

Fatores de risco associados à intervenção com injeção intravítrea de anti-VEGF em pacientes com edema macular diabético

Risk factors related to the intervention with intravitreal anti-VEGF injection in patients with diabetic macular edema

Aline Roseane Queiroz de Paiva Faria¹, Eufrasio de Andrade Lima Neto², Cesar Cavalcanti da Silva²

RESUMO

Objetivo: Propor um modelo de regressão logística para auxiliar na decisão de realização da injeção intravítrea (IIV) de anti-VEGF, a partir da quantificação e hierarquização dos fatores de risco que compõem o perfil dos indivíduos diabéticos. **Métodos:** Trata-se de estudo transversal, observacional e inferencial, realizado em três instituições da Paraíba, de julho de 2015 a setembro de 2016. O modelo de regressão logística foi utilizado para obtenção do modelo preditivo e os dados foram analisados no software R[®]. **Resultados:** Foram avaliados 80 pacientes com diabetes tipo 1 ou 2, maiores de 18 anos, dos quais 57,5% não tiveram indicação de IIV e 42,5% receberam indicação deste tratamento. No grupo com edema macular diabético (EMD), a média de idade foi de 60,65 anos, sendo 52,94% do sexo feminino. Ainda nesse grupo, a maioria apresentou retinopatia diabética não-proliferativa severa ou retinopatia proliferativa (79,41%). Foram identificados como fatores de risco para EMD: 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 de tratamento prévio com anti-VEGF (OR=23,23; p-valor 0,002). **Conclusão:** Os resultados da pesquisa evidenciaram que um indivíduo diabético com baixa visual e apresentando esses três fatores deve ser encaminhado o quanto antes ao especialista, pois possui, com 91,17% de acerto, risco de apresentar EMD com necessidade de IIV de anti-VEGF. Essa ferramenta pode servir como coadjuvante na tomada de decisão, sobretudo do não-retinólogo, a fim de encaminhar para diagnóstico e tratamento precoces os indivíduos com EMD, o que pode ser decisivo na prevenção da perda visual irreversível nesses pacientes.

Descritores: Edema macular; Retinopatia diabética; Injeções intravítreas; Receptores de fatores de crescimento do endotélio vascular; Modelos de regressão logística

ABSTRACT

Purpose: To propose a predictive model to aid in the decision to perform the intravitreal anti-VEGF injection, based on the risk factors quantification and hierarchy presented by diabetic patients. **Methods:** It is a cross-sectional, observational and inferential study carried out in three institutions in Paraíba from July 2015 to September 2016. The logistic regression model was used to obtain the predictive model and data were analyzed in R[®] software. **Results:** Eighty patients with type 1 or 2 diabetes, over 18 years of age, were included, 57.5% of whom had no indication of IIV and 42.5% received an indication of this treatment. In the group with diabetic macular edema (DME), the mean age was 60.65 years, of which 52.94% were female. In this group, the majority presented severe non-proliferative diabetic retinopathy or proliferative retinopathy (79.41%). The main risk factors for DME were: be retired (OR = 5.22, p-value 0.05), had a personal history of diabetic retinopathy (OR = 20.27, p-value 0.006), and previous treatment with anti-VEGF (OR = 23.23, p-value 0.002). **Conclusion:** The results of the research showed that a diabetic patient with low visual acuity and presenting these three factors should be referred as soon as possible to the specialist, since he presents a risk of presenting DME with need for anti-VEGF IIV, with 91.17% of accuracy. This tool can serve as an adjunct to decision making, especially the nonretinologist, in order to refer individuals with EMD to early diagnosis and treatment, which may be crucial in preventing irreversible visual loss in these patients.

Keywords: Macular edema; Diabetic retinopathy; Intravitreal injections; vascular endothelial growth factor receptors; Logistic regression models

¹Hospital Visão, João Pessoa, PB, Brasil; Programa de Pós-Graduação Modelos de Decisão em Saúde-PPGMDS-UFPB, João Pessoa, PB, Brasil.

²Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 24/01/2017 - Aceito para publicação em 03/7/2017.

INTRODUÇÃO

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, sendo responsável por 4,8% dos 37 milhões de casos de cegueira ao redor do mundo.⁽¹⁾ Após 20 anos de doença, mais de 90% dos diabéticos tipo 1 e 60% daqueles com o tipo 2 apresentarão algum grau de retinopatia⁽²⁾, e cerca de 30% podem evoluir com edema macular diabético (EMD).⁽³⁾ Sua prevalência e incidência aumentam tanto com o tempo de evolução do diabetes quanto com o grau de RD.⁽³⁾ Quando não tratada, esta condição leva à perda acima de duas linhas de acuidade visual (AV), em dois anos, em mais de 50% dos pacientes.⁽³⁾

Atualmente, o tratamento com injeção intravítrea de anti-VEGF (fator de crescimento vascular endotelial) associada à fotocoagulação focal, imediata ou tardia, é, sem dúvida alguma, o mais efetivo em preservar e restaurar a visão nos casos em que o edema envolve o centro macular e a visão está reduzida para níveis menores que 20/30.⁽⁴⁻⁹⁾

O exame padrão-ouro para ratificar o diagnóstico, documentar e mensurar a espessura macular central no EMD é a tomografia de coerência óptica (TCO) de mácula. No entanto, trata-se de um exame de alta complexidade e alto custo, 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).

Apesar de existirem evidências bem documentadas na literatura acerca dos fatores de risco associados a maiores chances de desenvolver EMD, 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 propor um modelo de avaliação e de predição, a partir da investigação de variáveis que possam ser determinantes para a indicação de injeção intravítrea de anti-VEGF nos pacientes com EMD. Esse instrumento pode servir como coadjuvante na tomada de decisão, sobretudo do não-retinólogo e em situações onde o exame padrão-ouro não está disponível, a fim de encaminhar para diagnóstico e tratamento precoces os indivíduos com EMD, o que pode ser decisivo na prevenção da perda visual irreversível nesses pacientes.

MÉTODOS

Trata-se de estudo observacional, transversal, analítico e descritivo, realizado em três instituições da Paraíba: o Centro de Referência Oftalmológica (CEROF) do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) e Hospital Visão, localizados em João Pessoa, e no Centro da Visão Genival Barbosa de Lucena, localizado em Guarabira-PB, no período 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. Os pacientes submetidos à cirurgia intraocular nos últimos 6 meses e aqueles 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 foram excluídos do estudo. Foram excluídos também aqueles cujos dados dos exames complementares necessários estavam incompletos.

Foram coletados e documentados os seguintes dados: características sociodemográficas (nome, idade, sexo, cor/raça, escolaridade, estado civil, renda familiar, procedência), tabagismo, IMC, HAS, tipo do DM, tempo de doença, intervalo entre diagnóstico do DM e o primeiro exame de fundo de olho pelo oftalmologista, usuário ou não de insulina, cobertura da equipe de saúde da família; 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; exames laboratoriais (medida da glicemia de jejum, hemoglobina glicada, presença ou não de proteinúria no sumário de urina, medida sérica do colesterol total e frações, triglicerídios). 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.

O software estatístico R[®] foi utilizado para a análise dos dados. Inicialmente, foi realizada 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).

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.

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

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 EMD e necessitaram do tratamento, a maioria apresentou RDNP severa ou retinopatia proliferativa (79,41% dos casos).

Os resultados do exame oftalmológico em relação à medida de acuidade visual (AVL), pressão intraocular (PIO) e espessura macular central (EMC) encontram-se na tabela 1. Foi observado que houve diferença estatisticamente significativa, com nível de significância de 5%, entre as médias de acuidade visual dos dois grupos, em ambos os olhos (p-valor 0,00012 para olho direito e 0,01665 para olho esquerdo), assim como entre as médias da EMC dos dois grupos, com p-valor < 0,001 para ambos os olhos.

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

Tabela 1

Distribuição das variáveis quantitativas do exame oftalmológico (AVL, PIO, EMC) dos pacientes incluídos no estudo

Variável	Média Desfecho 0	Média Desfecho 1	p-valor Teste t	DP Desfecho 0	DP Desfecho 1
Acuidade visual OD	0	0,58	0,00012	0,135	0,601
Acuidade visual OE	0,19	0,62	0,01665	0,598	0,735
Pressão intraocular OD	13,71	15,05	0,05543	2,535	3,356
Pressão intraocular OE	13,67	15,05	0,134	2,642	4,785
Espessura macular central OD	226,30	387,70	<0,001	27,55	151,96
Espessura macular central OE	228,35	395,85	<0,001	37,23	144,21

Tabela 2

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

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

Tabela 3

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]

Tabela 4

Tabela de contingência para o Modelo de Regressão logística para IIV

Valores observados	Valores preditos		Total	Acerto %	Erro %
	Y=0 n(%)	Y=1 n(%)			
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		

10% para essa etapa. As 16 variáveis consideradas significativas foram incluídas no modelo de regressão logística binário múltiplo, sendo divididas em 3 grupos: características sociodemográficas, histórico pessoal e familiar e exames laboratoriais. Nessa etapa o objetivo foi determinar, a um nível de significância de 5%, quais variáveis seriam estatisticamente significativas em relação ao desfecho, sendo testados 6 modelos. A tabela 2 apresenta as variáveis significativas, o AIC (Akaike information criterion), o residual deviance, a Estatística X² de referência para cada um dos 6 modelos ajustados e a área sob a curva ROC (ASC).

A comparação se deu a partir do AIC, visto que quanto menor esse valor, mais próximo o modelo em investigação se encontra do modelo saturado (isto é, o modelo contendo todas

as variáveis possíveis). Além disso, foi utilizado também como critério de escolha o modelo com maior área sob a curva ROC, ou seja, com melhor capacidade de classificar o indivíduo corretamente em relação ao desfecho. Após o ajuste e a seleção de variáveis, os modelos 4, 5 e 6 resultaram no mesmo modelo final (Tabela 2). 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 qui-quadrado (97,35) de referência, de modo que o modelo é aceito estatisticamente.

A variável APOS representa a categoria Aposentado, que foi a única que permaneceu apenas como significativa em relação a variável situação de trabalho. A variável triglicérides (TGL)

DISCUSSÃO

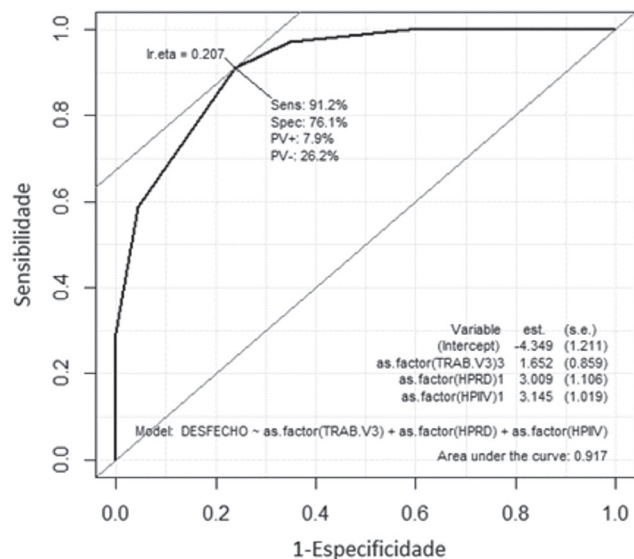


Figura 1. Curva ROC para o modelo final IIV (área 0,917)

também foi categorizada e permaneceu significativa quando esse valor foi acima de 150mg/dl (TGL >150). HPRD: histórico pessoal de retinopatia diabética. HPIV: histórico pessoal de injeção intravítrea de anti-VEGF. PTNEAS: proteinúria no sumário de urina.

A tabela 3 apresenta as variáveis estatisticamente significantes associadas ao desfecho que foram incluídas no modelo final, considerando um p-valor de 5%, bem como as estimativas dos parâmetros β , a *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança (IC).

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 1).

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 4). 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.

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).

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.

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.⁽¹⁰⁻¹³⁾

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^(10,13), 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^(11,14). 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%), 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.^(11,14)

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. 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⁽¹⁵⁾.

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^(11,12,14-16), e maior taxa de hipertensão arterial sistêmica^(10,12,15,17,18). 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 ($12,72 \pm 5,66$) do que no grupo sem essa complicação ($8,57 \pm 5,66$) com p-valor = 0,001⁽¹¹⁾. 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)⁽¹⁰⁾.

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^(11,15). 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^(10,15), 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 pregresso e atividade física. A maioria dos pacientes de ambos os grupos declararam ser não-fumantes (93 e 91%, respectivamente). Já em relação ao tabagismo pregresso, 50% dos indivíduos do grupo sem indicação de IIV declararam ser ex-tabagistas, contra apenas 32% no grupo com indicação do tratamento. Dos indivíduos do grupo sem indicação de IIV, 52% 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^(11,15), porém um estudo publicado em 2008 por Asensio-Sánchez et al. mostrou associação significativa entre essa característica e o edema macular diabético⁽¹⁰⁾.

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.^(17,18) Estudos utilizando regressão logística^(11,14,15) 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).⁽¹⁴⁾ Hammes et al., 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).⁽¹⁵⁾ 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.^(10,11,15,17,18) 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 (PTNE-AS) 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.^(10,15,19,20) 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.

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.

CONCLUSÃO

Dados da literatura reforçam 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 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 elevada probabilidade de apresentar edema macular diabético com indicação de injeção intravítrea de anti-VEGF. Isso representa um resultado importante, uma vez que o exame padrão – ouro para o diagnóstico dessa complicação possui alto custo e difícil acesso, indisponível na maioria dos serviços de oftalmologia.

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.

Uma 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

1. World Health Organization. Prevention of blindness from diabetes mellitus: report of a WHO consultation in Geneva, Switzerland, 9-11-November, 2005. Geneva: WHO; 2005. p. 2-13.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology*. 1984; 91:1-9.
3. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1985; 103(12):1796-806.
4. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, Abraham P, Campochiaro PA; READ-2 Study Group. Primary end point (six months) results of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2009; 116(11):2175-81.e1.
5. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatfield E, Do DV, Boyer D, Heier JS, Abraham P, Thach AB, Lit ES, Foster BS, Kruger E, Dugel P, Chang T, Das A, Ciulla TA, Pollack JS, Lim JI, Elliott D, Campochiaro PA; READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010; 117(11):2146-51.
6. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, 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*. 2010; 33(11):2399-405.
7. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema; RESTORE study group. *Ophthalmology*. 2011; 118(4):615-25.

8. American Academy of Ophthalmology. Preferred practice patterns. Diabetic retinopathy [Internet]. American Academy of Ophthalmology. 2014. [cited 2017 June 24]. Available from: <http://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp--2014>
9. Evangelista IW, Leitao KC, Leite EP, Costa CB, Oashi E G, Almeida SC, et al. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas em oftalmologia. 2a ed. Unidade da Visão, Hospital Universitário Lauro Wanderley, EBSEH-UFPB; 2015.
10. Asensio-Sánchez VM, Gómez-Ramírez V, Morales-Gómez I, Rodríguez-Vaca I. Clinically significant diabetic macular edema: systemic risk factors. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2008; 83: (3):173-6.
11. Jew OM, Peyman M, Chen TC, Visvaraya S. Risk factors for clinically significant macular edema in a multi-ethnic population with type 2 diabetes. *Int J Ophthalmol*. 2012; 5(4):499-50.
12. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BE, Klein R, Krishniah S, Mayurasakorn K, O'Hare JP, Orchard TJ, Porta M, Rema M, Roy MS, Sharma T, Shaw J, Taylor H, Tielsch JM, Varma R, Wang JJ, Wang N, West S, Xu L, Yasuda M, Zhang X, Mitchell P, Wong TY; Meta-Analysis for EyeDisease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):556-64. Review.
13. Channa R, Sophie R, Khwaja AA, Do DV, Hafiz G, Nguyen QD, Campochiaro PA; READ-2 Study Group. Factors affecting visual outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab. *Eye (Lond)*. 2014;28(3):269-78.
14. Varma R, Bressler NM, Doan QV, Gleeson M, Danese M, Bower JK, et al. Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Macular Edema in the United States. *JAMA Ophthalmol*. 2014 ; 132(11): 1334-40.
15. Hammes HP, Welp R, Kempe HP, Wagner C, Siegel E, Holl RW; DPV Initiative—German BMBF Competence Network Diabetes Mellitus. Risk Factors for Retinopathy and DME in Type 2 Diabetes—Results from the German/ Austrian DPV Database. *PLOS ONE*. 2015;10(7):e0132492.
16. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. 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*. 1984;102(4):527-32.
17. Diabetes Control and Complications Trial Reserach Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med*. 1993;329(14):977-86.
18. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes(UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53. Erratum in: *Lancet* 1999 Aug 14;354(9178):602.
19. Skuta GL, Cantor LB, Weis JS. *Retina e Vítreo: 2010-2011, revisão 2008-2009 / [organização] Gregory L. Skuta, Louis B. Cantor, Jayne S. Weiss; [edição Carl Regillo...et al; tradução Beatriz Sayuri Takahashi... et al.; revisão científica José Byron Vicente Dias Fernandes]*. São Paulo: Santos, 2012. p. 112, 113, 157
20. Cruickshanks KJ, Ritter LL, Klein R, Moss SE. The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy. *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*. *Ophthalmology*.1993; 100(6):862-7.

Autor correspondente:

Aline Roseane Queiroz de Paiva Faria
UFPB-Campus I, s/n, Cidade Universitária, João Pessoa-PB,
58059-900, Brasil.
Tel.: (083) 999657311 e (081) 988445356
E-mail: alinerqpaiva@gmail.com