



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIA INÊS CORDEIRO BONITO

**EDEMA MACULAR DIABÉTICO: RESULTADOS DA ACUIDADE
VISUAL EM DOENTE TRATADOS COM ANTI-VEGF**

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE OFTALMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROF. DOUTOR RUFINO MARTINS DA SILVA
DRA. CLÁUDIA VIRGÍNIA LOURO FARINHA

MARÇO 2021

EDEMA MACULAR DIABÉTICO: RESULTADOS DA ACUIDADE VISUAL EM DOENTE TRATADOS COM ANTI-VEGF

Maria Bonito¹, Cláudia Farinha^{1,2}, Rufino Silva^{1,2}

1. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal;
2. Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal;

Autor correspondente:

Maria Inês Cordeiro Bonito

Email: ines_bonito@hotmail.com

Os autores não apresentam conflitos de interesse.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	3
RESUMO.....	4
ABSTRACT.....	5
INTRODUÇÃO.....	6
MATERIAIS E MÉTODOS.....	8
Desenho do Estudo.....	8
Seleção da Amostra.....	8
Parâmetros Analisados.....	8
Variáveis em Estudo	9
Análise Estatística.....	9
RESULTADOS.....	10
Acuidade Visual.....	11
Edema Macular Central	15
Visitas, Tratamentos e Consultas	16
DISCUSSÃO.....	18
CONCLUSÃO.....	21
AGRADECIMENTOS.....	22
REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS

AV – Acuidade Visual

BCVA – Best Correlated Visual Acuity

CES – Centro de Estudos Sociais

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

CMT – Central Macular Thickness

CNPD – Comissão Nacional de Proteção de Dados

EM – Espessura Macular

EMC – Espessura Macular Central

EMD – Edema Macular Diabético

FCL – Fotocoagulação Laser

IIV – Injeções Intra-vítreas

IVI – Intravitreal Injections

MAVC – Melhor Acuidade Visual Corrigida

RD – Retinopatia Diabética

RDP – Retinopatia Diabética Proliferativa

TCO – Tomografia de Coerência Ótica

VA – Visual Acuity

VEGF – Fator de Crescimento Vascular Endotelial

RESUMO

Objetivos: Analisar a evolução da acuidade visual (AV) dos doentes com edema macular diabético (EMD) tratados com anti-VEGF, em contexto de prática clínica diária, utilizando como base de dados a *RETINA.PT*.

Materiais e métodos: Realizou-se um estudo retrospectivo observacional a partir da base de dados *RETINA.PT*, de doentes com diagnóstico de EMD com um seguimento mínimo de 1 ano deste 2007. As variáveis em estudo foram a variação média da AV, o número de injeções e variação da espessura macular central (EMC).

Resultados: Incluímos um total de 149 olhos de 99 doentes com um tempo médio de follow-up de $4,77 \pm 0,29$ anos. A AV média inicial foi de $58,68 \pm 23,62$ letras, sendo que melhorou $0,97 \pm 15,99$ letras ($p=0,004$) ao fim do primeiro ano de tratamento, e após em média $1,23 \pm 0,98$ injeções. Neste período, 10,7% dos olhos perderam ≥ 15 letras e 12,8% ganharam ≥ 15 letras.

Aos 24, 60, 84 e 120 meses observamos uma variação de -0,86, -5,12, -7,12 e -13,69 letras, respetivamente, estatisticamente significativa apenas aos 24 ($p=0,013$) e 120 meses ($p \leq 0,001$).

A AV inicial correlacionou-se com a AV aos 12 meses ($\rho=0,803$; $p \leq 0,001$), aos 24 meses ($\rho=0,743$; $p \leq 0,001$) e aos 60 meses ($\rho=0,418$; $p \leq 0,001$), assim como com a AV inicial e AV final ($\rho=0,575$ e $p \leq 0,001$).

Dos 81 olhos com informação microestrutural relativa ao edema macular, a EMC média era $422,61 \pm 135,08$ μm no primeiro tratamento e uma variação relativa ao último tratamento de $-49,20 \pm 122,22$ μm ($p=0,038$).

Não foi encontrada correlação entre a variação da AV ou a AV final e o número de injeções.

Conclusão: Com este estudo podemos concluir que os tratamentos de anti-VEGF permitem uma AV estável a longo prazo, sendo estes resultados influenciados principalmente pela melhor acuidade visual corrigida (MAVC) no início de tratamento. Ainda assim o subtratamento é uma realidade na prática clínica, sendo assim necessário encontrar novas terapêuticas e novas estratégias de gestão de tratamentos.

Palavras chave: edema macular diabético, retinopatia diabética, anti-VEGF, base de dados, *evidencia clínica de vida real*.

ABSTRACT

DIABETIC MACULAR EDEMA: VISUAL ACUITY OUTCOMES IN PATIENTS TREATED WITH ANTI-VEGF

Purpose: To analyze the clinical evolution and outcome of anti-VEGF treatment in diabetic macular edema (DME) in a real-world clinical setting, based on RETINA.PT database.

Materials and methods: An observational retrospective study of patients diagnosed with DME with more than 1 year of follow-up since 2007 was carried out using the RETINA.PT database. The outcomes were the mean variation in visual acuity (VA), the number of injections and the mean variation in central macular thickness (CMT).

Results: We included a total of 149 eyes of 99 patients, with an average follow-up time of 4.77 ± 0.29 years. The initial mean VA was 58.68 ± 23.62 letters, with an improvement of 0.97 ± 15.99 ($p=0.004$) at the end of the first year of treatment, and after an average of 1.23 ± 0.98 injections. In this period, 10.7% of the eyes lost ≥ 15 letters and 12.8% gained ≥ 15 letters.

At 24, 60, 84 and 120 months we observed a variation of -0.86, -5.12, -7.12 and -13.69, respectively, statistically significant only at 24 ($p=0.013$) and 120 months ($p \leq 0.001$).

The initial VA correlated with the VA ($\rho=0.803$; $p \leq 0.001$), at 24 months ($\rho=0.743$; $p \leq 0.001$) and at 60 months ($\rho=0.418$; $p \leq 0.001$), as well as with initial and final VA ($\rho=0.575$ and $p \leq 0.001$).

Of the 81 eyes with microstructural information related to macular edema, the mean central macular thickness (CMT) was 422.61 ± 135.076 μm in the first treatment and a variation relative to the last treatment of -49.20 ± 122.22 μm ($p=0.038$).

No correlation was found between the variation in VA or the final VA and the number of injections

Conclusion: With this study we can conclude that anti-VEGF treatments allow a for long-term best correlated visual acuity (BCVA) stability, being mainly influenced by the BCVA at the beginning of treatment. Nevertheless, undertreatment is a reality in clinical practice, therefore it is necessary to find new therapies and new treatment management strategies.

Keywords: diabetic macular edema, diabetic retinopathy, anti-VEGF, database, real-world evidence.

INTRODUÇÃO

A retinopatia diabética (RD) é a complicação microvascular mais frequente da diabetes¹ e a principal causa de perda de visão em pacientes de idade ativa nos países desenvolvidos, tornando-se crucial travar a sua evolução com diagnóstico e tratamento o mais precocemente possível^{2,3}.

A prevalência de RD, tem vindo a aumentar ao longo dos anos^{2,4} tornando-se um problema de saúde pública que deve ser colmatado pelo seu impacto na qualidade de vida dos doentes devido à perda de capacidades básicas da vida diária como ler ou conduzir^{3,5,6}.

Estados de hiperglicemia crónicos são responsáveis por lesões na microvasculatura da retina que resultam na isquémia, *leaking* ou derrame vascular e consequente perda de visão por EMD. A evolução desta patologia culmina num estado de retinopatia diabética proliferativa (RDP), na qual a perda de visão está associada particularmente à neovascularização, que pode conduzir a hemorragias (hemovítreo) e descolamentos tracionais da retina¹.

O EMD decorre do aumento da permeabilidade vascular da retina, sendo o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) o grande responsável por este processo³. Hoje em dia as propriedades anti-angiogénicas e anti-permeabilidade dos anti-VEGF⁷ tornaram estes fármacos a primeira linha de tratamento em várias patologias oftalmológicas, como é o caso do EMD². Como segunda linha de tratamento são também utilizadas IIV de corticoides (triamcinolone, dexametasona) assim como a fotocoagulação laser (FCL)².

Vários ensaios clínicos como o RISE/RIDE³ e do DRCR.net⁸ demonstraram que os anti-VEGF, nomeadamente o ranibizumab, aflibercept e bevacizumab, são eficazes no tratamento do EMD tanto em monoterapia como em combinação com FCL, nos quais são realizados injeções intra-vítreas (IIV) mensais ou de 2 em 2 meses após dose de carga^{3,8,9}. Contudo, os exigentes protocolos de tratamento dos ensaios clínicos randomizados são difíceis de aplicar no normal contexto clínicos devido ao *burden* pessoal e financeiro tanto dos pacientes como do próprio hospital¹⁰.

Existem ainda estudos que comprovam que estes tratamentos são eficazes na prática de vida real, embora os resultados não sejam tão notórios quanto os dos ensaios clínicos, nos quais os resultados funcionais estão relacionados com a frequência dos tratamentos, no entanto são extremamente positivos permitindo aos doentes recuperar visão, numa patologia em que antes o objetivo era manter ou não perder visão^{6,7,10}.

É importante também salientar que um bom resultado funcional deste tratamento está relacionado com o bom controlo da patologia de base, neste caso da diabetes,

nomeadamente no controlo dos valores glicémicos com ajuda de antidiabéticos orais, insulinas e alterações do estilo de vida⁶.

Com este trabalho pretende-se caracterizar o tratamento do EMD com IIV de anti-VEGF realizadas no serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). Será utilizada a informação registada na base de dados RETINA.PT, aprovada pela Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPD) e pela Centro de Estudos Sociais (CES) do CHUC para a elaboração do mesmo. O estudo retrospectivo desenvolvido pretende analisar doentes com EMD com seguimento de no mínimo 365 dias. Desta forma será possível avaliar a evolução da acuidade visual, com base na MAVC ao início do tratamento, no número de tratamentos, número de consultas e intervalo de tempo entre tratamentos de forma a determinar a eficácia deste tratamento numa população em contexto clínico real, a longo prazo. Por fim, este estudo servirá ainda o propósito de melhorar os protocolos terapêuticos instituídos e contribuir para uma melhor abordagem do doente diabético.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do Estudo

Foi realizado um estudo observacional retrospectivo sobre uma amostra de 149 doentes conduzido no serviço de Oftalmologia do CHUC. Os dados utilizados foram exportados da base *RETINA.PT*, aprovada pela Comissão de Ética do CHUC (processo nºCHUC183-20) e também pela CNPD, que foram posteriormente anonimizados. Todos os participantes deste estudo foram submetidos à assinatura do consentimento informado para inclusão e utilização dos dados clínicos.

Este estudo foi conduzido em concordância com os princípios da Declaração de Helsinquia.

Seleção da Amostra

Foram incluídos neste estudo, doentes submetidos a IIV de anti-VEGF com diagnóstico prévio de EMD com tratamentos entre 2007 e 2021. Estes encontram-se registados na plataforma de estudos *RETINA.PT*, de onde foram retirados os parâmetros analisados. Foram excluídos deste estudo pacientes com tempo de seguimento inferior a 365 dias, desde a data do primeiro tratamento. Todos os doentes foram seguidos em consulta e receberam tratamentos no Serviço de Oftalmologia do CHUC.

Parâmetros Analisados

Após uma revisão dos processos clínicos dos pacientes, foram recolhidos os seguintes dados: idade, sexo, patologias oftalmológicas diagnosticadas, tratamentos recebidos incluindo IIV de anti-VEGF, corticoides e fotocoagulação laser, número total de IIV de anti-VEGF incluindo qual o fármaco utilizado (ranibizumab, bevacizumab e aflibercept), número total de consultas, MAVC inicial, aos 12, 24, 60, 84, 120 meses e final, tempo total de seguimento entre o primeiro e último tratamento, data do primeiro tratamento e data do último tratamento. Relativamente às informações sobre o edema macular central, este corresponde à espessura central foveal em μm , retirado da tomografia de coerência ótica (TCO) do doente. Assim foi recolhida informação relativa ao EMC inicial, aos 12 e 24 meses, e final.

Variáveis em Estudo

As variáveis a analisar com este estudo são a variação da MAVC, tendo em conta a MAVC no primeiro e no último tratamento realizado. Analogamente, foram analisadas outras variáveis como o número total de IIV e consultas após o início do tratamento, e a variação do edema macular.

Análise Estatística

Relativamente à análise estatística deste estudo, os dados foram exportados da plataforma RETINA.PT e posteriormente analisados, utilizando o número real de paciente em cada momento de seguimento.

São apresentadas as características demográficas e clínicas dos pacientes em estudo, com base em frequência e percentagens e as variáveis contínuas através da média e desvio padrão.

Avaliou-se a normalidade das distribuições com o teste *Kolmorov-Smirnov* de modo a serem aplicados testes estatísticos paramétricos e não paramétricos de forma correta.

Para as variáveis contínuas não paramétricas utilizamos o teste de *Mann-Whitney* e o teste de *Wilcoxon* e para as variáveis contínuas paramétricas o teste *T-student*. Para comparar múltiplos grupos foi utilizado o teste *Kruswall-WallisH*. Para a correlação entre variáveis foi utilizado o teste de *Spearman*.

Foi considerada uma diferença estatisticamente significativa para níveis de significância inferiores a 0,05 ($p \leq 0,05$).

A análise estatística foi realizada através do programa *IBM Statistical Package for Social Sciences* (SPSS®), versão 27 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA)

RESULTADOS

Encontram-se registados na base de dados *RETINA.PT* um total de 2505 olhos dos quais 227 estão diagnosticados com EMD. Destes, 204 foram submetidos a IIV de anti-VEGF. Depois de aplicados os critérios de exclusão, tempo de seguimento desde o primeiro tratamento inferior a 365 dias, foram excluídos 55 olhos.

Deste modo, foram incluídos neste estudo um total de 149 olhos de 99 doentes. Demograficamente, temos 63 pacientes (63,6%) do sexo masculino e 36 (36,4%) do sexo feminino, com uma média de idades de 62,5±11,8 anos no início do tratamento.

As características demográficas e clínicas encontram-se representada na tabela I.

Tabela I: Características demográficas e clínicas da população em estudo (adaptado de *RETINA.PT*)

Olhos, nº	149
Esquerdo, nº (%)	78 (52,3)
Direito, nº (%)	71 (47,7)
Idade no início do tratamento média±DP (min-máx)	62,53 ± 11,80 (33-88)
Sexo, nº (%)	
Masculino	63 (63,6)
Feminino	36 (36,4)
Tempo de seguimento em anos, média±DP (min-máx)	4,77±0,29 (1,0-12,3)
Acuidade visual inicial (letras), média±DP	58,68±23,62
Acuidade visual final (letras), média±DP	54,41±21,37
Varição AV (letras), média±DP	-4,27±21,59
Espessura macular, n	81
Espessura macular inicial (µm), média±DP	422,61±135,076
Espessura macular final (µm), média±DP	376,17±113,105
Varição EM (µm), média±DP	-49,20±122,22

ACUIDADE VISUAL

Relativamente aos 149 olhos em estudo, a MAVC média na primeira visita foi de $58,7 \pm 23,6$ letras e a AV média final de $54,4 \pm 21,4$ letras, num tempo de seguimento médio de $4,8 \pm 0,3$ anos. Temos uma variação das médias da AV entre a primeira e a última visita de $-4,3 \pm 21,6$ letras, que foi estatisticamente significativa ($p \leq 0,001$).

A AV média ao longo dos vários meses de tratamento de todos os doentes, encontra-se representadas no gráfico da direita da figura I, correspondentes aos valores apresentados na tabela II.

No gráfico da figura I, à esquerda, temos a evolução da AV média ao longo dos meses de seguimentos por grupos de classificação. A classificação foi baseada na MAVC da primeira consulta, dividida em cegueira legal (≤ 35 letras, 20/200), baixa visão (36-59 letras), visão de leitura (60-69 letras) e visão de condução (≥ 70 , 20/40).

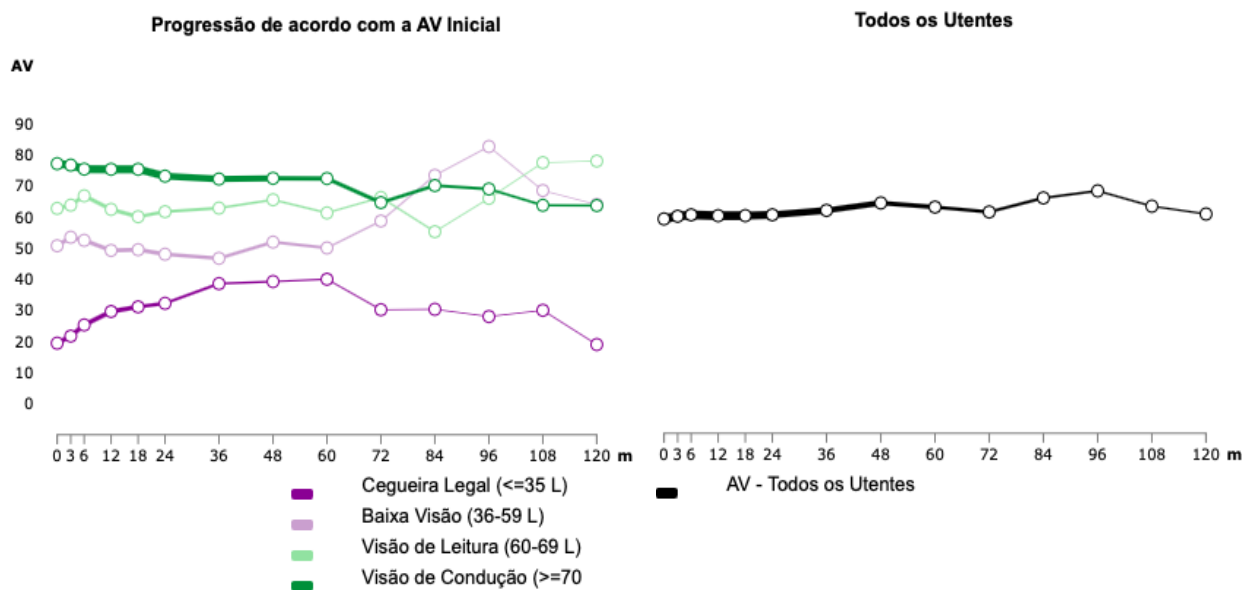


Figura I: Evolução da AV durante o seguimento (meses) de todos os pacientes (direita) e classificada de acordo com AV inicial (esquerda), com valores correspondentes aos da tabela II (de RETINA.PT).

Tabela II: AV média (letras) e Espessura Macular Central (μm) média de todos os olhos ainda em tratamento ao longo dos meses de seguimento (de RETINA.PT).

		0	3	6	12	18	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Todos os Utentes	N	149	149	149	149	149	133	113	94	70	50	41	30	23	20
	N EM	43	46	50	57	58	56	56	50	39	28	24	17	15	14
	AV	58,38	59,25	59,68	59,42	59,43	59,69	61,10	63,47	62,16	60,60	65,07	67,33	62,43	59,95
	EM	422,14	410,96	411,48	416,82	381,91	413,41	385,18	380,16	373,00	380,07	363,46	340,41	397,07	392,07
Cegueira Legal (<=35 L)	N	32	32	32	32	32	24	17	12	8	5	3	2	2	2
	N EM	2	3	4	7	8	8	8	6	4	2	2	2	2	2
	AV	19,44	21,72	25,31	29,63	31,13	32,25	38,59	39,25	40,00	30,20	30,33	28,00	30,00	19,00
	EM	658,00	454,00	650,50	504,57	346,75	445,25	429,25	466,33	404,00	502,50	502,50	502,50	502,50	502,50
Baixa Visão (36-59 L)	N	24	24	24	24	24	24	21	18	16	7	5	3	2	1
	N EM	11	12	12	12	12	13	13	12	10	5	3	2	2	1
	AV	50,75	53,50	52,50	49,25	49,50	48,04	46,71	51,94	50,06	58,71	73,40	82,67	68,50	64,00
	EM	433,73	424,67	374,17	376,00	381,08	385,62	387,15	335,67	337,20	338,40	288,67	290,00	290,00	294,00
Visão de Leitura (60-69 L)	N	22	22	22	22	22	18	16	11	9	7	7	3	2	1
	N EM	8	9	10	13	13	11	10	8	7	5	5	2	1	1
	AV	62,77	63,82	66,82	62,45	60,09	61,72	62,88	65,55	61,33	66,29	55,29	66,00	77,50	78,00
	EM	519,00	503,67	512,80	512,08	488,77	515,73	486,60	475,88	448,14	449,00	449,00	402,00	407,00	407,00
Visão de Condução (>=70 L)	N	71	71	71	71	71	67	59	53	37	31	26	22	17	16
	N EM	22	22	24	25	25	24	25	24	18	16	14	11	10	10
	AV	77,15	76,69	75,38	75,34	75,34	73,15	72,22	72,43	72,38	64,65	70,12	69,00	63,76	63,69
	EM	359,68	359,68	348,08	362,32	338,00	370,96	329,48	348,96	356,78	356,25	329,07	308,91	396,40	378,30

Legenda da Tabela:

N - Número de utentes

N EM - Número de utentes a que foi medida a espessura macular.

AV - Valores Médios de Acuidade Visual

EM - Valores Médios da Espessura Macular.

Na primeira visita, temos um total de 149 olhos, e destes, 71 (47,7%) apresentavam uma visão de condução, 22 (14,8%) uma visão de leitura, 24 (16,1%) baixa visão e 32 (21,5%) cegueira legal.

Ao fim de 1 ano de tratamentos, temos um aumento de $1,0 \pm 16,0$ letras, estatisticamente significativo ($p=0,004$). Neste mesmo período temos uma perda ≥ 15 letras em 16 olhos (10,7%), perda de 14 a 5 letras em 27 olhos (18,1%), estabilização (variação entre -4 e +4 letras) em 70 olhos (47,0%), ganho de 5 a 14 letras em 17 olhos (11,4%) e ganho ≥ 15 letras em 19 olhos (12,8%).

Aos 24 meses de seguimento, temos uma perda de ≥ 15 letras em 13 olhos (11,4%), perda de 14 a 5 letras em 34 olhos (29,8%), estabilização em 42 olhos (36,8%), ganho de 5 a 14 letras em 15 olhos (13,2%) e ganho ≥ 15 letras em 10 olhos (8,8%), que se traduz numa perda de AV média de $-0,9 \pm 15,2$ letras, estatisticamente significativo ($p=0,013$).

Ao fim de 120 meses, num total de apenas 16 olhos ainda em estudo, temos uma perda de $-13,7 \pm 21,9$ de letras, que foi estatisticamente significativo ($p \leq 0,001$), com uma estabilização em 3 olhos (18,8%), perda de 5 a 14 letras em 2 olhos (12,5%) e uma perda de ≥ 15 letras em 8 olhos (50,0%).

Aos 60 meses temos perda de $-5,1 \pm 17,2$ de letras, com uma média de 0,9 tratamentos, não sendo estatisticamente significativa ($p=0,293$), tal como aos 84 meses, em que houve uma perda de $-7,1 \pm 19,3$ de letras ($p=0,180$).

Esta variação da AV encontra-se representada abaixo, na tabela III.

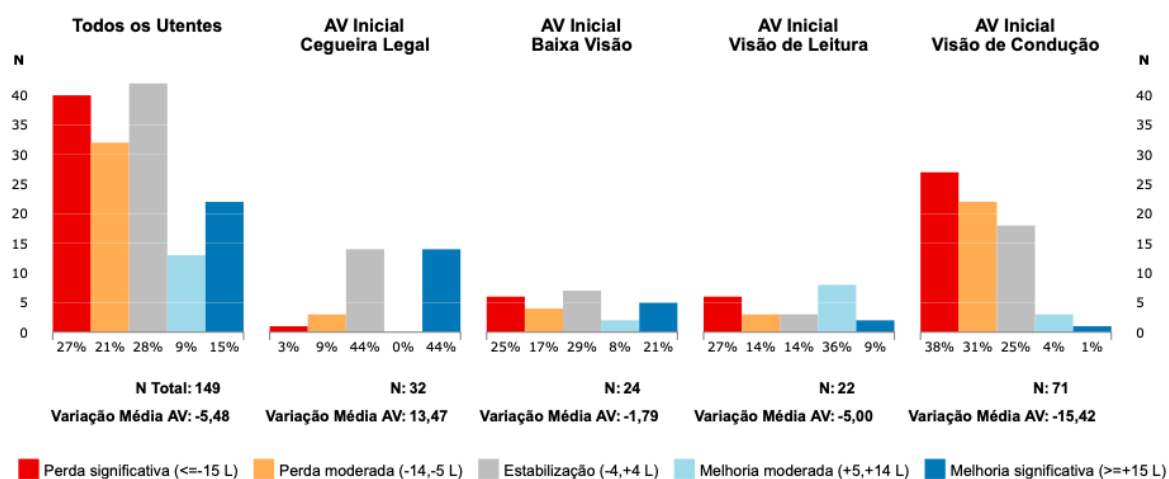


Figura II: Variação da AV, de todos os olhos, de acordo com a classificação da AV inicial (de RETINA.PT).

Tabela III: Variação das letras (nº olhos e %) e variação média da AV (média ± DP) ao fim de 12, 24, 60, 84 e 120 meses de seguimento.

	Perda de ≥ 15 letras	Perda de - 14 a - 5 letras	Estabilização - 4 a 4 letras	Ganho de 5 a 14 letras	Ganho ≥ 15 letras	Variação média da AV
12 meses (n=149)	16 (10,7%)	27 (18,1%)	70 (47,0%)	17 (11,4%)	19 (12,8%)	0,97±15,99 (p=0,004)
24 meses (n=114)	13 (11,4%)	34 (29,8%)	42 (36,8%)	15 (13,2%)	10 (8,8%)	-0,86±15,17 (p= 0,013)
60 meses (n=57)	14 (24,6%)	16 (28,1%)	15 (26,3%)	5 (8,8%)	7 (12,3%)	-5,12±17,20 (p=0,293)
84 meses (n=32)	11 (34,4%)	8 (25,0%)	8 (25,0%)	1 (3,1%)	4 (12,5%)	-7,12±19,29 (p=0,180)
120 meses (n=16)	8 (50,0%)	2 (12,5%)	3 (18,8%)	1 (6,3%)	2 (12,5%)	-13,69±21,93 (p≤0,001)

A variação da AV, em percentagem (%) de cada grupo, de acordo com a AV inicial, está representada na figura II. O grupo de doentes com AV de visão de condução foi o grupo com maior perda de letras entre o primeiro e o último tratamento, com perda média de -15,4 letras, e destes, 38% perdeu mais de 15 letras ($p < 0,001$).

Encontrou-se uma correlação moderadamente negativa ($\rho = -0,457$, $p \leq 0,001$) entre a AV inicial e a variação de letras entre o primeiro e o último tratamento, que demonstra que pacientes com uma AV inicial mais baixa, cegueira legal, apresentam uma estabilização (-4 a 4 letras) ou até aumento do número de letras final (aumento ≥ 15 letras). Assim, pacientes com uma AV inicial correspondente a cegueira legal, apresentam um ganho médio de 13,5 letras em que 44% estabilizaram (-4 a 4 letras) e 44% ganharam mais de 15 letras.

Temos também uma correlação entre a AV inicial a AV aos 12 meses ($\rho = 0,803$; $p \leq 0,001$), aos 24 meses ($\rho = 0,743$; $p \leq 0,001$) e aos 60 meses ($\rho = 0,418$; $p \leq 0,001$).

Temos uma correlação moderadamente positiva entre a AV inicial e AV final ($\rho = 0,575$ e $p \leq 0,001$).

EDEMA MACULAR CENTRAL

Relativamente ao edema macular, temos um total de 81 olhos com esta informação, com uma média no primeiro tratamento de $422,6 \pm 135,1 \mu\text{m}$, e no último tratamento de $376,2 \pm 113,1 \mu\text{m}$, num tempo de seguimento médio de $4,8 \pm 0,3$ anos.

O edema macular central final diminui quando comparado com os seus valores iniciais, apresentando uma variação média de $-49,2 \pm 122,2 \mu\text{m}$, que foi estatisticamente significativo ($p=0,038$).

No que diz respeito ao edema macular central aos 12 e 24 meses de seguimento temos uma melhoria estrutural quando comparado com os valores iniciais, com espessura média de $416,8 \mu\text{m}$ e $413,4 \mu\text{m}$, embora estas não se revelem estatisticamente significativas, ($p=0,244$) e ($p=0,994$), respetivamente.

Encontramos uma correlação fraca entre AV final e a variação a espessura macular ($p=0,256$ $p=0,021$).

Não encontramos correlação entre a AV inicial e o EM final.

Na figura IV temos representada a evolução da espessura macular média, num período de 10 anos, todos os pacientes (direita) e com classificação de acordo com MAVC inicial (esquerda), com valores correspondentes aos da tabela II.

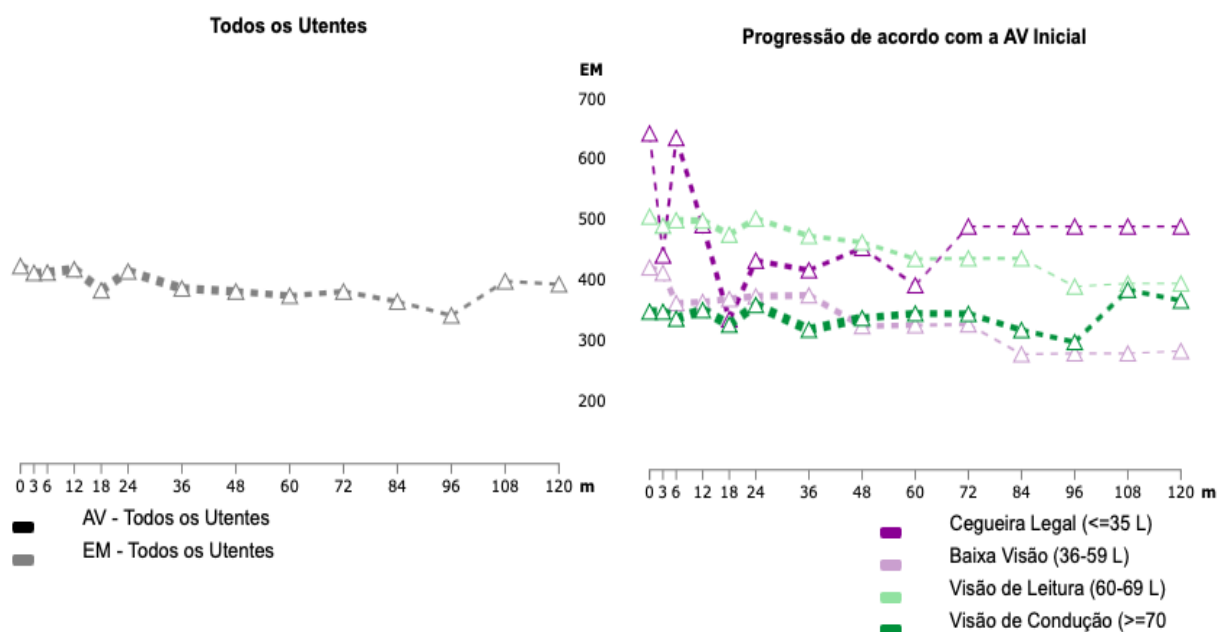


Figura III: Evolução da EM durante o seguimento (meses) de todos os pacientes (esquerda) e com classificação de acordo com AV inicial (direita), com valores correspondentes aos da tabela II (de RETINA.PT).

VISITAS, TRATAMENTOS E CONSULTAS

De um total de 1728 visitas, 56,3% corresponde a tratamentos e 43,8% a consultas. Temos um intervalo médio entre tratamentos de $8,9 \pm 27,1$ meses, com um mínimo de 1,8 e máximo de 72,4 meses, e entre consultas de $11,4 \pm 19,9$ meses.

O número de visitas, tratamentos e consultas, assim como o intervalo médio entre as mesmas encontram-se representados na tabela V. Na tabela VI temos os tratamentos realizados com informação face às IIV anti-VEGF.

Tabela V: Número total e percentagem de visitas, consultas e tratamento e intervalo médio \pm DP (meses) entre estes (adaptado de RETINA.PT).

	Número total (%)	Média \pm DP	Intervalo médio \pm DP (meses)
Visitas	1728 (100%)	$11,60 \pm 6,84$	$5,01 \pm 8,14$
Tratamentos	972 (56,3%)	$6,52 \pm 4,72$	$8,90 \pm 27,10$
Consultas	756 (43,8%)	$5,07 \pm 3,98$	$11,44 \pm 19,92$

Tabela VI: Número total de tratamento, percentagem e média \pm DP de tratamentos por olho (adaptado de RETINA.PT).

	N total	Média \pm DP
ANTI-VEGF	825 (84,9%)	
Ranibizumab	578 (70,1%)	$3,88 \pm 0,318$
Aflibercept	227 (27,5%)	$1,52 \pm 0,125$
Bevacizumab	20 (2,4%)	$0,13 \pm 0,011$
OUTROS (FCL, triamcinolone, dexametasona)	147 (15,1%)	

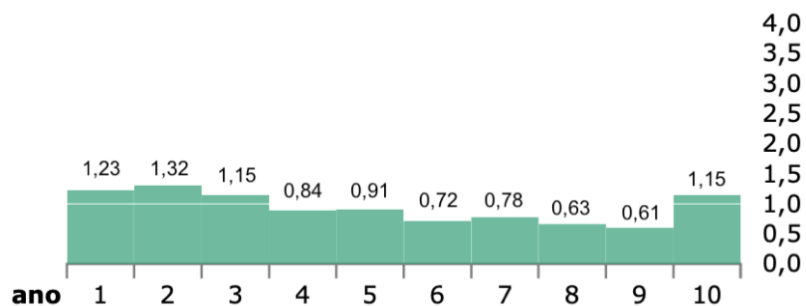


Figura IV: Número médio de IIV anti-VEGF em cada ano de seguimento, considerando todos os olhos em seguimento (de RETINA.PT)

De um total de 927 tratamentos, 84,9% corresponde a IIV de anti-VEGF e os restantes 15,1% corresponde a outros tratamentos, nomeadamente FCL e IIV de corticoides (triamcinolone, dexametasona).

No primeiro ano de tratamento temos uma média de 1,2 tratamentos por doente, que aumento no segundo ano, com uma média de 1,3, mas que depois foi diminuindo ao longo dos anos seguintes, exceto no décimo ano de tratamento em que temos uma média de 1,2 tratamentos.

Das IIV de anti-VEGF, 70,1% corresponde ao ranibizumab, com média $3,9 \pm 0,3$ tratamentos por olho, 27,5% ao aflibercept com uma média de $1,5 \pm 0,1$ tratamentos e 2,4% ao bevacizumab com uma média de $0,1 \pm 0,0$ tratamentos.

Não se encontrou qualquer correlação entre o fármaco utilizado no tratamento injeções e a AV final.

Não se encontrou correlação entre o número de consulta e a AV final.

Também não existe correlação entre o número total de injeções e AV final.

DISCUSSÃO

O tratamento do EMD com IIV de anti-VEGF demonstrou-se altamente eficaz em vários ensaios clínicos randomizados, o que levou à sua aprovação generalizada como primeira linha^{9,11-13}. Este nível de eficácia, no entanto, já não se verificou nos estudos realizados em contexto de prática clínica de vida real, associado ao facto de os exigentes protocolos de tratamento usados em ensaios randomizados serem de difícil aplicabilidade no normal contexto clínico, e nomeadamente, hospitalar^{6,7,10,14}.

Recorrendo à plataforma RETINA.PT, uma base de dados de patologias oftalmológicas, é possível realizar o seguimento de várias patologias e analisar os seus resultados na prática clínica real. Foi analisada a evolução da MAVC, a longo prazo, em doente com EMD no serviço de Oftalmologia do CHUC.

No primeiro ano de tratamento, temos uma variação da AV de +1,0 letras, na qual o grupo de cegueira legal foi o responsável pelo ganho de um maior número de letras, com uma média entre o primeiro e o último tratamento de 19,4 para 29,6 letras, respetivamente, que foi posteriormente melhorando ao longo dos anos (valores apresentados na tabela II). Neste período, 10,7% haviam perdido mais de 15 letras e 12,8% haviam ganho mais de 15 letras.

Comparado com ensaios clínicos randomizados, a variação da AV foi consideravelmente inferior no nosso estudo. No DRCR.net temos uma variação entre +9,8 e +13,3 letras com mediana de 9-10 injeções⁸, assim como no VISTA/VIVID⁴ e no DA VINCI¹⁵, que apresentam resultados semelhantes pelos exigentes regimes terapêuticos aplicados. O mesmo acontece, ao fim de 1 ano, nos ensaios com protocolos terapêuticos menos frequentes como READ-2 com +6,6 letras e IIV a cada 2 meses¹⁶, RESOLVE¹⁷ com +10,3 letras e 10,2 IIV médias e RESTORE¹⁸ com +6,1 letras e 7,0 IIV, que apresentam resultados favoráveis. Já nos estudos de vida real, Ciulla TA *et al*⁷ demonstraram que ao fim de 1 ano houve uma melhoria entre +4,0 e +5,5 letras com uma média de 7,5 a 7,9 injeções, e embora sejam resultados inferiores aos apresentados nos ensaios clínicos, são ainda assim clinicamente significativos para o doente. Resultados semelhantes foram apresentados noutros estudos de clínica real^{6,10,14}.

O contraste com os nossos resultados é assim notório. Ao longo dos vários meses de seguimento, as perdas de AV são evidentes, em que aos 24 meses temos 11,4% dos olhos com perda de mais 15 letras, aos 60 meses 24,6%, aos 84 meses 34,4% e finalmente aos 120 meses 50% com uma perda de mais de 15 letras. No que diz respeito à variação da AV temos -0,9 aos 24 meses, -5,1 aos 60 meses, -7,1 aos 84 meses e -13,7 letras aos 120 meses, demonstrando resultados menos favoráveis a longo prazo.

Esta perda de AV pode ser explicada pela diminuição do número de olhos em tratamento ao longo do *follow-up*. Isto deve-se em parte aos doentes que, por respondem bem ao tratamento deixam as IIV. Assim, a longo prazo foram considerados os olhos com pior doença, e conseqüentemente pior resposta à terapêutica. Esta perda de visão ao longo do seguimento não se verificou nos ensaios clínicos DRCE.net Protocolo T^{11,12}, RESTORE¹³, READ-2⁹ ou nos de estudos de clínica real ^{6,7,10,14} em que os resultados funcionais do primeiro ano são semelhantes a longo prazo.

No início do estudo 47,7% dos pacientes apresentam uma visão de condução (20/40), sendo este grupo particularmente vulnerável à perda de visão quando comparado com MAVC inicial mais baixa, o que pode justificar os resultados do nosso estudo. Os ensaios DRCR.net^{11,19} RISE/RIDE³ e estudos de clínica vida real⁷ corroboram esta hipótese apresentando como justificação o efeito de teto responsável pela dificuldade de ganho de visão em pacientes com AV mais elevadas ao início do tratamento^{3,7}.

Embora não se tenha encontrado uma correlação entre a MAVC final ou a variação AV e o número de tratamento ou consultas, sabemos que estes são também responsáveis pelos resultados funcionais, tal como foi demonstrado em vários estudo e ensaios clínicos ^{9,11-13} assim como estudos de clínica em contexto real ^{6,7,10,14}, sendo que este resultado se possa prender com a baixa frequência de tratamentos. Neste estudo temos uma média de 5,0 meses entre tratamento, com um mínimo foi de 1,8 e máximo de 72,4 meses.

Foi encontrada uma média de 1,2 tratamentos no primeiro ano, que embora tenha aumentado ligeiramente no segundo foi progressivamente diminuindo desde então. Estes valores são claramente inferiores aos pretendidos, pois nos ensaios clínicos são realizados tratamento de 2 em 2 meses ^{13,16} ou até mesmo mensais ^{3,4,9,20}. É ainda assim importante perceber que a clínica de vida real não é capaz de suportar a frequência de tratamentos e consultas de um ensaio clínico. Não obstante, os nossos números não correspondem aos estudos de vida real, nos quais estão descritas correlações entre os resultados funcionais e a frequência dos tratamento^{6,7,10}. O baixo número de IIV podem justificar os resultados inferiores da AV, a falta de correlação entre os resultados visuais e o número de tratamentos assim como a AV a longo prazo deste trabalho. Esta situação deve-se em parte ao *burden* de um protocolo tão exigente tanto para o doente como para o hospital no qual existem outras patologias a exigir este mesmo tratamento¹⁰. O carácter flutuante do EMD²¹ assim como a resolução e recidiva deste pode justificar as médias de IIV, sendo os valores falsamente baixos em alguns doentes.

No décimo ano de tratamento houve novamente um aumento para 1,2 tratamentos em média por doente, o que pode ser decorrente de um maior esforço por parte do serviço para contrariar a tendência anterior.

As bases de dados eletrónicas permitem um registo e monitorização de amplos grupos de pacientes²². A plataforma RETINA.PT foi criada para registar dados de clínica real de patologias da retina, permitindo um acesso rápido e simples às informações clínicas dos pacientes. Na secção de análise, a plataforma permite aplicar filtros de pesquisa de dados como a patologia, o tempo de seguimento e o número de injeções, à qual recorreremos para este estudo. Permite ainda obter gráficos e tabelas, algumas delas apresentadas neste trabalho (tabela II e figura I, II, III e IV) assim como exportar dados em Excel para posterior análise estatística. Existem ainda vários ajustes que seriam proveitosos para a utilização desta plataforma. Seria útil que a plataforma fosse capaz de exportar, em Excel, dados relativos aos tratamentos, MAVC e espessura macular aos vários meses de seguimento de modo a proceder à análise estatística destas variáveis a longo prazo.

Este estudo apresenta várias limitações. Uma destas consiste no carácter retrospectivo do estudo, que levou a uma limitação na obtenção da amostra e medição de variáveis, assim como por vezes a uma maior dificuldade em encontrar todos os dados necessário devido a imprecisões no registo de tratamentos nos processos clínicos dos doentes. Para além disso, os olhos apresentam pouca homogeneidade, não só pelos tempos de seguimento muito diferentes como pelo facto de vários olhos já se encontrarem em tratamento antes de serem incluídos na plataforma, tanto de IIV como FCL. Outras das limitações deste estudo é o facto de a amostra ser reduzida e como tal, torna-se difícil transpor conclusões para uma população de maior dimensão, assim como a inclusão de mais de 1 olho de cada doente. Similarmente, temos um viés pela diminuição de olhos em tratamento ao logo do *follow-up*, que se reflete nos resultados a longo prazo deste estudo. Os olhos que melhoram o edema macular, deixam de precisar do tratamento e voltam apenas quando o edema reaparece, o que significa que a longo prazo foram considerados os olhos com pior doença, e conseqüentemente pior resposta à terapêutica. Esta situação leva a intervalos de tratamento superiores a 1 ano que limitam o estudo. Também a dificuldade em implementar protocolos terapêuticos regulares e um seguimento rigoroso leva à perda de alguns doentes. Por fim, também o facto de não se terem excluídos olhos que realizaram FCL e IIV de corticoides, constitui uma limitação para este estudo.

No futuro será importante não só otimizar ao máximo os protocolos de tratamentos hospitalares¹⁰ como também encontrar novas terapêuticas e novas estratégias de gestão de tratamentos¹ de forma a serem obtidos não só melhores resultados estruturais, mas mais importante para os doentes, funcionais, melhorando assim ao máximo a qualidade de vida dos nossos doentes.

CONCLUSÃO

O tratamento de IIV com anti-VEGF tem potencial para estabilizar ou até mesmo melhorar a visão dos doentes com EMD, sendo para isto necessários protocolos mais exigentes de tratamentos e consultas. A plataforma RETINA.PT torna mais simples o seguimento de um largo número de doentes e possibilita ainda analisar resultados funcionais e estruturais de tratamentos a longo prazo na prática clínica de vida real.

Deste modo, concluímos que os tratamentos de anti-VEGF permitem uma MAVC estável a longo prazo, sendo estes resultados influenciados principalmente pela MAVC no início de tratamento. Embora não se tenham encontrado correlação entre AV o número de injeções e a frequência com que as mesmas são administradas, compreendemos que ao otimizar a regularidade das IIV podemos obter melhores resultados, tendo sempre em consideração as capacidades de resposta tanto ao nível hospitalar como do Sistema Nacional de Saúde, assim como dos próprios doentes.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao meu orientador Prof. Dr. Rufino Silva pela confiança ao me permitir desenvolver este estudo assim como pela disponibilidade e sugestões valiosas para este trabalho.

Agradeço também à minha co-orientadora Dr^a Cláudia Farinha por todos os conselhos e supervisão durante todo o estudo.

Por último agradeço a todos os profissionais do serviço de Oftalmologia do CHUC que contribuíram de forma direta ou indireta na realização deste trabalho.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Singh RP, Elman MJ, Singh SK, Fung AE, Stoilov I. Advances in the treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications*. 2019;33(12):107417. doi:10.1016/j.jdiacomp.2019.107417
2. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185-222. doi:10.1159/000458539
3. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase iii randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789-801. doi:10.1016/j.ophtha.2011.12.039
4. Korobelnik JF, Do DV., Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247-2254. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.006
5. Prünke C, Fajnkuchen F, Mahmood S, et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: The RETAIN study. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(6):787-795. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307249
6. Sato S, Shinoda H, Nagai N, et al. Predictive factors of better outcomes by monotherapy of an antivascular endothelial growth factor drug, ranibizumab, for diabetic macular edema in clinical practice. *Med (United States)*. 2017;96(16):1-6. doi:10.1097/MD.00000000000006459
7. Ciulla TA, Bracha P, Pollack J, Williams DF. Real-world Outcomes of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema in the United States. *Ophthalmol Retin*. 2018;2(12):1179-1187. doi:10.1016/j.oret.2018.06.004
8. Cai S, Bressler NM. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: Recent clinically relevant findings from DRCR.net Protocol T. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(6):636-643. doi:10.1097/ICU.0000000000000424
9. Fong AHC, Lai TYY. Long-term effectiveness of ranibizumab for age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *Clin Interv Aging*. 2013;8:467-483. doi:10.2147/CIA.S36811
10. Farinha C, Martins A, Neves A, et al. Ranibizumab for the treatment of diabetic macular oedema in the real-world clinical setting in Portugal: A multicentre study. *Ophthalmologica*. 2018;241(1):1-8. doi:10.1159/000489046
11. Sun JK, Jampol LM. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) and Its Contributions to the Treatment of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Res*. 2019;62(4):225-230. doi:10.1159/000502779
12. Glassman AR, Wells JA, Josic K, et al. Five-Year Outcomes after Initial

- Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema (Protocol T Extension Study). *Ophthalmology*. 2020;127(9):1201-1210. doi:10.1016/j.ophtha.2020.03.021
13. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: The RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1045-1053. doi:10.1016/j.ophtha.2013.11.041
 14. Urbančič M, Klobučar P, Zupan M, Urbančič K, Lavrič A, Coscas F. Anti-VEGF Treatment of Diabetic Macular Edema: Two-Year Visual Outcomes in Routine Clinical Practice. *J Ophthalmol*. 2020;2020. doi:10.1155/2020/6979758
 15. Do D V., Nguyen QD, Boyer D, et al. One-year outcomes of the da VINCI study of VEGF trap-eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1658-1665. doi:10.1016/j.ophtha.2012.02.010
 16. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2146-2151. doi:10.1016/j.ophtha.2010.08.016
 17. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study): A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2399-2405. doi:10.2337/dc10-0493
 18. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615-625. doi:10.1016/j.ophtha.2011.01.031
 19. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1193-1203. doi:10.1056/nejmoa1414264
 20. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: The 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2013-2022. doi:10.1016/j.ophtha.2013.02.034
 21. Obeid A, Gao X, Ali FS, et al. Loss to Follow-Up in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy after Panretinal Photocoagulation or Intravitreal Anti-VEGF Injections. *Ophthalmology*. 2018;125(9):1386-1392. doi:10.1016/j.ophtha.2018.02.034
 22. Tan JCK, Ferdi AC, Gillies MC, Watson SL. Clinical Registries in Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2019;126(5):655-662. doi:10.1016/j.ophtha.2018.12.030