

AVALIAÇÃO DA ACUIDADE VISUAL PRÉ E PÓS-TRATAMENTO COM AFLIBERCEPTE EM PACIENTES COM DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE NA FORMA ÚMIDA EM UMA CLÍNICA PRIVADA DO OESTE DO PARANÁ

ASSESSMENT OF VISUAL ACUITY PRE AND POST TREATMENT WITH AFLIBERCEPT IN PATIENTS WITH AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION (WET FORM) IN A PRIVATE CLINIC IN WEST OF PARANA

Rocio Morales Mangialardo¹
Roberto Augusto Fernandes Machado²

RESUMO: A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma enfermidade degenerativa da retina subdividida em duas categorias: úmida e seca. A DMRI do tipo úmida constitui uma das principais causas de perda irreversível de visão em idosos, tornando-se uma excelente fonte de estudo. De etiologia indefinida, a DMRI possui uma fisiopatologia complexa onde vários estudos apontam o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) como o principal responsável pela patogênese da doença. Por essa razão, as drogas antiangiogênicas têm se tornado um importante alvo para o tratamento da DMRI exsudativa. A partir de uma pesquisa retrospectiva de análise prontuários de portadores de membrana neovascular sub-retiniana na degeneração macular relacionada à idade tratados em uma clínica particular do município de Cascavel/PR, busca-se avaliar a evolução clínica e os resultados para a acuidade visual dos pacientes após a terapia com o medicamento aflibercepte (anti-VEGF).

2651

Palavras-chave: Degeneração macular relacionada à idade. Degeneração macular. Membrana sub-retiniana neovascular. Anti-angiogênicos. Aflibercepte.

ABSTRACT: Age-related macular degeneration (AMD) is a retinal degenerative disease subdivided into two categories: wet and dry. Wet-type AMD is one of the main causes of irreversible vision loss in elderly people, making it an excellent source of study. Of undefined etiology, AMD has a complex pathophysiology where several studies point to vascular endothelial growth factor (VEGF) as the main responsible for the pathogenesis of the disease. Anti-angiogenic drugs have become an important target of treatment for exudative AMD. Based on a retrospective survey of medical records of patients with sub-retinal neovascular membranes in age-related macular degeneration treated in a private clinic in the city of Cascavel/PR, we aim to evaluate the clinical evolution and results of the visual acuity of the patients after therapy with aflibercept (anti-VEGF).

Keywords: Age-related macular degeneration. Macular degeneration. Subretinal membrane neovascular. Antiangiogenics. Aflibercept.

¹Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz (FAG).

²Médico graduado pela Universidade Estadual de Londrina (UEL), com residência em Oftalmologia pela UEL, título de especialista em Oftalmologia pelo MEC e CBO. Membro efetivo da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo.

1. INTRODUÇÃO

O tratamento com antiangiogênicos consiste no uso de medicações que atuam sobre os fatores de crescimento endotelial, como o VEGF, impedindo a neoformação de vasos sub-retinianos e extravasamento vascular.

A principal vantagem desse tipo de terapêutica é sua ação na origem da degeneração macular relacionada à idade (DMRI) na forma úmida, possibilitando assim o retardo da progressão natural da doença e/ou até mesmo a melhora da acuidade visual nos pacientes acometidos.

Dessa forma, entende-se a importância da busca do conhecimento neste tema visto que a degeneração macular relacionada à idade (DMRI) do tipo neovascular constitui uma das principais causas de cegueira no mundo e que por estar relacionada principalmente com o envelhecimento populacional, bem como em aumento devido as maiores expectativas de vida, tende a se tornar um problema de saúde pública.

Por isso, o presente artigo buscou de modo específico verificar se o tratamento com antiangiogênicos, exclusivamente o aflibercepte, melhora a acuidade visual de pacientes com membrana sub-retiniana neovascular na degeneração macular relacionada à idade (DMRI), tratados em uma clínica privada no município de Cascavel/PR.

2652

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma enfermidade degenerativa da retina (BIANCHI *et al*, 2020; RICCI *et al*, 2020; ERTAN, 2021) que compõe uma das principais causas de cegueira no mundo em pessoas acima de 50 anos moradoras de países industrializados (RICCI *et al*, 2020; RODRIGUES *et al*, 2006; BRESSLER, 2002; TORRES e FERREIRA, 2021; STAHL, 2020; POLO *et al*, 2004; HEIER *et al*, 2012; STEWART, 2012; ERTAN, 2021; CHARLES e CHAU, 2023). É consenso que sua prevalência tende a aumentar com o envelhecimento populacional, por isso a idade avançada é o principal fator de risco para o desenvolvimento da DMRI. Além disso, outros fatores de risco foram identificados, como etnia caucasiana, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia e histórico familiar (RODRIGUES *et al*, 2006; BRESSLER, 2002; STAHL, 2020).

A degeneração macular relacionada à idade pode ser dividida em duas formas: exsudativa, também conhecida como neovascular ou úmida, e não exsudativa, atrófica ou

seca (BIANCHI *et al*, 2020; BRESSLER, 2002; STAHL, 2020; HERNÁNDEZ-ZIMBRÓN *et al*, 2018; STEWART, 2012). A forma neovascular é responsável pela maioria dos casos de perda grave de visão, por isso constitui o principal foco deste estudo (BIANCHI *et al*, 2020; RICCI *et al*, 2020; BRESSLER, 2002; HEIER *et al*, 2012; HERNÁNDEZ-ZIMBRÓN *et al*, 2018).

A DMRI exsudativa é caracterizada pelo crescimento anormal de vasos sanguíneos na coroide, que se estendem através de rupturas da membrana de Bruch até abaixo do epitélio pigmentar da retina (EPR) e/ou da retina neurosensorial. Esse processo ocasiona o vazamento de líquidos no espaço sub-retiniano, com consequente formação de tecido cicatricial e perda permanente da visão (RODRIGUES *et al*, 2006; BRESSLER, 2002; STAHL, 2020; HERNÁNDEZ-ZIMBRÓN *et al*, 2018; STEWART, 2012). O conjunto dessas lesões neovasculares é denominado membrana neovascular sub-retiniana (MNSR) (RODRIGUES *et al*, 2006; STEWART, 2012).

A principal causa de MNSR é a degeneração macular relacionada à idade do tipo úmida, todavia esta pode estar presente em outras situações como na doença de Gaucher, gestação, uveíte, drusas de nervo óptico e causas idiopáticas (POLO *et al*, 2004).

Apesar de não possuir uma etiologia definida, várias hipóteses foram propostas para explicar o seu desenvolvimento. Estas incluem fatores vasculares, senescência, fatores inflamatórios, estresse oxidativo e fatores genéticos (BIANCHI *et al*, 2020; RICCI *et al*, 2020; RODRIGUES *et al*, 2006).

Atualmente, o que se tem conhecimento é que o desequilíbrio entre as espécies reativas de oxigênio (ERO's), produzidas fisiológica e patologicamente, e os fatores antioxidantes leva a disfunções das células do EPR e o depósito anormal de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) na membrana de Bruch (MB). A oxidação das moléculas de LDL causa aumento da expressão de citocinas inflamatórias e moléculas de adesão celular que estimulam o recrutamento de monócitos (responsáveis pela fagocitose dos lipídeos). A liberação de quimo atraentes pelos macrófagos, juntamente com a atrofia do EPR geram redução da camada coriocapilar e, como consequência, hipoxia do tecido (RICCI *et al*, 2020; TORRES e FERREIRA, 2021; STEWART, 2012). Por sua vez, a falta de oxigênio induz a liberação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) que é o principal agente na patogênese da DMRI do tipo neovascular (RODRIGUES *et al*, 2006; TORRES e FERREIRA, 2021; HEIER *et al*, 2012; STEWART, 2012).

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é uma proteína de permeabilidade vascular responsável pela formação de neovasos sanguíneos (RODRIGUES *et al*, 2006). Sua família é composta pelo VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E e pelo fator de crescimento placentário (PGF), sendo o VEGF-A fundamental na fisiopatologia da DMRI. Este possui a capacidade de agir em várias etapas da angiogênese, contribuindo para a formação da membrana neovascular sub-retiniana (RICCI *et al*, 2020; RODRIGUES *et al*, 2006; HEIER *et al*, 2012; HERNÁNDEZ-ZIMBRÓN *et al*, 2018; STEWART, 2012; BROWING *et al*, 2012).

Indubitavelmente, sabe-se que as manifestações clínicas da doença são causadas pela neovascularização na região macular (STAHL, 2020). Os sintomas incluem perda da visão central, com a presença de escotomas ou distorção visual (metamorfopsia), onde os pacientes relatam dificuldades em atividades cotidianas, como ler, dirigir e distinguir objetos e pessoas (BRESSLER, 2002; STAHL, 2020). Além do mais, a presença de drusas, que é o acúmulo de lipofuscina entre a membrana de Bruch e o epitélio pigmentar da retina, podem ser visualizadas com auxílio do oftalmoscópio (BIANCHI *et al*, 2020; BRESSLER, 2002).

De acordo com Bressler (2002, p. 143), “acredita-se que a DMRI neovascular em um olho predisponha uma pessoa a desenvolver DMRI neovascular bilateralmente. Há um alto risco (40%) de desenvolver neovascularização na coroide no segundo olho dentro de 5 anos após o desenvolvimento de neovascularização no primeiro olho” (tradução nossa). O autor ainda complementa que a afecção ocular bilateral atrapalha o bem-estar global do indivíduo, provocando a perda da independência e a baixa autoestima (BRESSLER, 2002).

O diagnóstico da degeneração macular relacionada à idade é baseado no exame oftalmológico, com a medida da acuidade visual, fundoscopia com dilatação pupilar e biomicroscopia com lâmpada de fenda, no qual é possível visualizar alterações maculares com características da DMRI, como a presença de fluidos e lesões sub-retinianas (BRESSLER, 2002; TORRES e FERREIRA, 2021; STAHL, 2020). Ademais outros exames podem ser solicitados, como a tomografia de coerência óptica (OCT) e a angiografia com fluoresceína (BRESSLER, 2002; STAHL, 2020).

Os principais objetivos do tratamento da DMRI são a preservação da acuidade visual e a prevenção da perda grave da visão através do uso de terapias medicamentosas e eliminação dos fatores de risco modificáveis (BRESSLER, 2002; STAHL, 2020).

Até uns anos atrás, os tratamentos disponíveis eram fotocoagulação à laser, terapia fotodinâmica (PDT), cirurgia submacular, translocação macular, protrombose induzida por

indocianina verde (iMP) e suplementos vitamínicos (RODRIGUES *et al*, 2006; BRESSLER, 2002; STEWART, 2012). Contudo, com o entendimento da fisiopatogenia da membrana neovascular e do papel do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) no desenvolvimento da DMRI, as drogas antiangiogênicas surgiram como uma proposta inovadora de terapêutica (BIANCHI *et al*, 2020; RICCI *et al*, 2020; RODRIGUES *et al*, 2006; ERTAN, 2021).

As drogas anti-VEGF em uso atualmente no Brasil são o bevacizumabe, ranibizumabe e o aflibercepte (BIANCHI *et al*, 2020; HERNÁNDEZ-ZIMBRÓN *et al*, 2018). O medicamento de escolha neste estudo foi o aflibercepte, uma proteína de fusão com propriedades antiangiogênicas aprovada em 2011 pelo FDA (U.S Food and Drug Administration). Por possuir alta afinidade pelos receptores do VEGF-A, essa droga apresenta um tempo de meia-vida maior que dos outros medicamentos facilitando sua posologia, reduzindo o número de injeções intravítreas necessárias e suas possíveis complicações (RICCI *et al*, 2020; HEIER *et al*, 2012; HERNÁNDEZ-ZIMBRÓN *et al*, 2018).

Diversos estudos demonstraram que o uso do aflibercepte em regime de oito semanas indicou semelhante eficácia que outros anti-VEGF administrados mensalmente o que fornece importante melhoria tanto para os pacientes quanto para os médicos (RICCI *et al*, 2020; HEIER *et al*, 2012; HERNÁNDEZ-ZIMBRÓN *et al*, 2018).

2655

Portando, o objetivo do presente trabalho é verificar se o tratamento com antiangiogênicos, especificamente com o aflibercepte, melhorou a acuidade visual dos pacientes com membrana sub-retiniana neovascular na degeneração macular relacionada à idade tratados em uma clínica privada no município de Cascavel/PR.

3. METODOLOGIA

Tratou-se de uma pesquisa de caráter exploratória retrospectiva com coleta de dados através da análise de prontuários e exames de portadores de membrana neovascular sub-retiniana na degeneração macular relacionada à idade (DMRI) tratados com o antiangiogênico aflibercepte na Clínica Oftalmoclínica Cascavel.

Foram inclusos na pesquisa todos os pacientes com membrana neovascular sub-retiniana na degeneração macular relacionada à idade (DMRI) tratados com o mesmo cirurgião e com o aflibercepte na Clínica Oftalmoclínica Cascavel. Foram excluídos pacientes portadores de lesões de neovascularização secundárias a outras causas que não a

DMRI. Este estudo foi submetido o comitê de Ética em pesquisa com seres humanos do Centro Universitário FAG e aprovado pelo CAAE n, 61336422800005219.

Foram encontrados um total de 88 pacientes diagnosticados com degeneração macular relacionada à idade (DMRI), dos quais 78,4% (n=69) eram portadores de DMRI seca e 21,6% (n=19) DMRI úmida. Dentre os pacientes portadores de DMRI úmida foram inclusos no estudo apenas aqueles tratados com o antiangiogênico aflibercepte totalizando, portanto, 42,1% (n=8) dos pacientes. Durante a pesquisa não foram analisadas outras doenças oculares.

No período de acompanhamento, todos os pacientes foram submetidos a exames oftalmológicos completos, incluindo a avaliação da acuidade visual através da Escala de Snellen, tomografia de coerência óptica (OCT), fundoscopia e biomicroscopia com lâmpada de fenda. O mesmo oftalmologista analisou os exames anteriores e posteriores ao tratamento com aflibercepte.

O resultado primário esperado para o estudo é uma evolução positiva da acuidade visual após o tratamento com o antiangiogênico, tendo como desfecho secundário as variações da espessura média central da mácula (EMC) e do volume macular (VM) antes e após as aplicações intravítreas. Os valores da EMC e VM foram calculados através da OCT.

2656

Os dados obtidos foram analisados por meio do pacote estatístico (The Jamovi Project, 2022, version 2.3 [Computer Software]). A distribuição das variáveis foi avaliada pelo teste W de Wilcoxon usado para comparar as medidas obtidas antes e após as injeções. As avaliações foram feitas em um intervalo de confiança de 95%, e $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

4. ANÁLISES E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Um total de 9 olhos preencheram os critérios de inclusão. A média de idade dos pacientes foi de $71,75 \pm 8,94$ anos, sendo 5 (62,5%) pacientes do sexo feminino e 3 (37,5%) do sexo masculino. O número médio de injeções intravítreas de aflibercepte foi de $4,22 \pm 1,92$ (intervalo de 3-8). A Tabela 1 mostra as características dos pacientes inclusos no estudo.

Tabela 1 - Características dos pacientes do estudo

Total de pacientes/olhos, n/n	8/9
Sexo feminino, n (%)	5 (62,5%)
Sexo masculino, n (%)	3 (37,5%)
Idade, anos (intervalo)	71,75 (58-87)
Média de injeções \pm DP (intervalo)	4,22 \pm 1,92(3-8)

Os valores médios da espessura média central da mácula (EMC) e do volume macular (VM) pré e pós tratamento com as injeções, são demonstradas na Tabela 2. Enquanto que as medidas da acuidade visual corrigida dos pacientes estão elencadas na Tabela 3. Diminuições importantes na EMC e no VM foram encontradas, com significância de $p=0,004$ e $p=0,002$, respectivamente. Não foram analisadas estatisticamente as medidas da acuidade visual por se tratarem de valores subjetivos, no entanto ao observa-los nota-se que houve uma clara melhora na acuidade visual em 77,8% ($n=7$) dos olhos analisados.

Durante o período de estudo, os pacientes receberam tratamento individualizado, não sendo observadas complicações sistêmicas, como eventos cardiovasculares, cerebrovasculares e oculares.

Tabela 2 - Médias da EMC e VM pré e pós tratamento com Aflibercepte

	EMC médio \pm DP (IQR)	VM médio \pm DP (IQR)
Pré tratamento	323 \pm 24,88 (336-258)	17 \pm 2,74 (21-13)
Pós-tratamento	259 \pm 8,09 (270-244)	12 \pm 2,74 (15-8)
Valor p	0,004	0,002

Tabela 3- Medidas das acuidades visuais iniciais e finais

	Acuidade visual inicial	Acuidade visual final
Olho 1	20/100	20/40
Olho 2	Conta dedos	20/200
Olho 3	20/400	20/150
Olho 4	20/80	20/30
Olho 5	Conta dedos	20/400
Olho 6	20/40	20/30
Olho 7	20/25	20/80
Olho 8	20/60	20/100
Olho 9	20/40	20/25

Este estudo demonstrou, portanto, que os pacientes portadores de membrana neovascular sub-retiniana, decorrente da degeneração macular relacionada à idade (DMRI), em acompanhamento em uma clínica privada no município de Cascavel/PR, apresentaram melhora significativa da lesão macular após o tratamento intravítreo com o antiangiogênico aflibercepte.

Em média, mais de 70% dos olhos analisados em nossa coorte obtiveram ganhos na acuidade visual. Foi possível observar melhoras retinianas em 88,9% dos olhos ($n=8$), vistos através da diminuição dos valores da espessura média central da mácula (pré: $323 \pm 24,88$; pós: $259 \pm 8,09$; $p=0,004$) e do volume macular (pré: $17 \pm 2,74$; pós: $12 \pm 2,74$; $p=0,002$). Esses resultados são consistentes com estudos prévios que demonstraram um maior alcance visual, após as injeções intravítreas, em aproximadamente 60-80% de suas amostras e um aumento variável

de 4,0 a 8,0 letras, a depender do protocolo de tratamento instituído, após as aplicações de aflibercepte (STEWART, 2012; ERTAN, 2021; BROWING *et al*, 2012; CHARLES e CHAU, 2023). Dessa forma, esses dados são cruciais para personalização do tratamento e maximização dos benefícios terapêuticos.

A propósito, informações sobre a individualização do tratamento clínico nos pacientes portadores de DMRI exsudativa também podem ser encontradas na literatura. De acordo com um ensaio fase II denominado CLEAR-IT 2, citado por Brown *et al* (2011 apud STEWART, 2012, p. 1180 e BROWING, 2012, p. 224), os maiores ganhos visuais (média de 8 letras) foram alcançados nos pacientes tratados inicialmente em regime mensal e independente da dose empregada. Dessa forma o estudo afirma que “pacientes tratados conforme necessário necessitaram de poucas injeções, mas mantiveram excelentes ganhos na visão” (BROWN *et al*, 2011 apud STEWART, 2012, p. 1180)

Ademais, Browning *et al* (2012, p. 224) e Charles e Chau (2023, p. 222-223) também afirmam que a melhora da função visual nos portadores dessa patologia é advinda da resposta ocular nos primeiros 4 meses de tratamento, ou seja, nas primeiras doses de ataque do medicamento, não dependendo da acuidade visual prévia ou do número total de injeções recebidas. Essas descobertas, além de serem de extrema relevância para oftalmologia e para o manejo da DMRI neovascular, reforçam a importância da individualização do tratamento conforme as necessidades do paciente, tendo sempre como objetivo fornecer uma melhor qualidade de vida para ele.

Apesar do que foi comentado e dos valores encontrados serem estatisticamente relevantes, sabe-se que o estudo apresenta algumas limitações, como o tamanho da amostra e duração limitada e não padronizada do acompanhamento. Uma piora na evolução da acuidade visual foi visualizada em dois dos nove olhos analisados, e poderia ser explicada pela formação de tecido cicatricial no local da aplicação das injeções, complicações oculares e/ou avanço natural da doença. No entanto, espera-se que resultados obtidos com um planejamento prospectivo do estudo e avaliações a longo prazo dos pacientes consigam elucidar essas dúvidas e contribuir para a literatura futura.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conhecimento da atuação dos VEGF na patogênese da membrana sub-retiniana neovascular possibilitou o uso dos antiangiogênicos no manejo da degeneração macular relacionada à idade na forma úmida. Em nosso estudo a acuidade visual foi melhorada em

sete dos nove olhos analisados, concluindo, portanto, que o medicamento aflibercepte (anti-VEGF) constitui um bom arsenal terapêutico no controle da progressão natural da doença e melhora visual.

Por isso, e dada à importância clínica dessa enfermidade ocular, considerada uma das principais causas de cegueira no mundo tendendo à um problema de saúde pública, acredita-se que este medicamento deveria estar disponível em todos os sistemas de saúde, públicos e privados, possibilitando, dessa maneira, acesso universal e oportuno ao tratamento com o aflibercepte a todos os portadores da DMRI neovascular, gerando nessa população esperança de uma visão melhor com uma qualidade de vida mais digna.

REFERÊNCIAS

BIANCHI L.C.S.N. et al. **Seguimento de 5 anos de acuidade visual de pacientes com degeneração macular relacionada à idade exudativa (ÚMIDA) tratada com radioterapia e medicamentos antiangiogênicos.** Brazilian Journal of Development, vol 6, no 9, pág 64827-64850. Curitiba, 2020.

BRESSLER N.M. **Early Detection and Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration.** The Journal of the American Board of Family Practice, vol 15, no 2, pig 142-152. Março-Abril de 2002.

BROWING D.J. et al. **Aflibercept for Age-Related Macular Degeneration: A Game-Changer or Quiet Addition?.** American Journal of Ophthalmology, vol 154, pág 222-226. Agosto de 2012.

CHARLES J.; CHAU T.T.H. **Five-year outcome of aflibercept intravitreal injection in naïve patients with neovascular age-related macular degeneration using a modified treat-and-extend regimen: Results from a prospective observational study.** Taiwan Journal Ophthalmology, vol 13, pág 219-224. Abril de 2023.

ERTAN E. **Switch to aflibercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: 30-month results.** Arquivo Brasileiro de Oftalmologia, vol 84 (3), pág 225-229. 2021.

HEIER J.S. et al. **Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration.** American Academy of Ophthalmology, vol 119 (12), pág 2537-2548. Dezembro de 2012.

HERNÁNDEZ-ZIMBRÓN L.F. et al. **Age-Related Macular Degeneration: New Paradigms for Treatment and Management of AMD.** Oxidative Medicine and Cellular Longevity, vol 2018, pág 1-14. Fevereiro de 2018.

POLO J. et al. **Satisfação do paciente com degeneração macular relacionada à idade após terapia térmica transpupilar.** Arquivo Brasileiro de Oftalmologia, Vol 67 (5), pág 255-258. Abril de 2004.

RICCI F. et al. Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Therapeutic Management and New-Upcoming Approaches. *Internacional Journal of Molecular Sciences*, Vol 21 (21): 8242, pág 1-40. Novembro de 2020.

RODRIGUES E.B. et al. Tratamento da forma neovascular de degeneração macular relacionada à idade com drogas antiangiogênicas. *Arquivo Brasileiro de Oftalmologia*, vol 69 (5), pág 756-765; 2006.

STAHL A. The Diagnosis and Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Deutsches Ärzteblatt International*, Vol 117 (29-30), pág 513-520. Julho de 2020.

STEWART M.W. Clinical and differential utility of VEGF inhibitors in et age-related macular degeneration: focus on aflibercept. *Clinical Ophthalmology*, vol 6, pág 1175-1186. Julho de 2012.

TORRES R.J.; FERREIRA, A.L. Age-related macular degeneration: an overview. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, Vol 80 (5), pág 1-4. Junho de 2021.