



Fatores de risco da retinopatia diabética e tratamento com injeções intravítreas antiangiogênicas: revisão de literatura

Laís Dantas Torres de Carvalho

INSTITUIÇÃO: Faculdade de Medicina de Olinda - FMO
E-MAIL: laisdantasc@gmail.com

Liz Camila Labrada Quevedo

INSTITUIÇÃO: Faculdade de Medicina de Olinda - FMO
E-MAIL: lizquevedoo@gmail.com

Sarah Gomes de Sousa

INSTITUIÇÃO: Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas - UNCISAL. Maceió, Alagoas, Brasil.
E-MAIL: sarah.gomes0311@gmail.com

Kris de Moraes Padilha Bezerra Veras

INSTITUIÇÃO: Faculdade de Medicina de Olinda - FMO
E-MAIL: krispadilhveras@gmail.com

Yasmin Fernandes Jucá

INSTITUIÇÃO: Centro Universitário Cesmac - CESMAC
E-MAIL: yasminnfjj@gmail.com

Mateus Vinícius Oliveira Farias

INSTITUIÇÃO: Centro Universitário Cesmac - CESMAC
E-MAIL: mateusvinicius2721@outlook.com

Emanuelle Costa Pereira Tavares Tenório

INSTITUIÇÃO: Centro Universitário Cesmac - CESMAC
E-MAIL: emanuellec2013@gmail.com

Paulo Victor Muniz Azevedo

INSTITUIÇÃO: Centro Universitário Cesmac - CESMAC
E-MAIL: victormuniz123@hotmail.com

Daniel dos Santos Almeida

INSTITUIÇÃO: Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas - UNCISAL
E-MAIL: danielpb583@gmail.com

Letícia Nayara Macena Santos

INSTITUIÇÃO: Uninassau
E-MAIL: leticianayaram@icloud.com

Alexsandra Klippel

INSTITUIÇÃO: Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia - UESB. Bahia, Vitória da Conquista, Brasil
E-MAIL: alexsandra_klippel@hotmail.com

RESUMO

Introdução: A retinopatia diabética (RD) consiste numa complicação microvascular tanto do DM1 quanto do DM2 e representa a principal causa de cegueira irreversível previsível em países industrializados. Nota-se a eficácia de injeções intravítreas no tratamento de primeira linha na retinopatia diabética. Metodologia: Revisão integrativa, a partir da análise de 20 artigos, utilizando-se as bases de dados do Pubmed, Medline, Scielo e Lilacs, com os descritores “Diabetic Retinopathy” AND “Intravitreal Injections”, que a partir dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 12 artigos minuciosamente para análise dos dados. Resultado: A partir da análise dos artigos, é visto que a conduta consiste na realização de uma dose de ataque com três injeções intravítreas de anti-VEGF e a continuidade do tratamento será avaliada a partir da resposta inicial, sendo observado também que a realização do tratamento com subdoses apresentam respostas funcionais insuficientes. Valores defendem que até 33% dos pacientes que persistiram com EMD, após três injeções mensais de anti-VEGF, apresentaram resolução com três injeções adicionais e entre os pacientes com EMD crônica, manifestou resolução anatômica ao longo de dois anos de tratamento, comprovando assim a eficácia ao fazer o uso correto do recurso terapêutico. Baseando-se nos estudos realizados, é evidenciado que o uso de anti-VEGF intravítreo foi bem aceito em diversas pesquisas, sendo de elevada qualidade como tratamento de primeira linha para essa patologia. Conclusão: A terapia intravítrea é um tratamento acessível e seguro, que proporciona melhora sustentada da acuidade visual e regressão da espessura retiniana central. Dessa maneira, a



administração desse recurso terapêutico colabora para manutenção da anatomia retiniana usual e, conseqüentemente, menos danos às células da retina, levando a um controle mais efetivo da

patologia retiniana, colaborando para melhor qualidade de vida ao paciente.

Palavras-chave: Retinopatia Diabética. Injeções Intravítreas.

1 INTRODUÇÃO

A Retinopatia Diabética (RD) é uma complicação microvascular do Diabetes Mellitus 1 (DM1) e do Diabetes Mellitus 2 (DM2) e representa a principal causa de cegueira irreversível previsível (FARIA; LIMA NETO; SILVA, 2017). Cerca de 40% dos pacientes com mais de 40 anos diagnosticados com DM apresentam alterações diabéticas na retina, com 8,2% com danos na retina, como edema macular diabético (EMD) clinicamente relevante e retinopatia diabética proliferativa avançada (PDR) (BARROSO et al., 2021). Além da Diabetes, a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) torna-se outro fator de piora do quadro, pois contribui para o dano vascular e a isquemia retiniana, favorecendo a progressão da RD. Além disso, o tempo do diagnóstico do DM2, juntamente com o controle glicêmico são outros fatores de risco. (MENDANHA et al., 2016).

Em pacientes diabéticos, a fisiopatologia da RD está relacionada com o aumento da permeabilidade dos vasos da retina e a hiperperfusão do leito capilar presente em vários tecidos (MOZETIC et al., 2017). Esse cenário favorece a filtração de proteínas plasmáticas através do endotélio e sua reposição na membrana basal capilar (BARROSO et al., 2021). É possível observar o curso progressivo da RD através da análise da fundoscopia, a qual pode apresentar-se com alterações iniciais, como o aumento da permeabilidade vascular, até a oclusão vascular e conseqüente proliferação e cicatrização. (BARROSO et al., 2021).

A retina possui conexões neuronais que se estendem até o nervo óptico e o sistema nervoso central. Trata-se de uma estrutura complexa composta por neurônios e sinapses interconectadas, com as principais células fotossensíveis localizadas em sua camada externa, conhecida como camada fotorreceptora, que abriga cones e bastonetes (K BAILEY FREUND et al., 2017).

Atualmente, os protocolos terapêuticos para RD incluem: injeção intravítrea de agentes anti-fatores de crescimento endotelial vascular (aVEGF), panfotocoagulação (PRP) e vitrectomia. Estudos demonstram que terapia intravítrea com fator de crescimento endotelial antivascular é o tratamento de primeira linha para o edema macular diabético e diminui o edema e melhora a acuidade visual (K BAILEY FREUND et al., 2017),(TANG; XU; ZHANG, 2023).



Nesse sentido, para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos, é necessário: identificação dos fatores de risco, diagnóstico prévio, acompanhamento especializado e realização da fundoscopia. Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Retinopatia Diabética, o acompanhamento regular pode reduzir o risco de cegueira provocado pela RD para menos de 5% (NEHEMY, 1998).

2 MATERIAL E MÉTODOS

Revisão integrativa, a partir da análise de 20 artigos, utilizando-se as bases de dados do Pubmed, Medline, Scielo e Lilacs, com os descritores “Diabetic Retinopathy” AND “Intravitreal Injections”, que após leitura completa, foram selecionados 12 artigos minuciosamente para análise dos dados.

3 DISCUSSÃO

A partir da análise dos artigos, é visto que a conduta consiste na realização de uma dose de ataque com três injeções intravítreas de anti-VEGF e a continuidade do tratamento será avaliada a partir da resposta inicial, sendo observado também que a realização do tratamento com subdoses apresentam respostas funcionais insuficientes. Valores defendem que até 33% dos pacientes que persistiram com EMD, após três injeções mensais de anti-VEGF, apresentaram resolução com três injeções adicionais. Já entre os pacientes com EMD crônica, manifestaram resolução anatômica ao longo de dois anos de tratamento, comprovando assim a eficácia ao fazer o uso correto do recurso terapêutico. Baseando-se nos estudos realizados, é evidenciado que o uso de anti-VEGF intravítreo foi bem aceito em diversas pesquisas, sendo de elevada qualidade como tratamento de primeira linha para essa patologia.

A retinopatia diabética é a principal causa de cegueira legal irreversível em adultos. Alguns estudos sugerem que alterações neurodegenerativas ocorram antes do comprometimento vascular. Essas alterações incluem: aumento da apoptose neural, reatividade de células gliais, ativação microglial e metabolismo alterado do glutamato, e podem explicar algumas das deficiências funcionais que ocorrem no diabetes, como modificações no eletrorretinograma.

O descontrole glicêmico desencadeia processos que prejudicam o fluxo sanguíneo nos vasos da retina. De maneira geral, o diâmetro dos capilares retiniais em pacientes diabéticos diminui devido ao espessamento da membrana basal, ocasionando em isquemia, resultando na perda irreversível da visão. O fato aumenta a produção de VEGF, um fator de crescimento vascular.



Geralmente, as primeiras mudanças percebidas ao usar o oftalmoscópio são os microaneurismas retinianos, visto que a quantidade de microaneurismas presentes no globo ocular é um indicador importante da evolução da RD. Isso leva ao extravasamento de líquido e proteína na retina, resultando em edema macular e, por fim, cegueira. Essa perda de visão pode ocorrer devido a hemorragia vítrea resultante do rompimento dos neovasos, assim como pelo descolamento da retina. Em casos graves de RD proliferativa, um paciente pode desenvolver glaucoma neovascular devido ao aumento da pressão intraocular.

A injeção intraocular é aplicada no globo ocular, existindo atualmente três tipos de anti-VEGFs disponíveis no mercado, são eles: Aflibercepte (Eylea), Ranibizumabe (Lucentis) e Bevacizumabe (Avastin). Esses medicamentos possuem ação de impedir o estímulo angiogênico presente na coróide e na retina, induzindo a regressão dos vasos em malformações que cursam com edema macular e acúmulo de fluido subretiniano.

O tratamento com anti-VEGF intravítreo no edema macular diabético é superior ao laser, trazendo a possibilidade de ganho de acuidade visual. O principal benefício do tratamento com as injeções intravítreas é uma concentração do medicamento diretamente no local afetado, gerando uma ação mais eficaz e reduzindo os efeitos colaterais sistêmicos. Essa abordagem terapêutica é reconhecida mundialmente no tratamento de doenças da retina, com segurança e eficácia. A injeção intravítrea atualmente é a técnica mais utilizada no tratamento de inúmeras doenças vítreoretinianas.

O tratamento farmacológico é uma importante modalidade terapêutica na área de oftalmologia, principalmente no tratamento de doenças retinianas como a degeneração macular. Porém, existem algumas desvantagens da injeção intravítrea: os riscos inerentes ao procedimento, incluindo: endoftalmite, toxicidade ocular e retiniana do fármaco, além da curta meia-vida intra-ocular das drogas disponíveis para uso intravítreo.



Tabela 1: Comparação dos fármacos com a meia vida e custo-benefício

MEDICAMENTO	MEIA-VIDA	BENEFÍCIOS
AFLIBERCEPTE	Em doses superiores de 2mg/kg, o clearance de aflibercepte livre foi de 1,0 L/dia com meia-vida de 6 dias.	Interrompe o crescimento de novos vasos sanguíneos anormais no olho e reduz a quantidade de fluidos e sangue que vazaram para dentro da retina.
RANIBIZUMABE	Eliminação de aproximadamente 9 dias	<ul style="list-style-type: none">• Para DMRI: Melhora na acuidade visual no primeiro ano de tratamento.• Para EMD: Pacientes apresentaram redução contínua na espessura central da retina, em 12 meses e Ganho na Variação Média da acuidade visual.• Para OVR: Redução rápida e significativa da linha de base da espessura central do subcampo da retina.• Para NVC: Redução da espessura
BEVACIZUMABE	De 3 dias quando injetado intravítreo, promovendo um bloqueio completo do VEGF por um período mínimo de 4 semanas após a injeção intravítrea. Outros estudos mostraram que a meia vida era de 6.7 a 9.8 dias(33-34).A meia vida do bevacizumabe no olho é incerta e fatores como o grau de liquefação vítrea ou a presença do cristalino podem influenciar a permanência da droga no meio intravítreo.	<ul style="list-style-type: none">• Redução da espessura da fóvea e melhora na Acuidade Visual em pacientes com DMRI exsudativa.• Em pacientes com MNVSR secundária a DMRI apresentaram redução da espessura retiniana e diminuição da metamorfopsia.• Melhora anatômica e funcional.• Melhora do padrão angiográfico, resolução do edema da retina em até 90% dos casos e uma boa margem de segurança do tratamento.• Reduz a vascularização de tumores, inibindo assim o crescimento tumoral, o medicamento começa a agir logo após sua administração.

Fonte: Autoral

4 CONCLUSÕES

A terapia intravítrea é um tratamento acessível, seguro e altamente eficaz, que proporciona melhora sustentada da acuidade visual e regressão da espessura retiniana central com avanços contínuos, que favorece bom prognóstico para os portadores de RD. Dessa maneira, a administração desse recurso terapêutico colabora para manutenção da anatomia retiniana usual e, conseqüentemente, menos danos às células da retina, resultando em controle mais efetivo da patologia retiniana, evitando progressão da doença e colaborando para melhor qualidade de vida do paciente.



REFERÊNCIAS

- APARECIDA, M.; MARCOS WILSON SAMPAIO; REMO SUSANNA JR. **Reabilitação em Oftalmologia**. [s.l: s.n.].
- BOSCO, A. et al. Retinopatia diabética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 49, p. 217–227, 1 abr. 2005.
- BARROS, G. DOS S. S. et al. Epidemiological profile of Ranibizumab intravitreal applications. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 77, n. 3, 2018.
- BARROSO, R. DE M. P. et al. ETDRS panretinal photocoagulation combined with intravitreal ranibizumab versus PASCAL panretinal photocoagulation with intravitreal ranibizumab versus intravitreal ranibizumab alone for the treatment of proliferative diabetic retinopathy. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 83, p. 526–534, 15 jan. 2021.
- FALAVIGNA, L. et al. Protocolo Assistencial de Injeções Intravítreas do HCPA: Edema Macular Diabético. **Clinical and Biomedical Research**, v. 42, n. 2, 29 jul. 2022.
- FARIA, A. R. Q. DE P.; LIMA NETO, E. DE A.; SILVA, C. C. DA. Risk factors related to the intervention with intravitreal anti-VEGF injection in patients with diabetic macular edema. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 76, n. 3, 2017.
- FARIAS, R. et al. Panretinal photocoagulation versus intravitreal injection retreatment pain in high-risk proliferative diabetic retinopathy. **Arquivos Brasileiros De Oftalmologia**, v. 76, n. 1, p. 18–20, 1 fev. 2013.
- K BAILEY FREUND et al. **The retinal atlas**. Amsterdam, Netherlands: Elsevier, 2017.
- MAHAPATRA, S. K. et al. Safety and efficacy profile of intravitreal ranibizumab vs dexamethasone in treatment of naïve diabetic macular edema. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 72, n. Suppl 1, p. S106–S110, 1 jan. 2024.
- MENDANHA, D. B. DE A. et al. Risk factors and incidence of diabetic retinopathy. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 75, n. 6, 2016.
- MOZETIC, V. et al. What do Cochrane systematic reviews say about diabetic retinopathy? **Sao Paulo Medical Journal**, v. 135, n. 1, p. 79–87, jan. 2017.
- NEHEMY, M. B. Retinopatia diabética. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 61, n. 3, 1998.
- SIVAPRASAD, S. et al. Evaluation of standard-of-care intravitreal aflibercept treatment practices in patients with diabetic macular oedema in the UK: DRAKO study outcomes. **Eye**, 18 jan. 2023.
- TANG, L.; XU, G.-T.; ZHANG, J.-F. Inflammation in diabetic retinopathy: possible roles in pathogenesis and potential implications for therapy. **Neural Regeneration Research**, v. 18, n. 5, p. 976–982, 1 maio 2023.