diagnóstico e a 1ª consulta com oftalmologista; tipo de diabetes e uso ou não de insulina, João Pessoa, 2016

Variável	Sem indicação de IIV		Com indicação de IIV	
	n	%	n	%
Tempodoença				
< 5 anos	20	43%	4	12%
> 5 anos	26	57%	30	88%
Tempodpc				
< 5 anos	40	87%	24	71%
> 5 anos	6	13%	10	29%
Tipo				
DM tipo 1	1	2%	1	3%
DM tipo 2	45	98%	33	97%
Insulina				
Não	25	54%	18	53%
Sim	21	46%	16	47%

Fonte: Dados da Pesquisa

Em relação ao histórico associado a alguns fatores de risco, observamos que a maioria dos pacientes de ambos os grupos declararam ser não-fumantes (93% e 91%, respectivamente). Já em relação ao histórico de tabagismo progressivo, 50% dos indivíduos do grupo sem indicação de IIV declararam ser ex-tabagistas, contra apenas 32% no grupo com indicação do tratamento. Pode-se observar ainda que nenhum dos indivíduos de ambos os grupos realizavam tratamento de diálise, e a maioria em ambos os grupos era portadora de hipertensão arterial sistêmica (59% e 74%, respectivamente). 52% dos indivíduos do grupo sem indicação de IIV afirmaram praticar atividade física regular, contra 41% dos que tiveram indicação do tratamento (Tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição dos pacientes de acordo com a histórico pessoal, João Pessoa, 2016

Variável	Sem indicação de IIV		Com indicação de IIV	
	n	%	n	%
Tabagismo atual				
Não	43	93%	31	91%
Sim	3	7%	3	9%
Tabagismo progressivo				
Não	23	50%	23	68%
Sim	23	50%	11	32%
Diálise				
Não	46	100%	34	100%
Sim	0	0%	0	0%
Atividade física				
Não	22	48%	20	59%
Sim	24	52%	14	41%
Hipertensão arterial sistêmica				
Não	19	41%	9	26%
Sim	27	59%	25	74%

Fonte: Dados da Pesquisa

Analisando os dados da Tabela 7, pode-se verificar que a maioria dos pacientes de ambos os grupos tinha no histórico familiar a diabetes mellitus (67% e 71%, respectivamente). Em contrapartida, a maioria dos indivíduos dos dois grupos não tinha histórico familiar de retinopatia diabética (93% e 74%), nem de panfotocoagulação a laser (98 e 91%), nem de edema macular diabético (98% e 97%). A totalidade dos pacientes de ambos os grupos negou história familiar de injeção intravítrea por edema macular diabético.

Tabela 7 - Distribuição dos pacientes de acordo com a história familiar, João Pessoa, 2016

Variável História familiar	Sem indicação de IIV		Com indicação de IIV	
	n	%	n	%
Diabetes mellitus				
Não	15	33%	10	29%
Sim	31	67%	24	71%
Retinopatia diabética				
Não	43	93%	25	74%
Sim	3	7%	9	26%
Panfotocoagulação				
Não	45	98%	31	91%
Sim	1	2%	3	9%
Edema macular				
Não	45	98%	33	97%
Sim	1	2%	1	3%
Injeção intravítrea				
Não	46	100%	34	100%
Sim	0	0%	0	0%

Fonte: Dados da Pesquisa

De acordo com os dados observados na Tabela 8, cerca de 50% dos indivíduos do grupo com indicação de IIV apresentaram taxa de pressão arterial sistólica superior a 140 mmHg, contra uma proporção de 26% dos pacientes sem indicação do tratamento (26%). Já em relação à pressão arterial diastólica, em ambos os grupos, a maioria apresentou taxa inferior a 90 mmHg (70% e 74%, respectivamente). Um grupo significativo de pacientes dos dois grupos apresentou IMC dentro da faixa de sobrepeso e obesidade (78% e 71%, respectivamente).

Tabela 8 - Distribuição dos pacientes de acordo com a pressão arterial sistêmica e IMC, João Pessoa, 2016

Variável	Sem indicação de IIV		Com indicação de IIV	
	n	%	n	%
PAS2 (PAS>140)				
Não	34	74%	17	50%
Sim	12	26%	17	50%
PAD2 (PAS>90)				
Não	32	70%	25	74%
Sim	14	30%	9	26%
IMC				
18.30 -25	10	22%	10	29%
25 -30	18	39%	16	47%
30 -45.14	18	39%	8	24%

Fonte: Dados da Pesquisa

Tabela 9 - Distribuição dos pacientes de acordo com os resultados dos exames laboratoriais, João Pessoa, 2016

Variável	Sem indicação de IIV		Com indicação de IIV	
	n	%	n	%
Glicemia de jejum				
50 -110	15	33%	8	24%
110 -126	9	20%	5	15%
126 -	22	48%	21	62%
Hemoglobina glicada				
4.8% -5.7%	2	4%	1	3%
5.7% -6.4%	7	15%	2	6%
6.5% -	37	80%	31	91%
Colesterol total				
0 -239	44	96%	29	85%
239 -	2	4%	5	15%
Colesterol HDL				
24.9 -40	18	39%	15	44%
40 -60	24	52%	17	50%
60 -	4	9%	2	6%
Colesterol LDL				
38 -100	29	63%	14	41%
100 -130	11	24%	8	24%
130 -	6	13%	12	35%
Triglicerídeos				
50 -150	32	70%	16	47%
150 -	14	30%	18	53%
Proteinúria no EAS				
Não	45	98%	26	76%
Sim	1	2%	8	24%

Fonte: Dados da Pesquisa

Tabela 10 - Análise descritiva dos pacientes de acordo com a as variáveis quantitativas, João Pessoa, 2016

Variável	Sem indicação de IIV		Com indicação de IIV	
	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÉDIA	DESVIO PADRÃO
IDADE	58.0	±11.93	60.6	±7.31
TEMPODOENCA	11.1	±10.46	16.9	±9.87
TEMPODPC	4.5	±8.41	8.1	±7.85
PAS	128.9	±14.48	137.9	±19.96
PAD	80.8	±9.38	82.06	±10.08
IMC	29.7	±6.29	27.41	±3.99
GJ	134.7	±36.72	164.7	±90.2
HBA1C	0.08	±0.18	0.086	±0.02
CT	170	±39.4	195	±59.93
HDL	43.7	±10.76	43.44	±10.68
LDL	97.82	±29.80	113.8	±42.06
TGL	141.1	±82.99	177.2	±101.27

Fonte: Dados da Pesquisa

Na Tabela 9 é possível verificar a distribuição dos indivíduos quanto aos resultados dos exames laboratoriais. A fim de obter uma análise mais apropriada, foram calculadas as médias e desvios-padrão das variáveis quantitativas, apresentadas na Tabela 10.

6.1.1 Resultados do exame oftalmológico

Os achados do exame oftalmológico encontram-se representados nas Tabelas 11, 12 e 13 abaixo. Em relação à classificação da retinopatia, dentre os indivíduos que não tiveram indicação de injeção intravítrea de anti-VEGF, a maioria apresentou ausência de retinopatia ou retinopatia diabética não- proliferativa (RDNP) leve (69,56% dos casos). Já dentre os pacientes que tiveram diagnóstico de edema macular diabético e necessitaram do tratamento, a maioria apresentou RDNP severa ou retinopatia proliferativa (79,41% dos casos).

Tabela 11 – Distribuição dos indivíduos de acordo com a classificação da retinopatia, João Pessoa, 2016

Classificação da retinopatia	Desfecho 0		Desfecho 1	
	OD	OE	OD	OE
Normal (ausência de retinopatia)	28	29	0	0
RDNP leve	4	3	0	0
RDNP moderada sem edema macular	8	8	3	2
RDNP moderada com edema macular	0	0	4	5
RDNP severa sem edema macular	5	3	5	4
RDNP severa com edema macular	0	0	16	18
RDP sem edema macular	1	3	2	0
RDP com edema macular	0	0	4	5

Fonte: Dados da Pesquisa

Em relação à medida de acuidade visual (AVL), a mesma foi convertida de Snellen pra logMAR, a fim de otimizar os cálculos da média e desvio-padrão. No grupo que não teve indicação de injeção intravítrea, a média de acuidade visual do olho direito foi muito próxima de zero (a maioria dos pacientes era 20/20), enquanto no olho esquerdo foi de 0,19. Entre os pacientes com necessidade do tratamento, a média de acuidade visual foi de 0,58 no olho direito e de 0,62 no olho esquerdo. A média da pressão intraocular (PIO) foi cerca de 13 mmHg para ambos os olhos do grupo com desfecho zero e cerca de 15 para ambos os olhos no grupo com desfecho um.

Considerando a medida da espessura macular central (EMC) na tomografia de coerência óptica, a média entre os pacientes com desfecho zero foi de aproximadamente 226 em olho direito e 228 em olho esquerdo. Já entre os pacientes com desfecho um, a média da EMC foi cerca de 387 em olho direito e 395 em olho esquerdo (tabela 12).

Tabela 12 – Distribuição das variáveis quantitativas do exame oftalmológico (AVL, PIO, EMC) dos pacientes incluídos no estudo, João Pessoa, 2016

Variável	DESFECHO 0		DESFECHO 1	
	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÉDIA	DESVIO PADRÃO
Acuidade visual OD	0	±0,135	0,58	±0,601
Acuidade visual OE	0,19	±0,598	0,62	±0,735
Pressão intraocular OD	13,71	±2,535	15,05	±3,356
Pressão intraocular OE	13,67	±2,642	15,05	±4,785
Espessura macular central OD	226,30	±27,55	387,70	±151,96
Espessura macular central OE	228,35	±37,23	395,85	±144,21

Fonte: Dados da Pesquisa

No tocante à biomicroscopia de segmento anterior, a maioria dos pacientes de ambos os grupos apresentou catarata em estágio inicial (46% e 65%, respectivamente). Os pacientes que já tinham sido submetidos à cirurgia de catarata totalizaram 17% no grupo com desfecho zero e 26% no grupo com desfecho um.

Tabela 13 – Distribuição dos indivíduos diabéticos incluídos no estudo de acordo com a biomicroscopia de segmento anterior

Biomicroscopia	DESFECHO 0		DESFECHO 1	
	n	%	n	%
Normal	16	35%	3	9%
Catarata inicial	21	46%	22	65%
Pseudofácico	8	17%	9	26%
Outros (pterígio)	2	4%	0	0%

Fonte: Dados da Pesquisa

Em relação ao tratamento realizado, no grupo sem indicação de injeção intravítrea de anti-VEGF, 17% dos pacientes receberam indicação de fotocoagulação a laser e a maioria (83%) recebeu orientação de acompanhamento periódico (seguimento). Dentre os indivíduos que necessitaram do tratamento, a maioria recebeu indicação de injeção intravítrea em ambos os olhos (56%), enquanto 6 pacientes tiveram indicação deste tratamento apenas para olho direito (18%) e 9 apenas para olho esquerdo (26%).

Tabela 14 – Distribuição dos indivíduos incluídos no estudo de acordo com o tratamento realizado

TRATAMENTO	DESFECHO 0		DESFECHO 1	
	n	%	n	%
Seguimento	38	83%	0	0%
Injeção intravítrea somente em olho direito	0	0%	6	18%
Injeção intravítrea somente em olho esquerdo	0	0%	9	26%
Injeção intravítrea em ambos os olhos	0	0%	19	56%
Fotocoagulação a laser	8	17%	0	0%

Fonte: Dados da Pesquisa

6.2 ANÁLISE INFERENCIAL

6.2.1 Análise de associação para IIV

Foi realizado inicialmente um estudo de pré-seleção de variáveis, antes do ajuste do modelo de regressão logística múltiplo para o desfecho com indicação de IIV. Individualmente, verificamos o grau de associação entre cada variável independente e o desfecho. Para este fim, foi utilizado um modelo de regressão logística simples, cujo nível de significância (α) foi de 10% para essa etapa. A Tabela 15 traz os resultados do p-valor para cada variável em relação ao desfecho, sendo selecionadas para entrar no modelo de regressão múltipla as que apresentaram p-valor abaixo de 10%.

As variáveis consideradas significativas no processo de pré-seleção foram incluídas no modelo de regressão logística binário múltiplo, sendo divididas em 3 grupos: características sociodemográficas; histórico pessoal e familiar e exames laboratoriais. Portanto, foi possível construir um modelo de regressão para cada um dos grupos apresentados no Quadro 6, permitindo posteriormente testar 6 modelos de regressão logística (Quadro 7). Vale ressaltar que apenas a categoria 3 (Aposentado) da variável TRAB apresentou significativa. Passamos, portanto, a nos referir a esta variável como APOS. É importante salientar que a média de idade entre os indivíduos aposentados (42 pacientes), foi de 65,5 anos, enquanto a média entre os não – aposentados (38 pacientes) foi de 52,1 anos.

Tabela 15 – Relação das variáveis explicativas e seus p-valores em relação ao desfecho

Variável		P-VALOR
IDADE		0.259
SEXO		0.0545
CORRACA	1	0.757
	2	0.462
	3	0.992
EST CIVIL	1	0.238
	2	0.346
	3	0.447
ESC	1-6	>0.991
TRAB	1	0.1028
	2	0.2309
	3	0.0490
RENDA	1-6	>0.990
ESF		0.245
HPRD		0.000101
HPPFC		<0.001
HPEM		<0.001
HPIIV		<0.001
HPVVPP		0.988
TEMPODOENCA		0.0196
T1>5 ANOS		0.004
TIPO		0.829
INSULINA		0.901
TEMPODPC		0.066
T2>5 ANOS		0.0088
TABAGATUAL		0.7
TABAGPREGRESSO		0.117
AF		0.331
HAS		0.1720
HFDM		0.760
HFRD		0.0213
HFPPFC		0.212
HFEM		0.829
PAS		0.0281
PAD		0.584
IMC		0.0705
GJ		0.0573
HBA1C		0.188
HBA1C > 0.1		0.04
CT		0.0391
HDL		0.920
LDL		0.0543
TGL		0.0931
TGL>150		0.0444
PTNEAS		0.0158

Fonte: Dados da Pesquisa

Quadro 6 – Relação das variáveis explicativas separadas por grupo, João Pessoa, 2016

GRUPOS	VARIÁVEIS SIGNIFICATIVAS
CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	SEXO
	APOS
	PAS
	IMC
	HPRD
HISTÓRICO PESSOAL E FAMILIAR	HPPFC
	HPIIV
	TEMPODOENCA
	TEMPODPC
	HFRD
EXAMES LABORATORIAIS	GJ
	HBA1C
	CT
	(TGL>150)
	LDL
	PTNEAS

A variável triglicerídeos (TGL) também foi categorizada e permaneceu significativa quando esse valor foi acima de 150mg/dl (TGL >150).

Quadro 7 – Modelos testados para verificar o que melhor explica a necessidade de IIV, João Pessoa, 2016

MODELOS TESTADOS	
1 Modelo características sociodemográficas	modelo1=DESFECHO~ (SEXO)+(APOS)
2 Modelo histórico pessoal e familiar	modelo2= DESFECHO~PAS+IMC+ (HPRD)+ (HPPFC)+ (HPEM)+ (HPIIV)+ TEMPODOENCA+TEMPODPC+ (HFRD)
3 Modelo exames laboratoriais	modelo3=DESFECHO~GJ+(HBA1C>0.1)+CT+ (TGL>150)+LDL+ (PTNEAS)
4 Modelo com as variáveis significativas finais de cada grupo	modelo4=DESFECHO~SEXO+(APOS)+ (HPRD)+ (HPIIV)+ (TGL>150)+ (PTNEAS)
5 Modelo características sociodemográficas + histórico pessoal e familiar+ exames laboratoriais	modelo5=DESFECHO~ (SEXO)+ (APOS)+PAS+IMC+ (HPRD)+ (HPPFC)+ (HPIIV)+TEMPODOENCA+ TEMPODPC+ (HFRD)+GJ+(HBA1C>0.1)+CT+ (TGL>150)+LDL+(PTNEAS)
6 Modelo final	modelo6=DESFECHO~ (APOS)+ (HPRD)+ (HPIIV)

6.2.2 Modelo de regressão logística final para IIV

Após a etapa de pré-seleção das variáveis independentes estatisticamente significativas e a divisão em 3 grupos de variáveis, foram ajustados alguns modelos de regressão logística múltipla. Nessa etapa o objetivo foi determinar, a um nível de significância de 5%, quais variáveis seriam estatisticamente significativas em relação ao desfecho indicação de IIV. A escolha do modelo final se deu a partir do ajuste dos 6 modelos apresentados no Quadro 7, sendo escolhido aquele que apresentou maior área sob a curva ROC, isto é, melhor capacidade de classificar o indivíduo corretamente em relação ao desfecho. A Tabela 16 apresenta as variáveis significativas, o AIC (*Akaike information criterion*), o *residual deviance*, a Estatística X^2 de referência para cada um dos 6 modelos ajustados e a área sob a curva ROC (ASC). A comparação entre os modelos se deu a partir do AIC, visto que quanto menor esse valor, mais próximo o modelo em investigação se encontra do modelo saturado. Além disso, foi utilizado também como critério de escolha o modelo com maior área sob a curva ROC. O *residual deviance* e a estatística Qui-quadrado (X^2) foram utilizados para realizar o teste de bondade de ajuste e verificar a adequação de cada modelo individualmente. Após o ajuste e a seleção de variáveis, os modelos 4, 5 e 6 resultaram no mesmo modelo final.

Tabela 16 - Variáveis significativas, o AIC, o residual deviance, Estatística Qui-quadrado e área sob a curva ROC dos modelos em investigação, João Pessoa, 2016

Modelo	Variáveis significativas	AIC	Residual deviance	X^2	ASC
1	SEXO APOS	107.7	101.7	98.48	0.669
2	HPRD HPIIV	65.632	59.6	98.48	0.893
3	(TGL>150) PTNEAS	102.31	96.3	98.48	0.699
4, 5 e 6	APOS HPRD HPIIV	63.145	55.15	97.35	0,917

Fonte: Dados da Pesquisa

De acordo com os resultados apresentados na tabela acima, apenas o modelo 1 não foi estatisticamente significativo, uma vez que todos os outros modelos apresentaram o *residual deviance* menor que o qui-quadrado de referência. No entanto, baseando-se no AIC e na área sob a curva (ASC) o melhor ajuste ocorreu com o modelo 6, que apresentou variáveis significativas de dois, dos três grupos analisados (características sociodemográficas + história pessoal e familiar). A Tabela 17 apresenta as variáveis estatisticamente significantes

associadas ao desfecho, considerando um p-valor de 5%, bem como a estimativas dos parâmetros β , a *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança (IC).

Tabela 17 – Modelo final

Variável explicativa	Estimador	Erro - padrão	p-valor	OR	IC para OR
INTERCEPTO	-4.3494	1.2109	0.000328		
APOS	1.6523	0.8587	0.054324	5.2189	[0.970; 28.085]
HPRD	3.0091	1.1055	0.006491	20.269	[2.322; 176.966]
HPIIV	3.1455	1.0192	0.002028	23.231	[3.151; 171.259]

Fonte: Dados da Pesquisa

De acordo com a tabela acima, pode-se observar que as variáveis APOS, HPRD (história pessoal de retinopatia diabética) e HPIIV (história pessoal de injeção intravítrea), foram estatisticamente significativas em relação ao desfecho com indicação de IIV. A partir da análise e interpretação da OR, um indivíduo diabético que é aposentado (isto é, mais idoso) tem uma chance aproximadamente 5 vezes maior de apresentar edema macular com indicação de IIV do que os indivíduos mais jovens, em idade laborativa. Aqueles indivíduos que possuem história pessoal de retinopatia diabética possuem cerca de 20 vezes mais risco de desenvolver edema macular com indicação de IIV do que aqueles que não possuem. Além disso, há um aumento de aproximadamente 23 vezes no risco de necessitar de injeção intravítrea em indivíduos diabéticos que já se submeteram a esse tratamento pelo menos uma vez do que aqueles que ainda nunca necessitaram de tal procedimento.

Foi realizada uma análise através da função desvio a fim de verificar a adequação do modelo. A função desvio obteve um valor de 55.15 (*residual deviance*), sendo menor que o valor da distribuição quiquadrado (97.35) de referência, de modo que o modelo é aceito estatisticamente. A equação para o Modelo Logístico para IIV ficou definida por:

$$\hat{\pi} = P(Y = 1) = \frac{\exp(-4.3494 + (1.6523 * APOS) + (3.0091 * HPRD) + (3.1455 * HPIIV))}{1 + \exp(-4.3494 + (1.6523 * APOS) + (3.0091 * HPRD) + (3.1455 * HPIIV))}$$

Pode-se inferir, por exemplo, que um paciente diabético que não está aposentado (APOS=0), mas tem histórico pessoal de retinopatia diabética (HPRD=1) e já foi submetido à injeção intravítrea por edema macular pelo menos uma vez (HPIIV=1), tem uma probabilidade de 85,87% de apresentar o desfecho 1 (ter edema macular com necessidade de injeção intravítrea).

$$\hat{\pi} = P(Y = 1) = \frac{\exp^{(-4.3494+(1.6523*0)+(3.0091*1)+(3.1455*1))}}{1 + \exp^{(-4.3494+(1.6523*0)+(3.0091*1)+(3.1455*1))}}$$

$$\hat{\pi} = P(Y = 1) = \frac{6.081188}{7.081188} = 0.8587808$$

Caso se trate de um paciente diabético que está aposentado (APOS=1), não refere histórico pessoal de retinopatia diabética (HPRD=0), mas refere que já foi submetido à injeção intravítrea por edema macular (HPIIV=1), a probabilidade apresentar o desfecho 1 é de 61,03%.

$$\hat{\pi} = P(Y = 1) = \frac{\exp^{(-4.3494+(1.6523*1)+(3.0091*0)+(3.1455*1))}}{1 + \exp^{(-4.3494+(1.6523*1)+(3.0091*0)+(3.1455*1))}}$$

$$\hat{\pi} = P(Y = 1) = \frac{1.565805}{2.565805} = 0.6102588$$

Supondo que um indivíduo diabético que está aposentado (APOS=1), mas não tem histórico pessoal de retinopatia diabética (HPRD =0) e nunca foi submetido à injeção intravítrea por edema macular (HPIIV =0), este tem uma probabilidade de 6.31% de apresentar o desfecho 1 (ter edema macular com necessidade de injeção intravítrea).

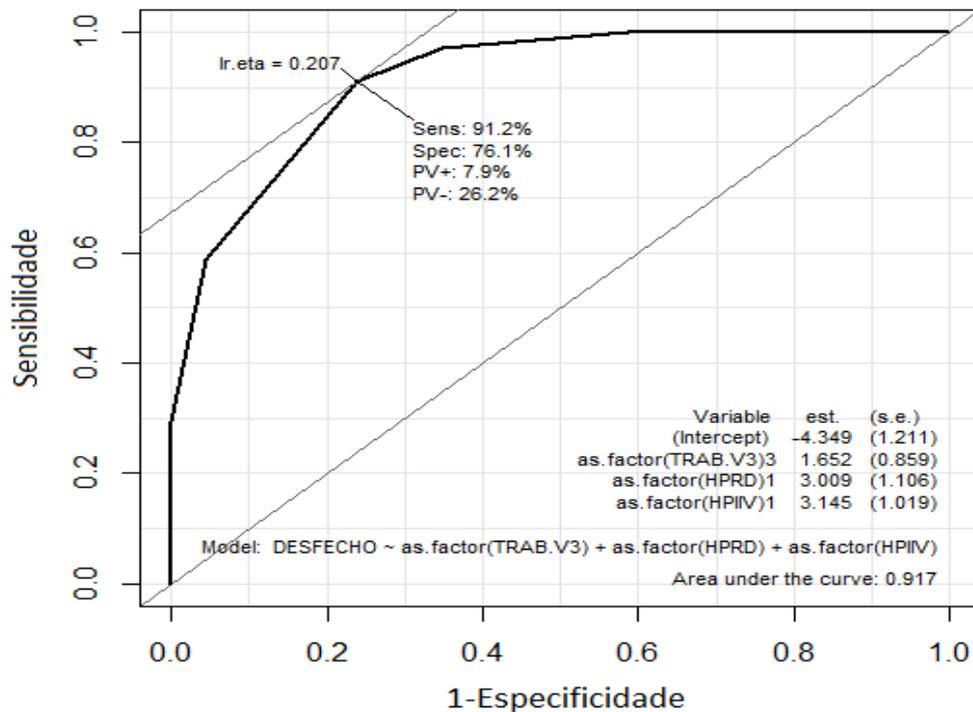
$$\hat{\pi} = P(Y = 1) = \frac{\exp^{(-4.3494+(1.6523*1)+(3.0091*0)+(3.1455*0))}}{1 + \exp^{(-4.3494+(1.6523*1)+(3.0091*0)+(3.1455*0))}}$$

$$\hat{\pi} = P(Y = 1) = \frac{0.067401}{1.067401} = 0.0631449$$

6.2.3 Curva ROC e tabela de contingência

Dentre os modelos testados, o modelo 6 foi escolhido por apresentar maior área sob a curva (0.917), isto é, o que possui melhor capacidade de classificar o indivíduo corretamente, com maior taxa de verdadeiros positivos e menor taxa de falsos positivos (Figura 2).

Figura 2 - Curva ROC para o modelo final IIV (área 0,917)



Por tratar-se de uma área próxima de 1, concluímos que o modelo final tem uma boa taxa de acerto, tanto para indivíduos que tem indicação de IIV quanto em relação a indivíduos que não necessitam do tratamento em questão.

Após a construção da curva ROC, foi escolhido o ponto de corte com melhor taxa de verdadeiros positivos e menor taxa de falsos positivos. Este ponto é fundamental para a construção da tabela de contingência (ou matriz de confusão), estabelecendo as taxas de acerto e de erro do modelo final (Tabela 18). Para a construção da tabela, foi estabelecido o ponto de corte 0.577. Desta forma, o modelo utiliza a seguinte regra de decisão para classificar pacientes: indivíduos que apresentam probabilidade acima do ponto de corte terão valor predito $Y=1$ e indivíduos com probabilidade abaixo do ponto de corte terão valor predito $Y=0$. O modelo final obtido demonstrou a capacidade de prever corretamente indivíduos que tem indicação de realizar IIV com taxa de acerto de 91.17%. Isso representa um resultado importante, uma vez que o exame padrão – ouro para esse diagnóstico possui alto custo e não está disponível na maioria dos serviços de oftalmologia.

Tabela 18 - Tabela de Contingência para o Modelo de Regressão logística para IIV

Valores observados	Valores preditos		Total	Acerto	Erro
	Y=0	Y=1			
Y=0	35 (43.75%)	11 (13.75%)	46	76.09%	23.91%
Y=1	3 (3.75%)	31 (38.75%)	34	91.17%	8.83%
	38	42	80		

Fonte: Dados da Pesquisa

Analisando a tabela de contingência, pode-se verificar que a taxa de acerto total do modelo foi de 82,5% (43,75% verdadeiros negativos e 38,75% verdadeiros positivos), e a taxa de erro foi de 17,5% (sendo 13,75% falsos positivos e 3,75% falsos negativos).

Por último, realizamos um estudo de validação onde foram avaliados 12 pacientes diabéticos, sendo 6 do sexo feminino (50%) e 6 do sexo masculino (50%). 50% tiveram edema macular com indicação de injeção intravítrea de anti-VEGF. Do total, 58,3% eram aposentados e tinham histórico pessoal de retinopatia diabética, enquanto 41,6% tinham história prévia de injeção intravítrea de anti-VEGF.

Após a caracterização da amostra foi calculada a probabilidade estimada para cada um dos 12 indivíduos (Tabela 19). Em seguida, foi construída a tabela de contingência a partir do cálculo das taxas de acerto e erro utilizando o ponto de corte encontrado no modelo final para IIV (0,577).

Tabela 19 - Probabilidades estimadas para o estudo de validação

Indivíduo	Probabilidade ($\hat{\pi}$)
1	0,0631447
2	0,0631447
3	0,0127499
4	0,969454
5	0,969454
6	0,969454
7	0,2074607
8	0,8587807
9	0,8587807
10	0,2074607
11	0,0631447
12	0,0631447

Dessa forma, o modelo do estudo de validação utiliza a seguinte regra de decisão para classificar os pacientes: indivíduos que apresentam probabilidade acima do ponto de corte terão valor predito $Y=1$ e aqueles com probabilidade abaixo do ponto de corte terão valor predito $Y=0$.

Tabela 20 - Tabela de Contingência para o estudo de validação

Valores observados	Valores preditos		Total	Acerto	Erro
	Y=0	Y=1			
Y=0	6	0	6	100%	0%
Y=1	1	5	6	83,3%	16,7%
	7	5	12		

Fonte: Dados da Pesquisa

A partir dos resultados do estudo de validação apresentados na tabela 20 podemos verificar as taxas de acerto e erro. O modelo em questão acertou 100% dos casos quando diz que o indivíduo não irá necessitar de uma IIV e este indivíduo não necessitou. Isso é bastante importante, por se tratar de um procedimento invasivo e de alto custo. Já em 83,3% dos casos o modelo acerta quando prediz que o indivíduo terá indicação de IIV quando ele realmente irá necessitar deste tratamento.

7 DISCUSSÃO

Segundo dados do último atlas da Federação Internacional de Diabetes, a doença atinge atualmente 415 milhões de pessoas em todo o mundo, totalizando uma prevalência de 8,3%, sendo cerca de 29 milhões na América Latina. Destes, aproximadamente 50% são subdiagnosticados. A forma mais prevalente é o tipo 2, responsável por acometer mais de 91% dos adultos portadores da doença nos países em desenvolvimento. Apesar de ser menos comum, o diabetes tipo 1 vem aumentando numa taxa de 3% ao ano, sobretudo entre crianças. Nesse cenário, o Brasil ocupa o terceiro lugar no ranking dos 10 países com maior prevalência de crianças entre 0 e 14 anos com diabetes tipo 1, totalizando aproximadamente 30.900 casos, ficando atrás apenas dos EUA e Índia. Considerando a população adulta (20-79 anos), o Brasil ocupa o quarto lugar em número de casos (aproximadamente 14,3 milhões de pessoas) (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015).

Atualmente, a retinopatia diabética é responsável por 4,8% dos 37 milhões de casos de cegueira em todo o mundo, isto é, 1,8 milhões de pessoas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006). Após 15 anos de doença, aproximadamente 2% dos pacientes evoluem para cegueira e cerca de 10% desenvolvem perda visual severa. Além disso, mais de 75% dos pacientes desenvolvem alguma forma de retinopatia diabética após 20 anos de doença (BARCELO et. al., 2003). No geral, os custos diretos de saúde com diabetes atingem 2,5% a 15% do orçamento anual de saúde a depender da prevalência da doença. Os custos com a perda na produção laboral podem chegar a um montante cinco vezes maior que os gastos com assistência em saúde, de acordo com estimativas de 25 países latino-americanos (BARCELO et. al., 2003).

Diante desta realidade, a Organização Mundial de Saúde, através da Iniciativa Global para Eliminação de Cegueira Evitável (*Vision 2020 – The Right To Sight - Global Initiative For The Elimination Of Avoidable Blindness*) estabeleceu diretrizes para incentivar muitos países a desenvolver estratégias de rastreamento para o diagnóstico e tratamento precoces da retinopatia diabética. O objetivo principal dessa iniciativa é prevenir o desenvolvimento e a consequente perda visual ocasionada por essa condição, sobretudo em países onde o diabetes é um problema de saúde pública, levando em conta os recursos disponíveis e a infraestrutura dos serviços saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006).

A literatura especializada aponta os seguintes fatores de risco para o desenvolvimento da retinopatia diabética: tempo de diabetes, níveis de glicemia e hemoglobina glicosilada, presença de hipertensão arterial sistêmica, dependência de insulina, níveis de lipídeos séricos,

além de gravidez, fatores nutricionais e genéticos. Porém, há uma escassez de estudos que estabeleçam uma quantificação dos percentuais de risco desses fatores, a fim de verificar aqueles que possuem maior impacto na probabilidade de desenvolver complicações que levem à perda visual pela retinopatia diabética, e, portanto, necessitam de intervenção terapêutica precoce, o que motivou a realização desta pesquisa. Além disso, dados da literatura reforçam ainda que os resultados anatômicos e visuais para o tratamento com injeção intravítrea de anti-VEGF em pacientes com edema macular diabético estão diretamente relacionados a determinados fatores de risco, características clínicas e anatômicas dos pacientes tratados, bem como depende do quão precocemente é feito o diagnóstico e tratamento dessa complicação.

No presente estudo, foi proposta a realização de uma investigação a respeito da quantificação e hierarquização dos fatores de risco para a necessidade de injeção intravítrea (IIV) de anti-VEGF em pacientes com edema macular diabético no Estado da Paraíba, em virtude da inexistência de tais informações para este grupo de indivíduos. Em outras palavras, a pesquisa objetivou a propositura de um modelo probabilístico capaz de detectar os fatores determinantes que tivessem maior impacto na necessidade de realização de uma injeção intravítrea de anti-VEGF nesses indivíduos. Partiu-se do pressuposto de que essa ferramenta poderia servir como coadjuvante na tomada de decisão diante dos casos de edema macular diabético, sobretudo em localidades onde não há disponibilidade do exame padrão – ouro (tomografia de coerência óptica de mácula), uma vez que constitui um exame de alto custo e difícil acesso, devido à pouca disponibilidade deste equipamento nos serviços de oftalmologia.

Analisando os fatores de risco individualmente, observamos que a variável sexo foi estatisticamente significativa para o desfecho na primeira etapa (análise de regressão logística simples, ao nível de 10% de significância), com p-valor de 0,545. Porém, na etapa de regressão logística múltipla, esta não se mostrou significativa para o desenvolvimento de edema macular e a necessidade de realização de IIV, o que corrobora com os dados da literatura (ASENSIO-SÁNCHEZ, 2008; JEW et. al., 2012; YAU, 2012; CHANNA et. al., 2014). Uma revisão sistemática publicada em 2012 mostrou que 52% do total de pacientes com retinopatia diabética eram do sexo feminino (YAU, 2012). Na presente amostra, dentre os indivíduos com indicação do tratamento, 52,94% eram do sexo feminino e 47,05% eram do sexo masculino.

Em relação à idade, estudos mostram que a maioria dos pacientes com edema macular diabético (EMD) tem idade mais avançada, em média entre 64 - 66 anos (ASENSIO-

SÁNCHEZ, 2008; CHANNA et. al., 2014), semelhante ao encontrado nesta amostra (a média de idade dos pacientes com indicação de IIV foi de 60,65 anos). Entretanto, assim como em outros estudos que também utilizaram o modelo de regressão logística, a variável idade não foi considerada estatisticamente significativa (JEW et. al., 2012; VARMA, R. et. al., 2014). Nesta pesquisa, dentre os pacientes do grupo sem indicação do tratamento, a média de idade foi semelhante (58,02 anos). O mesmo ocorreu para a variável cor/raça, uma vez que a maioria dos pacientes de ambos os grupos (desfecho zero e desfecho um) era da cor branca (43,47% e 52,94%, respectivamente) ou parda (47,82% e 41,17%, respectivamente), não se mostrando estatisticamente significativa para a necessidade de IIV por EMD, o que está de acordo com alguns dados encontrados na literatura, em que a variável raça também não se mostrou significativa para a ocorrência do desfecho em questão (JEW et. al., 2012; CHANNA et. al., 2014).

Analisando os dados relativos ao estado civil, escolaridade, renda e situação de trabalho, não foram encontrados na literatura estudos que verificassem a relação dessas variáveis como fatores de risco para o desenvolvimento de EMD e a necessidade de IIV de anti-VEGF. Neste estudo, a maioria dos pacientes que não tiveram indicação de IIV encontrava-se em união estável (60,86%), tinha o ensino fundamental incompleto (33%), eram aposentados (43%) e pertenciam à classe econômica B2 (30%). Já os que tiveram indicação do tratamento em sua maioria também se encontravam em união estável (52,94%), tinham o ensino médio completo (38%), eram aposentados (65%) e também pertenciam à classe econômica B2 (29%). As variáveis estado civil, escolaridade e renda não foram estatisticamente significativas para o desfecho em questão, o que pode ser decorrente da semelhança dessas características entre os dois grupos da amostra desta pesquisa, conforme verificado nos resultados acima. A variável situação de trabalho, após categorizada, mostrou como significativa a categoria aposentado, com p-valor 0,04, permanecendo posteriormente no modelo final. Esse resultado pode estar relacionado à idade mais avançada desse grupo de pacientes, apesar da variável idade, isoladamente, não ter se mostrado estatisticamente significativa. Além disso, a média de idade entre os indivíduos aposentados (42 pacientes), foi de 65,5 anos, enquanto a média entre os não – aposentados (38 pacientes) foi de 52,1 anos. Um estudo de 2015 analisando os fatores de risco para retinopatia diabética e edema macular diabético em pacientes da Áustria e Alemanha reportou que os indivíduos do grupo com edema macular tinham idade mais avançada (HAMMES et. al., 2015).

Considerando os resultados do histórico pessoal, na etapa de regressão logística simples, foram estatisticamente significativas, ao nível de 10% de significância, as variáveis:

tempo de duração do diabetes mellitus (p-valor 0,02), maior tempo de intervalo entre o diagnóstico e a primeira consulta com oftalmologista (p-valor 0,06), maiores taxas de pressão arterial sistólica (p-valor 0,03) e índice de massa corpórea (p-valor 0,07). Esses resultados são semelhantes a outros estudos que também detectaram maior prevalência de retinopatia diabética e edema macular diabético em indivíduos com maior tempo de duração da doença (KLEIN, R. et. al., 1984; JEW et. al., 2012; YAU, 2012; VARMA, R. et. al., 2014; HAMMES et. al., 2015), e maior taxa de hipertensão arterial sistêmica (THE EFFECT..., 1993; INTENSIVE..., 1998; ASENSIO-SÁNCHEZ, 2008; YAU, 2012; HAMMES et. al., 2015). O estudo de Jew e colaboradores, publicado em 2012, mostrou que o tempo de duração do DM foi significativamente maior no grupo com edema macular (12.72 ± 5.66) do que no grupo sem essa complicação (8.57 ± 5.66) com p-valor = 0.001 (JEW et. al., 2012). No presente estudo, a média do tempo de DM no grupo com edema macular e indicação de IIV foi de $16,9 \pm 9,87$, comparado com $11,1 \pm 10,46$ anos no grupo sem indicação do tratamento. Asensio-Sánchez e colaboradores mostraram que o aumento na pressão arterial foi significativamente associado ao EMD, com risco 1,55 vezes maior (IC 1.56-1.78) (ASENSIO-SÁNCHEZ, 2008).

Alguns estudos que também utilizaram análise de regressão logística demonstraram que o $IMC > 35$ foi significativo para o desenvolvimento de retinopatia diabética, mas não para o edema macular (JEW et. al., 2012; HAMMES et. al., 2015). Na etapa de análise da regressão logística múltipla desta pesquisa, quando analisadas em conjunto com outras variáveis, o tempo de doença, o tempo entre o diagnóstico e a primeira consulta com oftalmologista, a pressão arterial sistólica e o IMC não se mostraram significativas para o modelo final, a um nível de significância de 5%.

Apesar da terapia insulínica, sobretudo de forma intensiva, ser descrita em alguns estudos como significativa para o desenvolvimento de edema macular (ASENSIO-SÁNCHEZ, 2008; HAMMES et. al., 2015), o uso ou não de insulina e o tipo de diabetes (DM1 ou DM2) não se mostraram significativas para o desenvolvimento do EMD e a necessidade de IIV neste estudo. Provavelmente esse fato é um reflexo das características desta amostra, uma vez que a quase totalidade dos pacientes dos dois grupos era portadora de DM tipo 2 (98% e 97%, respectivamente) e a maioria deles não fazia uso de insulina em ambos os grupos (54% e 53%, respectivamente). O mesmo ocorreu para as variáveis tabagismo atual, tabagismo progresso e atividade física. A maioria dos pacientes de ambos os grupos declararam ser não-fumantes (93% e 91%, respectivamente). Já em relação ao tabagismo progresso, 50% dos indivíduos do grupo sem indicação de IIV declararam ser ex-

tabagistas, contra apenas 32% no grupo com indicação do tratamento. 52% dos indivíduos do grupo sem indicação de IIV afirmaram praticar atividade física regular, contra 41% dos que tiveram indicação do tratamento.

Assim como nesta pesquisa, a variável tabagismo, em alguns estudos, não mostrou significância estatística para o desfecho (JEW et. al., 2012; HAMMES et. al., 2015), porém um estudo publicado em 2008 por Asensio-Sánchez e colaboradores mostrou associação significativa entre essa característica e o edema macular diabético (ASENSIO-SÁNCHEZ, 2008).

Analisando ainda os resultados relativos ao histórico pessoal, a etapa de regressão logística simples detectou como significativas, ao nível de 10% de significância, a presença de histórico pessoal de: retinopatia diabética, edema macular, injeção intravítrea e panfotocoagulação a laser. Contudo, na análise de regressão logística múltipla, ao nível de significância de 5%, permaneceram como significativos para o modelo final apenas o histórico pessoal de retinopatia diabética e de injeção intravítrea (p-valor 0,006 e 0,002, respectivamente). Foi detectada uma forte correlação entre as variáveis histórico pessoal de edema macular e histórico pessoal de injeção intravítrea, motivo pelo qual a primeira foi excluída do modelo (considerando que esse histórico era dependente da memória do paciente, era mais provável o indivíduo lembrar-se de ter sido submetido à injeção intravítrea, que é um procedimento cirúrgico, do que lembrar com segurança se já teve ou não edema macular, uma vez que nem sempre essa condição é explicada ao paciente ou ainda pela falta de compreensão do mesmo sobre esta complicação). Não foram encontrados na literatura especializada estudos que analisassem essas variáveis em relação ao desfecho em questão, sendo, portanto, uma contribuição desta pesquisa.

Em relação ao histórico familiar, foi encontrada a mesma limitação relativa às variáveis sócio-econômicas, isto é, impossibilidade de comparação com dados da literatura uma vez que os estudos que avaliam os fatores de risco para o desenvolvimento de EMD não levam em consideração esta variável. Nesta pesquisa, apenas o histórico familiar de retinopatia diabética se mostrou estatisticamente significativo, com p-valor 0,02, na etapa de regressão logística simples. No entanto, na etapa de análise da regressão logística múltipla, quando analisada em conjunto com outras variáveis, esta não se mostrou significativa para o modelo final.

Considerando a análise dos exames complementares, os dados que refletem o controle glicêmico são a glicemia de jejum (GJ) e a hemoglobina glicosilada (HBA1C). Na etapa de regressão logística simples, ao nível de 10%, a glicemia de jejum se mostrou significativa,

com p-valor 0,057 e a hemoglobina glicosilada, após categorização, foi significativa quando acima de 0,1 (HBA1C>10%), apresentando p-valor 0,04. Esses resultados são condizentes com os dados encontrados na literatura, uma vez que maiores taxas tanto de GJ quanto de HBA1C são consideradas fortemente associadas a uma maior probabilidade de desenvolver edema macular diabético (THE EFFECT..., 1993; INTENSIVE...,1998). Estudos utilizando regressão logística (JEW et. al., 2012; VARMA, R. et. al., 2014; HAMMES et. al., 2015) mostraram resultados semelhantes: um estudo de Warma, et al, publicado em 2014, verificou que cada aumento em 1% na taxa de HBA1C aumenta em 1,47 vezes o risco de evoluir com EMD (IC, 1.26–1.71; p –valor <0.0001) (VARMA, R. et. al., 2014). Hammes e colaboradores, em 2015, reportaram que indivíduos com taxa de HBA1C acima de 8% tem um risco 1,21 vezes maior de apresentar EMD (IC 1,137–1,279; p-valor <0,0001) (HAMMES et. al., 2015). Ao tentar categorizar a variável HBA1C acima de 8%, para o nosso estudo, esta não se mostrou significativa, o que ocorreu apenas quando a categoria foi considerada acima de 10%, conforme descrito acima.

Em relação à dislipidemia, a literatura especializada reporta que altos índices de colesterol total (CT), colesterol LDL e triglicerídios (TGL) possuem associação significativa com o desenvolvimento do EMD, mas não os níveis de HDL (THE EFFECT..., 1993; INTENSIVE...,1998; ASENSIO-SÁNCHEZ, 2008; JEW et. al., 2012; HAMMES et. al., 2015). Esses resultados foram similares aos encontrados no presente estudo. Na primeira etapa da análise de regressão logística simples, foram significativamente associados ao desfecho o colesterol total (p-valor 0,04), o LDL (p-valor 0,05) e o TGL, sendo este último significativo após categorização (p-valor 0,044 para a categoria TGL>150 mg/dL). A variável HDL não se mostrou significativa (p-valor 0,92). Na análise de regressão logística múltipla, nos modelos separados por grupos e considerando um nível de significância de 5%, permaneceu apenas a variável TGL>150. Esta última, após análise em conjunto com as variáveis dos outros grupos, não foi significativa para o modelo final.

Por fim, a variável proteinúria no sumário de urina (PTNEAS) foi considerada estatisticamente significativa para o desfecho em questão quando realizada a regressão logística simples (p-valor 0,015), o que está de acordo com os dados da literatura acerca dessa variável (GREGORY et. al., 2012; PEDRO et. al., 2010; ASENSIO-SÁNCHEZ, 2008; HAMMES et. al., 2015). Vale salientar que a maioria dos estudos consideraram a microalbuminúria na urina de 24h, exame que tem maior especificidade e sensibilidade do que o sumário de urina. No entanto, este último foi utilizado por ser um exame mais acessível e simples de ser realizado, uma vez que alguns pacientes não conseguem coletar corretamente

a urina de 24h. Na análise por grupos de variáveis, esta ainda permaneceu significativa com p-valor=0,02. No entanto, quando analisada no modelo de regressão logística múltipla, esta variável não foi considerada significativa para o modelo final.

Analisando os dados da literatura aqui descritos, verificamos que a maioria dos estudos descreve apenas o perfil dos pacientes com edema macular diabético, analisando a média, porcentagem e desvio-padrão das variáveis quantitativas, e poucos deles analisam de maneira mais específica o impacto que algumas variáveis possam apresentar em relação a esse desfecho. O proposto e alcançado, a partir deste estudo utilizando a análise de regressão logística simples e múltipla, foi investigar a associação dos fatores de risco que pudessem ser determinantes para o desenvolvimento do edema macular diabético e a necessidade de tratamento com injeção intravítrea de anti-VEGF, construindo um modelo preditivo capaz de verificar quais as variáveis mais fortemente associadas a esse desfecho.

Conforme observado no modelo final deste estudo, as variáveis APOS (aposentado), HPRD (história pessoal de retinopatia diabética) e HPIIV (história pessoal de injeção intravítrea), foram estatisticamente significativas em relação ao desfecho com indicação de IIV. A partir da análise e interpretação da *odds ratio* (OR), um indivíduo diabético que é aposentado (isto é, mais idoso) tem uma chance aproximadamente 5 vezes maior de apresentar edema macular com indicação de IIV do que os indivíduos mais jovens, em idade laborativa (p-valor 0,05). Aqueles indivíduos que possuem história pessoal de retinopatia diabética possuem cerca de 20 vezes mais risco de desenvolver edema macular com indicação de IIV do que aqueles que não possuem (p-valor 0,006). Além disso, há um aumento de aproximadamente 23 vezes no risco de necessitar de injeção intravítrea em indivíduos diabéticos que já se submeteram a esse tratamento pelo menos uma vez do que aqueles que ainda nunca necessitaram de tal procedimento (p-valor 0,002).

O fato de determinadas variáveis consideradas significativas para o desfecho em questão em outros estudos (tais como uso de insulina, tempo de doença, pressão arterial sistólica e diastólica, IMC, hemoglobina glicosilada, colesterol total, LDL e TGL) não terem entrado no modelo final deste estudo pode ser decorrente do pequeno número de casos (80 pacientes) e das características desta amostra, que apresentou semelhança nos resultados de algumas variáveis entre os grupos, conforme descrito acima.

8 CONCLUSÃO

No presente estudo, foi possível concluir, a partir do modelo de regressão logística proposto com base na análise conjunta dos fatores de risco, que um indivíduo diabético que se apresenta com queixa de baixa acuidade visual e possui as seguintes características: ser aposentado (isto é, com idade mais avançada), ter histórico pessoal de retinopatia diabética e histórico positivo para tratamento prévio com anti-VEGF, deve ser encaminhado imediatamente ao oftalmologista (preferencialmente um especialista em retina), pois apresenta uma probabilidade, com 91,17% de acerto, de apresentar edema macular diabético com indicação de injeção intravítrea de anti-VEGF. Em outras palavras, o modelo teve uma taxa de acerto total de 82,5%, onde, em 91,17% dos casos, o modelo mensurou de forma coerente a necessidade do tratamento em questão, e em 76,1% dos casos o modelo acertou quando previu que o indivíduo não precisaria deste tratamento.

Isoladamente, se um indivíduo diabético é aposentado (isto é, mais idoso) tem uma chance aproximadamente 5 vezes maior de apresentar edema macular com indicação de IIV do que os indivíduos mais jovens, em idade laborativa. Aqueles indivíduos que possuem história pessoal de retinopatia diabética possuem cerca de 20 vezes mais risco de desenvolver edema macular com indicação de IIV do que aqueles que não possuem. Além disso, há um aumento de aproximadamente 23 vezes no risco de necessitar de injeção intravítrea em indivíduos diabéticos que já se submeteram a esse tratamento pelo menos uma vez do que aqueles que ainda nunca necessitaram de tal procedimento.

Foram detectadas algumas limitações neste estudo, sendo uma delas a temporalidade, uma vez que algumas informações dependiam da memória dos indivíduos para revelar dados passados, constituindo, portanto, um dado subjetivo e de difícil confiabilidade.

Além disso, outra desvantagem inerente aos estudos transversais é a impossibilidade de determinar o tempo de exposição a determinado fator de risco até o desfecho, uma vez que, neste caso, o desfecho e os demais fatores são obtidos e analisados num mesmo momento.

Uma outra limitação deste estudo é relativa ao pequeno tamanho da amostra (80 pacientes) e suas características, o que pode ter influenciado no fato de determinadas variáveis consideradas significativas para o desfecho em questão em outros estudos não terem entrado no modelo final desta pesquisa. Isto reforça a necessidade de mais estudos avaliando os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de edema macular diabético e a necessidade de IIV de anti-VEGF, com maior número de indivíduos, a fim de nortear a prática médica, o

que pode contribuir para a redução da prevalência de cegueira irreversível por esta complicação.

Além disso, como proposta futura, é de suma importância acrescentar neste tipo de estudo uma avaliação do impacto desses fatores de risco na resposta ao tratamento, isto é, nos resultados anatômicos (espessura macular central no TCO de mácula) e visuais (acuidade visual), a fim de determinar aqueles passíveis de prevenção ou intervenção terapêutica precoce, o que pode majorar a probabilidade de sucesso no tratamento.

O processo avaliativo do modelo logístico proposto nesse trabalho tem a função de auxiliar e não substituir o profissional médico no planejamento e tomada de decisão em relação ao tratamento em questão. Em suma, foi proposto um modelo de avaliação e de predição para servir como ferramenta coadjuvante na tomada de decisão, sobretudo do médico não-retinólogo, a fim de encaminhar para o diagnóstico e tratamento precoces os pacientes com retinopatia diabética e sua principal causa de baixa acuidade visual – o edema macular diabético –, o que pode ser decisivo na prevenção da perda visual irreversível nesses pacientes.

REFERÊNCIAS

- AIELLO, L. P. et. al. Evolving guidelines for intravitreal injections. **Retina**, v. 24, p. 3-19, 2004.
- _____. Factors associated with improvement and worsening of visual acuity 2 years after focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. **Ophthalmology**, v. 117, n. 5, p. 946-953, maio, 2010.
- AIELLO, L. P.; WONG, J. S. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complications. **Kidney Int. Suppl.**, v. 77, p. 113-119, set., 2000.
- ALBERTI, K. G. M. M.; ZIMMET, P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. **Diabet. Med.**, v. 15, n. 7, p. 539-553, jul., 1998.
- AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY. Preferred practice patterns. Diabetic Retinopathy PPP. 2014. Disponível em: <<http://www.aaopt.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp--2014>>.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**. v. 36, s. 1, p. 67-74, jan., 2013.
- ASENSIO-SÁNCHEZ, V. M. et. al. Clinically significant diabetic macular edema: systemic risk factors. **Arch. Soc. Esp. Oftalmol.**, v. 83, n. 3, p. 173-176, 2008.
- BARCELO, A. et. al. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 81, p. 19-27, 2003.
- BECK, R. W. et. al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. **Arch. Ophthalmol.**, v. 127, n. 3, p. 245-251, mar., 2009.
- BHAGAT, N. et. al.. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. **Surv. Ophthalmol.**, v. 54, n. 1, p. 1-32, jan./fev., 2009.
- BOSCO, A.; GONÇALVES, E. R. **Diabetes Mellitus: prevenção e tratamento da retinopatia.** Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2004.
- BOYER, D. S. et. al. Outcomes with As-Needed Ranibizumab after Initial Monthly Therapy: Long-Term Outcomes of the Phase III RIDE and RISE Trials. **Ophthalmology**, v. 122, n. 12, p. 2504-2513, dez., 2015.
- BROWN, G. C. Arterial occlusive disease. In: REGILLO, C. A.; BROWN, G. C.; FLYNN JR, H. W. **Vitreoretinal diseases: the essentials.** New York: Thieme; 1999. p. 97-117.
- CHANNA, R. et. al. Factors affecting visual outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab. **Eye (Lond)**, v. 28, n. 3, p. 269-278, 2014.

CHEN, E. et. al. Endophthalmitis after intravitreal injection: the importance of viridans streptococci. **Retina**, v. 31, p. 1525-1533, 2011.

CHEW, E. Y. et. al. Metabolic control and progression of retinopathy: The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. **Diabetes Care**, v. 18, p. 631-637, 1995.

CRUICKSHANKS, K. J. et. al. The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy. The Wiscosin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. **Ophthalmology**, v. 100, n. 6, p. 862-867, 1993.

CUNHA-VAZ, J. et. al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous implants: long-term benefit in patients with chronic diabetic macular edema. **Ophthalmology**, v. 121, n. 10, p. 1892-903, out., 2014.

DANIS, R. P. et. al. Diurnal variation in retinal thickening measurement by optical coherence tomography in center-involved diabetic macular edema. Diabetic retinopathy clinical research network. **Arch. Ophthalmol.**, v. 124, p. 1701-1707, 2006.

DAVID, G. A. **Logistic Regression**. Illinois: Burr Ridger. 1996. p. 410

DIABETIC Retinopathy Study. Report number 6. Design, methods and baseline results. Report number 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Prepared by the Diabetic Retinopathy. Invest. **Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 21, p. 1-226, jul., 1981.

DING, J.; WONG, T. Y. Current Epidemiology of diabetic retinopathy and macular edema. **Curr. Diab. Rep.**, v. 12, n. 4, p. 346-54, ago., 2012.

EARLY photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. **Ophthalmology**, v. 98, n. 5, p. 766-785, maio, 1991.

EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. **Ophthalmology**, n. 98, p. 786-806, 1991.

ELMAN, M. J. et. al. (Colaboradores). A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema **Ophthalmology**, v. 115, n. 9, p. 1447-1449, 2008.

ESTACIO, R. O. et. al. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 31, n. 6, p. 947-53, 1998.

EVANGELISTA, I. W. Q. et. al. **Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas em Oftalmologia**. Unidade da Visão, Hospital Universitário Lauro Wanderley, EBSEH-UFPB. 2. ed, 2015.

FARAH, M. E.; PENHA, F. M. **Tomografia de coerência óptica – TCO: domínio espectral e novas tecnologias**. 3. Ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2015. p. 11-16, 163-172.

FÁVERO, L. P. et. al. **Análise de dados:** modelagem multivariada para tomada de decisões. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. p. 442-444.

FOCAL photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. **Arch. Ophthalmol.**, v. 113, p. 1144-1155, 1995.

FONG, D. S.; CONTRERAS, R. Glitazone use associated with diabetic macular edema. **Am. J. Ophthalmol.**, v. 147, n. 4, p. 583-586, 2009.

FRIBERG, T. R. et. al. Ultrawide angle fluorescein angiographic imaging: a comparison to conventional digital acquisition systems. **Ophthalmic. Surg. Lasers. Imaging**, v. 39, n. 4, p. 304-311, 2008.

FUNATSU, H. et. al. Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. **American Journal of Ophthalmology**, v.133, n. 1, p.70-77, jan., 2002.

_____. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. **Ophthalmology**, v.110, n. 9, p.1690-1696, set., 2003.

GLASER, B. M. et. al. Retinal pigment epithelial cells release inhibitors of neovascularization. **Ophthalmology**, v. 94, p. 780-784, 1987.

GREGORY, L. et. al. **Retina e Vítreo:** 2010-2011, revisão 2008-2009. São Paulo: Santos, 2012, p. 112, 113, 157.

HALLER, J. A. et. al. Randomized controlled trial of na intravitreous dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. **Arch. Ophthalmol**, v. 128, n. 3, p. 289-96, mar., 2010.

HAMMES, H. P. et. al. Risk Factors for Retinopathy and DME in Type 2 Diabetes-Results from the German/Austrian DPV Database. *PLoS One*, v. 10, n. 7, jul., 2015.

HEE, M. R. et al. Quantitative assesment of macular edema with optical coherence tomography. **Arch. Ophthalmol.**, v. 113, p. 1019-1029, 1995.

HENRICSSON, M. et. al. The effect of glycaemic control and the introduction of insulin therapy on retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Diabet. Med.** v. 14, n. 2, p. 123-131, 1997.

HOCHMAN B, Nahas FX, Oliveira Filho RS, Ferreira LM. Desenhos de pesquisa. **Acta Cir Bras** [serial online] 2005;20 Suppl. 2:02-9. Disponível em URL: <http://www.scielo.br/acb>

INDICATIONS for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Diabetic Retinopathy Study Report no. 14. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. **Int. Ophthalmol. Clin.**, v. 27, p. 239- 253, 1987.

INTENSIVE blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). **Lancet.**, v. 352, n. 9131, p. 837-53, 1998.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas. 6. ed. 2014. Disponível em: <www.idf.org/diabetesatlas>. Acesso em: 03 de Dezembro de 2015.

_____. IDF Diabetes Atlas. 7. ed. 2015. Disponível em: <www.idf.org/diabetesatlas>. Acesso em: 03 de Jan. de 2017.

JEW, O. M. et. al. Risk factors for clinically significant macular edema in a multi-ethnics population with type 2 diabetes. **Int. J. Ophthalmol.**, v. 5, n. 4, 2012.

KAINES, A. et. al. Ultrawide angle angiography for the detection and management of diabetic retinopathy. **Int. Ophthalmol. Cli.**, v. 49, n. 2, p. 53-59, 2009.

KANG, S. W.; PARK, C. Y.; HAM, D. I. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. **Am. J. Ophthalmol.**, v. 137, p. 313-322, 2004.

KERNT, M.; KAMPIK, A. Endophthalmitis: pathogenesis, clinical presentation, management, and perspectives. **Clin. Ophthalmol.**, v. 4, p. 121-135, 2010.

KLEIN, R. et. al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. **Arch. Ophthalmol.**, p. 1464-1474, 1984.

_____. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. **Arch. Ophthalmol.**, v. 102, p. 527-32, 1984.

_____. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XVIII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. **Ophthalmology**, v. 105, p. 1801-1815, 1998.

KLEIN, R; KLEIN, B. E.; MOSS, S. E. Visual impairment in diabetes. **Ophthalmology**, v. 91, n. 1, p. 1-9, jan., 1984.

LEESE, G. P.; MORRIS, A. D.; OLSON, J. A national retinal screening programme for diabetes in Scotland. **Diabet. Med.**, v. 20, n. 12, p. 962-964, 2003.

LUCENTIS: solução para injeção. Responsável Técnico Virginia da Silva Giraldi. São Paulo: Novartis Pharma, 2015. Bula de Remédio.

MARTIDIS, A. et. al. Intravitreal Triamcinolone for Refractory Diabetic Macular Edema. **Ophthalmology**, v. 109, p. 920-927, 2002.

MASSIN, P. et. al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicentre phase II study. **Diabetes Care**, v. 33, n. 11, p. 2399-2405, nov., 2010.

MATSUMOTO, M.; YOSHIMURA, N.; HONDA, Y. Increased production of transforming growth factor β 2 from cultured human retinal pigment epithelial cells by photocoagulation. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 35, p. 4645-4652, 1994.

MENDES, A. B. V et. al. Prevalence and correlates of inadequate glycaemic control: results of a Nationwide survey in 6.671 adults with diabetes in Brazil. **Acta. Diabetol.**, v. 47, n. 2, p. 137-145, jun., 2010.

MITCHELL, P. et. al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. **Ophthalmology**, v. 118, n. 4, p. 615-625, abr., 2011.

MITCHELL, P.; YONG, T. Y. Management paradigms for diabetic macular edema. **Am. J. Ophthalmology**, v. 157, n. 3, p. 505-313, 2014.

NGUYEN, Q. D. et. al. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. **Ophthalmology**, v. 116, n. 11, p. 2175-2181, nov., 2009.

_____. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. **Ophthalmology**, v. 117, n. 11, p. 2146-2151, nov., 2010.

NOVARTIS EUROPHARM LTD. Lucentis® (ranibizumabe) summary of product characteristics. 2011. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf>. Acesso em: 2 de Dezembro de 2011.

OLIVEIRA, J. E P.; VENCIO, S. (Orgs.). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014**. São Paulo: AC Farmacêutica, 2014. p. 142-145.

OLK, R. J.; LEE, C. M. **Diabetic Retinopathy: practical management**. Philadelphia: J. B. Lippincott Company, 1993.

PEDRO, R. A. et. al. Prevalence and relationship between diabetic retinopathy and nephropathy, and its risk factors in the North-East of Spain, a population-based study. **Ophthalmic. Epidemiol.**, v. 17, n. 4, p. 251-265, 2010.

PHOTOCOAGULATION for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. **Archives of Ophthalmology**, v.103, p. 1796-1806, 1985.

PHOTOCOAGULATION for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. **Arch. Ophthalmol.**, v. 103, p. 1796-1806, 1985.

PHOTOCOAGULATION treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. **Ophthalmology**, v. 88, p. 583-600, 1981.

POULAKI, V. et. al. Acute intensive insulin therapy exacerbates diabetic blood-retinal barrier breakdown via hypoxia inducible factor - 1alpha and VEGF. **J. Clin. Invest.**, v. 109, n. 6, p. 805-15, 2002.

ROMERO-AROCA, P. Managing diabetic macular edema: the leading cause of diabetes blindness. **World J. Diabetes**, v. 2, n. 6, p. 98-104, 2011.

ROYAL COLLEGE OF OPHTHALMOLOGISTS. Guidelines for the management of diabetic retinopathy. London, 2012.

SCHLOTTMANN, P. et. al. Definição dos padrões de boas práticas para o diagnóstico e tratamento da retinopatia diabética e do edema macular diabético na América Latina. **Vision Pan-America**, v. 13, n. 3, 2014.

STEFANSSON, E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. **Acta. Ophthalmol. Scand.**, v. 79, p.435-440, 2001.

STRONG, K. et. al. Preventing chronic diseases: how many lives we can save? **Lancet.**, v. 366, n. 9496), p. 1578-1582, out., 2005.

THE EFFECT of intensive treatment of diabetes on development and progression of long-term complications in insulin-dependet diabetes mellitus. **N. Eng. J. Med.**, v. 329, n. 14, p. 977-986, set., 1993.

THYLEFORS, B. Epidemiological patterns of ocular trauma. **Aust. N. Z. J. Ophthalmol.**, v. 20, p. 95-98, 1992.

TIGHT blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. **BMJ.**, v. 317, n. 7160, p. 703-13, 1998.

VARMA, R. et. al. Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Macular Edema in the United States. **JAMA Ophthalmol.**, v. 132, n. 11, p. 1334-1340, nov., 2014.

VILELA, M. A. P. **Angiografia fluoresceínica: fundamentos e correlações**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. p. 33-38, 159-171.

WILKINSON, C. P et. al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. **Ophthalmology**, v. 110, n. 9, p. 1677-1682, set., 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Prevention of blindness from diabetes mellitus: report of a WHO consultation in Geneva, Switzerland, 9-11-november-2005**, 2006.

_____. Vision 2020. Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness: action plan 2006-2011. Geneva, 11-13, July, 2006.

XU, L. et. al. Ocular and systemic factors associated with diabetes mellitus in the adult population in rural and urban China. The Beijing Eye Study. **Eye (Lond.)**, v. 23, n. 3, p. 676-82, mar., 2009.

YAU, J. W. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. **Diabetes Care**, v. 35, n. 3, p. 556–564, 2012.

Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

De acordo com a Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Este projeto tem como título **MODELO PREDITIVO PARA INTERVENÇÃO COM INJEÇÃO INTRAVÍTREA DE ANTI-VEGF EM PACIENTES COM EDEMA MACULAR DIABÉTICO**, e apresenta como objetivo auxiliar a decisão da realização injeção intravítrea de anti-VEGF (um medicamento utilizado no tratamento de pacientes com edema macular diabético) a partir da identificação da existência e da hierarquia dos fatores de risco que compõem o perfil dos indivíduos adultos diabéticos no município de João Pessoa-PB. Será desenvolvido pela acadêmica Aline Roseane Queiroz de Paiva Faria da Pós-graduação em Modelos de Decisão e Saúde da Universidade Federal da Paraíba – UFPB, sob a orientação do Professor Doutor Eufrásio de Andrade Lima Neto e do Professor Doutor César Cavalcanti da Silva. A sua participação no projeto é voluntária e, portanto, o (a) senhor (a) não é obrigado (a) a fornecer as informações e/ou colaborar com as atividades solicitadas pelo pesquisador (a). Caso decida não participar do projeto, ou resolva desistir a qualquer momento, você não sofrerá nenhum dano ou prejuízo, nem haverá modificação na assistência que vem recebendo.

Para o desenvolvimento deste projeto serão executados os seguintes procedimentos de forma não invasiva:

- Uma anamnese/consulta para colher dados sociodemográficos, histórico atual e histórico pregresso; avaliação e exame oftalmológico completos, além do exame de tomografia de coerência óptica da mácula, um exame não-invasivo que faz uma “fotografia” da retina.

A presente pesquisa não prevê possíveis danos à saúde do avaliado, que pode sentir apenas um leve desconforto pela realização do exame, ou ainda fadiga pela realização da entrevista. O paciente participante da pesquisa se beneficiará do acompanhamento oftalmológico sistemático, que permanecerá após a sua conclusão ou ainda se o paciente decidir sair da pesquisa a qualquer momento. Solicito sua permissão para a avaliação, como também sua autorização para apresentar os resultados deste estudo em eventos científicos e publicar em revista científica.

Será garantida a privacidade dos dados e informações fornecidas, que se manterão em caráter confidencial. Por ocasião da publicação dos resultados, seu nome será mantido em completo sigilo. Fica registrado, também, que tenho conhecimento de que essas informações, dados e/ou material serão usados pelo (a) responsável pelo projeto com propósitos científicos.

Eu, _____,
declaro que fui devidamente esclarecido (a) e dou meu consentimento para participar da pesquisa, se necessário exposição da imagem, desde que se mantenha em sigilo a integridade e o anonimato da mesma e para publicação dos resultados. Estou ciente que receberei uma cópia deste documento.

João Pessoa, _____ de _____ de _____

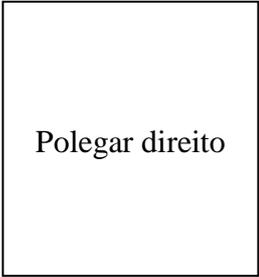
Assinatura do participante do projeto

—

Assinatura do (a) Pesquisador (a)

Telefones para contato: Aline Roseane Queiroz de Paiva Faria,
telefone (081)98844-5356 E-mail: alinerqpaiva@gmail.com

Endereço: CEP (comitê de ética em pesquisa) no 4º andar do CEROF (centro de referência oftalmológica) no 6º andar do HULW-UEPB-Campus I, s/n, Cidade Universitária, João Pessoa-PB, 58059-900. Tel: (083)32167964 (CEP) e (083) 32167209 (CEROF).



Polegar direito

Apêndice B – Instrumento de Coleta de dados - Ficha de Avaliação

Nº do prontuário: _____ Instituição _____

1. IDENTIFICAÇÃO

Nome _____

Sexo: __masculino(0) __feminino(1) Idade: ____ DN: _____ Data avaliação: _____

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ UF: _____

Fone: _____ Cel: _____

1.1 Cor/Raça: __branca(0) __preta(1) __parda(2) __amarela(3) __indígena(4)**1.2 Estado Civil:** __solteiro(0) __ em união estável(1) __ divorciado(2) __ viúvo(3)**1.3 Escolaridade:** __ analfabeto(0) __ ensino fundamental incompleto(1) __ ensino fundamental completo(2) __ ensino médio incompleto(3) __ ensino médio completo(4) __ ensino superior incompleto(5) __ ensino superior completo(6)**1.4 Situação de Trabalho:** __desempregado(0) __trabalhador informal(1) __trabalhador formal(2) __aposentado(3)**1.5 Classificação Econômica (renda familiar):** __ classe E- R\$ 477(0) __ classe D-R\$ 714(1) __ classe C2- R\$ 1.024(2) __ classe C1- R\$ 1.541(3) __ classe B2- R\$ 2.565(4) __ classe B1- R\$ 4.418(5) __ classe A2- R\$ 8.418(6) __ classe A1- R\$ 12.926(7)**1.6 Cobertura da ESF: Você é acompanhado pelo Hiperdia?** __ não(0) __ sim(1)**2. ANAMNESE****2.1 Você já? (pode marcar mais de 1(uma) alternativa)****História Pessoal**

Já tem retinopatia diabética? __ não(0) __ sim(1)

Já fez fotocoagulação a laser? __ não(0) __ sim(1)

Já teve edema macular? __ não(0) __ sim(1)

Já fez injeção intravítrea de anti-VEGF? __ não(0) __ sim(1)

2.2 Há quanto tempo tem diabetes? _____**2.3 Qual o tipo de diabetes?** __ tipo 1 (0) __ tipo 2 (1)**2.4 Qual a medicação atualmente em uso para tratamento do diabetes?** _____**2.5 Quanto tempo entre o diagnóstico do diabetes e a primeira consulta com o oftalmologista?** _____

2.6 Fuma atualmente? __ não(0) __ sim(1) (Se sim, há quanto tempo você fuma e quantos cigarros por dia/semana? _____)

2.7 Já fumou? __ não(0) __ sim(1) Se sim, há quanto tempo parou? _____

2.8 Faz diálise: __ não (0) __ sim (1) Se sim, há quanto tempo? _____

2.9 Pratica atividade física? __ não (0) __ sim (1) Se sim, qual? _____

2.10 Você é Hipertenso? __ não(0) __ sim(1)

2.11 História familiar: alguém na sua família (pode marcar mais de 1(uma) alternativa)

Tem diabetes? __ não(0) __ sim(1)

Tem retinopatia diabética? __ não(0) __ sim(1)

Já fez fotocoagulação a laser? __ não(0) __ sim(1)

Já teve edema macular? __ não(0) __ sim(1)

Já fez injeção intravítrea de anti-VEGF? __ não(0) __ sim(1)

Medicações em uso: _____

3 EXAME FÍSICO

3.1 PAS: _____ **PAD:** _____

3.2 IMC: _____

3.3 EXAME OFTALMOLÓGICO:

ACUIDADE VISUAL COM A MELHOR CORREÇÃO:

OD: _____ **DE** _____ **DC A** _____ **AVL** _____

OE: _____ **DE** _____ **DC A** _____ **AVL** _____

BIOMICROSCOPIA DE SEGMENTO ANTERIOR:

OD: _____

OE: _____

PRESSAO INTRA-OCULAR:

OD: _____ MMHG

OE: _____ MMHG

MAPEAMENTO DE RETINA:

OD: _____

OE: _____

TOMOGRÁFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA DA MÁCULA:

EMC OD: _____

EMC OE: _____

3.4 EXAMES COMPLEMENTARES:

ÚLTIMA HEMOGLOBINA GLICOSILADA: _____

PROTEINÚRIA NO EAS: __ SIM __ NAO

COLESTEROL TOTAL: _____ **HDL:** _____ **LDL** _____

TRIGLICERÍDEOS: _____

CONDUTA: _____