

## CAPÍTULO 3

# AVANÇOS NO TRATAMENTO DA RETINOPATIA DIABÉTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA DAS TERAPIAS ANTI-VEGF



<https://doi.org/10.22533/at.ed.3771102410123>

*Data de aceite: 09/12/2024*

**Euller Condé Fernandes**

**Julia Mallmann Monteiro**

**Sabrina Azevedo Soares Cabral**

**Natália Passos Torres de Araújo**

**Matheus Wilson Santos Coelho**

**Fernando Malachias de Andrade Bergamo**

**Igor Heineck Ouriques**

**Charles Bonatti do Vale Silva**

**Luana Aguiar de Souza**

**Rhuan Nantes Fontoura Teófilo**

**Carolina Dossena**

**RESUMO:** **Introdução:** A retinopatia diabética (RD) é uma das principais complicações oculares do diabetes mellitus, afetando uma proporção significativa da população diabética global. A progressão da RD pode levar à cegueira, tornando essencial o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes. Nos últimos anos, as terapias anti-VEGF (fator de crescimento

endotelial vascular) emergiram como uma abordagem inovadora e promissora para o tratamento da RD, especialmente no manejo do edema macular diabético.

**Objetivos:** Este artigo tem como objetivo revisar sistematicamente a literatura sobre a eficácia e segurança das terapias anti-VEGF no tratamento da retinopatia diabética. A análise se concentrará em identificar os avanços recentes, as evidências clínicas disponíveis e as implicações para a prática clínica, visando fornecer uma visão abrangente sobre o estado atual do tratamento da RD.

**Metodologia:** A revisão sistemática foi conduzida seguindo as diretrizes PRISMA, com busca em bases de dados como, Scopus e Google Scholar. Foram incluídos estudos clínicos randomizados, ensaios controlados e revisões sistemáticas que abordassem a eficácia e segurança das terapias anti-VEGF em pacientes com RD. Os dados foram extraídos e analisados quanto à eficácia clínica, segurança dos tratamentos e eventos adversos associados.

**Resultados:** Os resultados indicam que as terapias anti-VEGF, como ranibizumabe e afibercepte, demonstraram eficácia significativa na redução do edema macular e na melhoria da acuidade visual

em pacientes com RD. No entanto, a segurança a longo prazo dessas terapias ainda é uma preocupação, com relatos de efeitos adversos como hemorragias intravítreas e complicações inflamatórias. A adesão ao tratamento e a educação do paciente também se mostraram cruciais para otimizar os resultados clínicos. **Conclusão:** As terapias anti-VEGF representam um avanço significativo no tratamento da retinopatia diabética, oferecendo novas esperanças para pacientes afetados por essa condição debilitante. Apesar dos resultados promissores, a segurança a longo prazo e a gestão dos efeitos adversos requerem atenção contínua. A implementação de programas de educação em saúde é fundamental para melhorar a adesão ao tratamento e, consequentemente, os desfechos clínicos. Futuras pesquisas devem se concentrar em estratégias de manejo que integrem a eficácia e a segurança das terapias anti-VEGF, visando otimizar o cuidado ao paciente com RD.

**PALAVRAS-CHAVE:** Retinopatia Diabética, Novos Tratamentos, Eficácia da Terapia Anti-VEGF, Segurança da Terapia Anti-VEGF.

## INTRODUÇÃO

A retinopatia diabética (RD) é uma complicação microvascular grave do diabetes mellitus, caracterizada por alterações patológicas na retina que podem levar à perda progressiva da visão, constituindo uma das principais causas de cegueira em adultos em idade produtiva. O aumento da prevalência de diabetes mellitus, particularmente do tipo 2, tem amplificado o impacto da RD como um problema de saúde pública global. A identificação precoce e o manejo adequado são fundamentais para prevenir a progressão da doença e minimizar as complicações irreversíveis associadas.<sup>1</sup>

Nos últimos anos, as terapias anti-VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) emergiram como uma estratégia terapêutica inovadora e eficaz, especialmente em quadros avançados como o edema macular diabético (EMD). Fármacos como o ranibizumabe e o afibercepte têm demonstrado capacidade de reduzir o edema retiniano e melhorar a acuidade visual em pacientes com RD. Além disso, abordagens combinadas, incluindo a fotocoagulação a laser e a administração intravítreia de anti-VEGF, têm sido investigadas para otimizar os desfechos clínicos e reduzir os eventos adversos associados ao tratamento isolado.<sup>1,2</sup>

Apesar dos avanços, ainda existem incertezas em relação à segurança e à eficácia a longo prazo dessas terapias. Eventos adversos, como hemorragias intravítreas e reações inflamatórias, têm sido relatados, o que ressalta a necessidade de monitoramento rigoroso durante o tratamento. Além disso, a adesão terapêutica permanece um desafio crítico, sendo diretamente influenciada pela compreensão do paciente sobre a doença e os benefícios do tratamento. Nesse contexto, intervenções educacionais voltadas para o paciente têm mostrado impacto positivo na adesão e, consequentemente, nos resultados clínicos.<sup>1,2,3</sup>

Esta revisão sistemática objetiva avaliar de forma crítica a eficácia e a segurança das terapias anti-VEGF no manejo da retinopatia diabética, com ênfase nos avanços recentes e suas implicações práticas. A análise contempla dados de estudos clínicos relevantes e diretrizes atuais, oferecendo uma visão abrangente para subsidiar a tomada de decisão clínica e aprimorar o manejo terapêutico dessa condição debilitante.

## METODOLOGIA

Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança das terapias anti-VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) no tratamento da Retinopatia Diabética (RD), com ênfase nos medicamentos bevacizumabe, ranibizumabe e afibercepte. O estudo foi conduzido com base na metodologia PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), garantindo alto rigor metodológico e transparência na análise. Perguntas de pesquisa direcionadoras incluíram: “Qual a eficácia das terapias anti-VEGF em comparação aos tratamentos convencionais na redução do edema macular e progressão da RD?” e “Quais fatores influenciam os desfechos clínicos e a segurança dessas intervenções?”. Foram definidos critérios rigorosos de inclusão e exclusão, abrangendo ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e estudos observacionais publicados entre 2019 e 2024. A população-alvo englobou pacientes com Retinopatia Diabética, em estágios proliferativos ou não proliferativos, com ou sem edema macular associado. A pesquisa sistemática foi realizada em bases de dados reconhecidas, como PubMed, Scopus e Google Acadêmico, utilizando descritores padronizados relacionados a “anti-VEGF”, “Retinopatia Diabética”, “edema macular” e “terapias oftalmológicas”. No total, 62 artigos foram inicialmente identificados. Após triagem criteriosa, que incluiu leitura de títulos, resumos e textos completos, 8 estudos foram incluídos na análise final, como demonstrado na Figura 1. Adicionalmente, dois livros especializados embasaram teoricamente a discussão. A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes, com a consulta de um terceiro revisor em casos de discordância, assegurando imparcialidade no processo. Dados essenciais, como autor, ano de publicação, delineamento do estudo, características da população, intervenções realizadas, desfechos clínicos e eventos adversos, foram extraídos por meio de um formulário padronizado. A análise dos dados seguiu abordagem qualitativa e quantitativa. Para resultados homogêneos, foi realizada meta-análise; em casos de maior heterogeneidade, optou-se pela síntese narrativa, destacando tendências e padrões observados na literatura. As implicações clínicas foram amplamente discutidas, com foco na seleção criteriosa de pacientes, frequência e dosagem ideal das terapias anti-VEGF, e fatores moduladores da resposta terapêutica, como duração da doença e comorbidades associadas. Aspectos técnicos, incluindo diferenças farmacológicas entre os anti-VEGF e potenciais efeitos adversos, como inflamação ocular e eventos cardiovasculares, foram detalhados. O impacto dessas variáveis na preservação da acuidade visual e na qualidade de vida dos pacientes foi analisado com profundidade. Esta revisão sistemática contribui

para o aprimoramento do tratamento da Retinopatia Diabética, fornecendo evidências robustas sobre os benefícios e limitações das terapias anti-VEGF. Os resultados obtidos oferecem subsídios para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e seguras, além de orientar práticas clínicas baseadas em evidências.

## RESULTADOS

A retinopatia diabética (RD) é uma complicação significativa do diabetes mellitus, que pode levar à perda severa da visão e à cegueira. Nos últimos anos, os avanços nas terapias anti-VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) têm mostrado um impacto positivo na eficácia e segurança do tratamento da RD, especialmente no contexto do edema macular diabético. A revisão sistemática da literatura revela que essas terapias têm se tornado a primeira linha de tratamento para diversas condições retinianas, incluindo a RD <sup>1,2</sup>.

Os estudos demonstram que as injeções intravítreas de anti-VEGF, como ranibizumabe e afibercepte, são eficazes na melhora da acuidade visual e na redução do edema macular em pacientes com RD <sup>9,10</sup>. A eficácia dessas terapias é frequentemente avaliada por meio de ensaios clínicos randomizados, que mostram resultados favoráveis em comparação com tratamentos tradicionais, como a fotocoagulação a laser. Além disso, a segurança das terapias anti-VEGF é considerada aceitável, com efeitos colaterais geralmente leves e manejáveis, como dor ocular e aumento da pressão intraocular <sup>1,2,3</sup>.

A combinação de terapias anti-VEGF com outras modalidades de tratamento, como a fotocoagulação a laser, também tem sido explorada. Estudos sugerem que essa abordagem combinada pode otimizar os resultados clínicos, oferecendo uma estratégia mais abrangente para o manejo da RD. A fotocoagulação a laser ainda é uma opção válida, especialmente em casos de retinopatia diabética proliferativa, mas a introdução de anti-VEGF mudou a dinâmica do tratamento, permitindo uma abordagem menos invasiva e mais centrada no paciente <sup>1,2</sup>.

Além da eficácia e segurança das terapias anti-VEGF, a educação em saúde dos pacientes é um fator crucial para o sucesso do tratamento da RD. Pesquisas indicam que pacientes bem-informados sobre sua condição e sobre a importância do controle glicêmico são mais propensos a aderir ao tratamento e a realizar exames regulares. Intervenções educativas têm demonstrado aumentar a conscientização sobre a RD e melhorar as taxas de rastreamento, resultando em diagnósticos mais precoces e em melhores desfechos visuais <sup>3</sup>.

A utilização de tecnologias avançadas, como a tomografia de coerência óptica e a angiografia por fluorescência, também tem contribuído para a avaliação da gravidade da RD e para a tomada de decisões clínicas mais informadas. Essas ferramentas permitem uma visualização detalhada das alterações retinianas, facilitando o diagnóstico precoce e o monitoramento da progressão da doença <sup>1,2</sup>. A integração dessas tecnologias no manejo da RD representa um avanço significativo na prática clínica, permitindo intervenções mais precisas e personalizadas.

Além disso, a abordagem multidisciplinar no manejo da RD é fundamental. A colaboração entre oftalmologistas, endocrinologistas e educadores em saúde pode melhorar a gestão da condição e a qualidade de vida dos pacientes. A retinopatia diabética não deve ser vista apenas como uma condição ocular, mas como um reflexo da complexidade do diabetes mellitus como uma condição sistêmica, onde fatores como controle glicêmico inadequado, hipertensão arterial e dislipidemia desempenham papéis críticos na progressão da doença.<sup>3,4,5</sup>

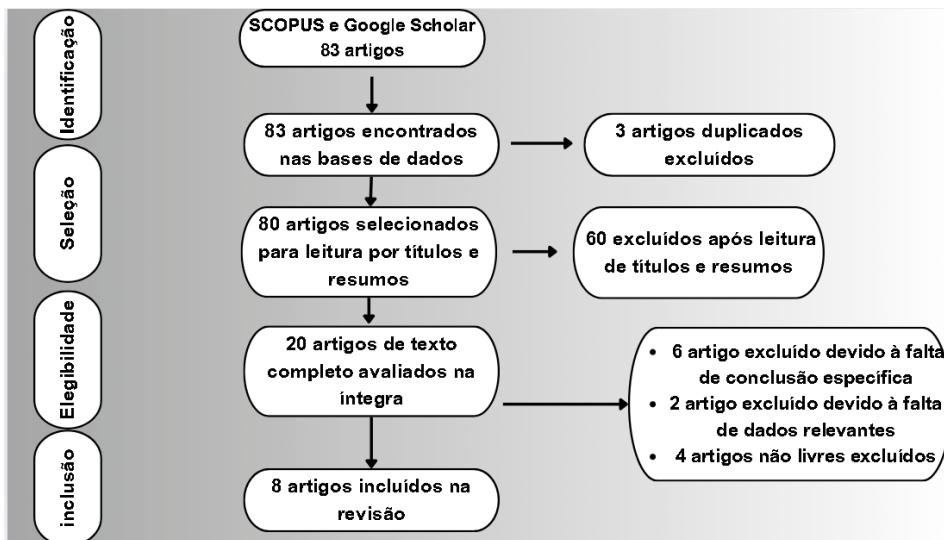


Figura 1: Fluxograma da triagem dos artigos selecionados na revisão

## DISCUSSÃO

A retinopatia diabética (RD) é uma complicação ocular crônica que afeta uma proporção significativa de pacientes com diabetes mellitus, sendo uma das principais causas de cegueira em adultos em idade produtiva.<sup>1,2</sup> A prevalência da RD varia consideravelmente, com estudos indicando taxas entre 19,5% a 48,8% entre pacientes diabéticos tipo 2, refletindo a importância do controle glicêmico e da duração da doença.<sup>1,2</sup> O manejo da RD evoluiu significativamente nas últimas décadas, especialmente com a introdução de terapias anti-VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), que têm se mostrado eficazes no tratamento do edema macular diabético e na prevenção da progressão da doença.<sup>3,4</sup>

As terapias anti-VEGF, como ranibizumabe e bevacizumabe, revolucionaram o tratamento da RD ao oferecer uma alternativa menos invasiva em comparação com a fotocoagulação a laser, que era o padrão de tratamento anterior.<sup>4</sup> A fotocoagulação a laser, embora eficaz na redução da perda visual grave em casos de RD proliferativa, pode ser associada a efeitos adversos, como a perda de visão periférica e a necessidade de múltiplas sessões de tratamento.<sup>5</sup> Em contraste, as injeções intravítreas de anti-VEGF demonstraram não apenas melhorar a acuidade visual, mas também reduzir a necessidade de intervenções cirúrgicas mais invasivas.<sup>3,4</sup>

A eficácia das terapias anti-VEGF é respaldada por uma série de estudos clínicos que demonstraram sua capacidade de melhorar a acuidade visual em pacientes com edema macular diabético <sup>3,4</sup>. Além disso, a segurança dessas terapias tem sido amplamente avaliada, com a maioria dos estudos indicando um perfil de segurança aceitável, embora alguns efeitos colaterais, como hemorragias vítreas e descolamento de retina, tenham sido relatados <sup>3,4</sup>. A combinação de terapias anti-VEGF com outras modalidades de tratamento, como a fotocoagulação a laser, também tem sido explorada, visando otimizar os resultados clínicos e minimizar os riscos <sup>3,4</sup>.

A educação em saúde desempenha um papel crucial na gestão da RD, pois pacientes bem-informados são mais propensos a aderir ao tratamento e a realizar exames regulares de fundo de olho <sup>6,7</sup>. Estudos demonstraram que intervenções educativas podem aumentar significativamente a taxa de rastreamento e a conscientização sobre a importância do controle glicêmico e da monitorização regular da saúde ocular <sup>6,7</sup>. A implementação de programas de educação em saúde tem mostrado resultados promissores, com pacientes que participaram de tais programas apresentando mais bem resultados em termos de controle da doença e prevenção de complicações <sup>6,7</sup>.

Além das terapias anti-VEGF e da educação em saúde, o uso de tecnologias avançadas, como a tomografia de coerência óptica e a angiografia por fluorescência, tem contribuído para uma melhor avaliação da gravidade da RD e para decisões clínicas mais informadas <sup>3,4</sup>. Essas tecnologias permitem uma visualização detalhada das alterações retinianas, facilitando o diagnóstico precoce e o monitoramento da progressão da doença <sup>3,4</sup>. A integração dessas ferramentas no manejo da RD representa um avanço significativo na prática clínica, permitindo intervenções mais precisas e personalizadas.

A retinopatia diabética não é apenas uma preocupação ocular, mas também reflete a complexidade do diabetes mellitus como uma condição sistêmica. Fatores como controle glicêmico inadequado, hipertensão arterial e dislipidemia são determinantes críticos na progressão da RD <sup>2,8</sup>. Portanto, uma abordagem multidisciplinar que envolva endocrinologistas, oftalmologistas e educadores em saúde é essencial para o manejo eficaz da RD e para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes diabéticos <sup>2,8</sup>.

## CONCLUSÃO

Em suma, os avanços no tratamento da retinopatia diabética, particularmente com a introdução de terapias anti-VEGF, têm revolucionado a abordagem clínica para essa condição debilitante. A eficácia dessas terapias, combinada com um perfil de segurança aceitável, oferece uma nova esperança para pacientes que enfrentam o risco de perda visual devido à RD. A integração de tecnologias avançadas e a educação em saúde são componentes essenciais que complementam o tratamento, permitindo um manejo mais eficaz e centrado no paciente.

Além disso, a abordagem multidisciplinar no tratamento da RD, envolvendo oftalmologistas, endocrinologistas e educadores em saúde, é crucial para garantir que os pacientes recebam cuidados abrangentes e coordenados. À medida que a prevalência da diabetes continua a aumentar, a necessidade de estratégias de prevenção e tratamento eficazes se torna ainda mais urgente. A continuidade da pesquisa e a implementação de práticas baseadas em evidências serão fundamentais para enfrentar os desafios associados à retinopatia diabética e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados.

## REFERÊNCIAS

1. BASTOS, T. M. DE A.; OLIVEIRA, Í. P. DE; JORGE, R. Manifestações oculares de doenças sistêmicas II: retinopatia diabética e retinopatia hipertensiva. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 55, n. 2, 2022.
2. COSTA FILHO, J. R.; SANTINI, K. R.; DE MENEZES, A. B.; et al. Terapia antiangiogênica na Retinopatia Diabética: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 6, p. 28848–28860, 2023. South Florida Publishing LLC. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/64973>>. Acesso em: 28/9/2024.
3. DIAS, A. F. G.; VIEIRA, M. F.; REZENDE, M. P.; et al. Perfil epidemiológico e nível de conhecimento de pacientes diabéticos sobre diabetes e retinopatia diabética. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 73, n. 5, p. 414–418, 2010. Acesso em: 20/7/2019.
4. FERNANDES, E.; ÉRIKA ARAKI OKUDA; VINÍCIUS BALBI AMATTO; et al. Preemptive analgesia of nepafenac 0.1% in retinal photocoagulation. **Revista Brasileira De Oftalmologia**, v. 73, n. 5, 2014. Sociedade Brasileira de Oftalmologia. Acesso em: 7/11/2023.
5. FILIPE DUARTE TANURI; FERNANDO, P.; P. GONZÁLEZ; et al. Retinopatia Diabética: Prevenção e Tratamento: Um exame das medidas de prevenção, monitoramento e opções terapêuticas para pacientes com retinopatia diabética. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 5, n. 5, p. 1451–1464, 2023. Acesso em: 31/10/2023.
6. SOUSA, N. D. L. DE; ARAÚJO, E. S. S.; FALCÃO, L. M.; et al. Efetividade da educação em saúde na prevenção da retinopatia diabética. **Saúde Coletiva (Barueri)**, n. 51, p. 1998–2004, 2019. Acesso em: 24/11/2021.
7. THIAGO ALVES CHAGAS; MATEUS; LEIVAS, G.; et al. Prevalence of diabetic retinopathy in Brazil: a systematic review with meta-analysis. , v. 15, n. 1, 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9979496/>>. Acesso em: 24/5/2023.
8. TOCHETTO, L.; BEATRIZ, A.; AUGUSTO, C.; et al. RETINOPATIA DIABÉTICA: AMPLA ABORDAGEM DA CLÍNICA E DO TRATAMENTO. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 10, p. 4298–4306, 2024. Disponível em: <<https://bjih.senmuvens.com.br/bjihs/article/view/4053>>. Acesso em: 3/12/2024.