

João Pereira Figueira

TRATAMENTO DAS FORMAS DA RETINOPATIA DIABÉTICA ASSOCIADAS À PERDA DE VISÃO

Tese de doutoramento em Ciências da Saúde, ramo de Medicina, especialidade de Cirurgia/Oftalmologia, orientada pela Professora Doutora Maria Conceição Lobo e pelo Professor Doutor Rufino Martins da Silva e apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Agosto de 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

João Pereira Figueira

**TRATAMENTO DAS FORMAS DA RETINOPATIA
DIABÉTICA ASSOCIADAS À PERDA DE VISÃO**

•

**TREATMENT OF VISUAL THREATENING DIABETIC
RETINOPATHY COMPLICATIONS**



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**Tese de doutoramento em Ciências da Saúde, ramo de Medicina, especialidade de
Cirurgia/Oftalmologia, orientada pela Professora Doutora Maria Conceição Lobo e
pelo Professor Doutor Rufino Martins da Silva e apresentada à
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.**

Coimbra

Agosto de 2014

Trabalho realizado no Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, na Associação para a Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem e no Instituto de Imagem Biomédica e Ciências da Vida da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

À Matilde

e à Clotilde

PREFÁCIO

Foi desde muito cedo na minha formação em oftalmologia que me senti fascinado pela patologia retiniana. Os meus mestres, o Professor Doutor José Cunha-Vaz e o Professor Doutor José Rui Faria de Abreu, pela sua dinâmica e sabedoria, despertaram em mim um grande interesse pela importância da retinopatia diabética. Timidamente fui observando, aprendendo os seus ensinamentos e participando na investigação que desenvolviam nesta área. A eles e, mais recentemente, ao Professor Doutor Joaquim Murta, o meu reconhecido agradecimento pela possibilidade que me deram para, em centros considerados de excelência a nível nacional e internacional, poder tratar médica e cirurgicamente estes doentes, e me dedicar à investigação clínica de ponta nesta área.

Abracei a ideia de escrever esta tese porque, além do mais, reflete aquilo que faço e gosto de fazer em oftalmologia, sempre na esperança de poder contribuir, nem que seja de forma muito modesta, para a melhoria no tratamento dos diabéticos.

Obviamente que esta tese não reflete o trabalho de uma única pessoa, mas sim de um grupo dedicado e particularmente motivado nesta área, com o qual tive o privilégio de colaborar. É com muita satisfação que partilho aqui o mais profundo agradecimento a todos aqueles que tornaram possível a realização desta tese.

Os meus primeiros agradecimentos vão para a Professora Doutora Maria da Conceição Lobo e para o Professor Doutor Rufino Martins da Silva, meus orientadores e amigos, pelo permanente apoio e espírito crítico construtivo que mantiveram durante a elaboração deste trabalho.

Ao Professor Doutor José Cunha-Vaz quero expressar a minha gratidão pela confiança em mim depositada ao longo destes anos. A sua permanente disponibilidade, bem como o seu pensamento crítico e exigente, foram determinantes na prossecução deste trabalho.

Ao Professor Doutor Joaquim Neto Murta, na qualidade de Diretor da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e do Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, expresso os meus agradecimentos e admiração pelo seu exemplo ímpar de clínico e académico.

Às Professoras Doutoradas Anabela Mota Pinto e Marília Dourado, agradeço a confiança que em mim depositaram para a atividade de docência universitária e o

permanente incentivo para a realização desta tese. De igual forma dirijo os meus agradecimentos aos colegas e funcionários do Instituto de Patologia Geral da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

A todos os colegas do Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, em especial os das secções de retina médica e de cirurgia vítreo-retiniana, agradeço a colaboração e a ajuda indispensáveis para a realização deste trabalho. Deixo também uma palavra de agradecimento à enfermeira Fátima Canais, pela amizade e carinho que sempre me dispensou.

A todos os funcionários da AIBILI e, particularmente, à Dra. Luísa Ribeiro, Diretora do Centro de Ensaios Clínicos daquela instituição, agradeço a sua amizade e compreensão.

Queria expressar o meu agradecimento à Dra. Inês Laíns pela sua genuína amizade e empenho em todos os projetos conjuntos, em especial naqueles que foram imprescindíveis para esta tese.

À Dra. Cristina Ramos, responsável pela biblioteca do IBILI, agradeço a permanente disponibilidade no auxílio para a obtenção dos artigos científicos solicitados.

Não poderia deixar de agradecer à Catarina Neves, à Dra. Cristina Gabriel, Dra. Carla Gonçalves e à Dra. Patrícia Barreto a inextinguível ajuda na elaboração deste trabalho.

À minha família agradeço o apoio incondicional que sempre me concedeu.

ÍNDICE

ÍNDICE DOS QUADROS	3
ÍNDICE DAS FIGURAS.....	5
SIGLAS E ABREVIATURAS.....	7
RESUMO	9
SUMMARY.....	11
INTRODUÇÃO	13
CAPÍTULO I – DIABETES MELLITUS	15
1.1. Introdução – Diabetes <i>Mellitus</i>	15
1.2. Diagnóstico	18
1.3. Epidemiologia	20
1.4. Impacto socioeconómico	22
CAPÍTULO II – RETINOPATIA DIABÉTICA.....	25
2.1. Introdução e prevalência da RD.....	25
2.2. Fisiopatologia da RD	26
2.3. Clínica e classificação da RD.....	34
2.4. Formas de RD associadas à perda de acuidade visual.....	40
2.4.1. Edema macular diabético	42
2.4.2. Retinopatia diabética proliferativa	45
2.5. Impacto socioeconómico	46
CAPÍTULO III – TRATAMENTO DA RETINOPATIA DIABÉTICA.....	49
3.1. Introdução	49
3.2. Vigilância oftalmológica e tratamentos sistémicos	49
3.3. Tratamento do EMD.....	52
3.4. Tratamento da RDP	58
CAPÍTULO IV – CONTRIBUTO PESSOAL PARA O TRATAMENTO DAS FORMAS DA RETINOPATIA DIABÉTICA ASSOCIADAS À PERDA DE VISÃO	61
4.1. Tratamentos sistémicos para a RD	65
4.1.1. Contributo pessoal em estudos com inibidores da PKC.....	65
4.1.2. Publicações sobre o tema	67
4.2. Tratamento do EMD com laser.....	71
4.2.1. Mecanismos de ação e tipos de laser	71
4.2.2. Contributo pessoal em estudos com laser subliminar micropulsado de 810 nm no EMD em colaboração com o King’s College Hospital em Londres.....	76

4.2.3.	Contributo pessoal em projeto de investigação: caracterização dos mecanismos de resolução do EMD após fotocoagulação com laser.....	78
4.2.4.	Considerações finais sobre o tratamento laser micropulsado	81
4.2.5.	Publicações sobre o tema	81
4.3.	Tratamento do EMD com anti-VEGF	85
4.3.1.	Contributo pessoal em ensaios clínicos com pegaptanib	95
4.3.2.	Contributo pessoal em ensaios clínicos com ranibizumab	99
4.3.2.1.	Participação no estudo RESOLVE	99
4.3.2.2.	Participação no estudo RETAIN	100
4.3.3.	Contributo pessoal na avaliação da resposta ao tratamento com ranibizumab	103
4.3.3.1.	Participação no estudo CHARTRES.....	108
4.3.4.	Contributo pessoal na avaliação do efeito dos anti-VEGF na espessura da coroide.....	109
4.3.5.	Discussão sobre o uso dos anti-VEGF no tratamento do EMD.....	116
4.3.6.	Publicações sobre o tema	120
4.4.	Tratamento do EMD com corticosteroides.....	125
4.4.1.	Contributo pessoal em estudos com a triamcinolona	128
4.4.2.	Contributo pessoal em estudos com implante de libertação lenta de dexametasona	132
4.4.3.	Contributo pessoal em estudos com implante de libertação lenta de fluocinolona.....	134
4.4.4.	Considerações sobre o tratamento do EMD com corticosteroides	136
4.4.5.	Publicações sobre o tema	138
4.5.	Tratamento da RDP	141
4.5.1.	Anti-VEGF no tratamento da RDP	144
4.5.2.	Contributo pessoal em estudos com pegaptanib na RDP	149
4.5.2.1.	Avaliação retrospectiva da subpopulação com RDP no estudo de fase II do pegaptanib no EMD (EOP 1005)	149
4.5.2.2.	Estudo da iniciativa do investigador com tratamento combinado de pegaptanib e panfotocoagulação progressiva na RDP	150
4.5.3.	Contributo pessoal em estudos com ranibizumab na RDP	158
4.5.3.1.	Estudo multicêntrico com ranibizumab na RDP em Portugal.....	158
4.5.3.2.	Estudo multicêntrico europeu – PROTEUS.....	159
4.5.4.	Discussão sobre a utilização de anti-VEGF na RDP	161
4.5.5.	Publicações sobre o tema	164
4.6.	Proposta pessoal para um algoritmo de tratamento das formas da RD associadas à perda de visão	167
CAPÍTULO V – PERSPETIVAS PARA O FUTURO		183
CAPÍTULO VI – CONCLUSÕES		189
PUBLICAÇÕES		193
BIBLIOGRAFIA.....		197

ÍNDICE DOS QUADROS

Quadro 1.1 – Estimativas mundiais da prevalência de DM no ano de 2013, na população entre os 20 e 79 anos de idade	21
Quadro 2.1 – Escala de Classificação Internacional da Gravidade da RD.....	38
Quadro 2.2 – Comparação entre a Escala de Classificação ETDRS Resumida e a Escala de Classificação Internacional da Gravidade da RD	38
Quadro 2.3 – Evolução da acuidade visual no estudo ETDRS em olhos com EMCS	44
Quadro 2.4 – Perda grave de visão no estudo DRS	46
Quadro 4.1 – Principais características do pegaptanib, do ranibizumab, do bevacizumab e do aflibercept em olhos humanos	87
Quadro 4.2 – Resumo dos estudos de fase III com pegaptanib, ranibizumab e aflibercept e do estudo BOLT com bevacizumab no EMD	90
Quadro 4.3 – Variação da acuidade visual e número médio de injeções nos estudos RISE/RIDE, RESTORE e DRCR.net	91
Quadro 4.4 – Potência relativa dos corticosteroides	126
Quadro 4.5 – Comparação dos resultados de diferentes estudos com corticosteroides no tratamento do EMD	129

ÍNDICE DAS FIGURAS

Figura 2.1 – Imagens do fundo ocular de doentes diabéticos.	37
Figura 2.2 – Classificação morfológica do edema macular baseado no OCT.	40
Figura 2.3 – Causas de cegueira na população diabética.....	41
Figura 2.4 – Exemplo de EMCS sem atingimento dos 500 μ m centrais.	43
Figura 2.5 – Gastos totais anuais por doente, no tratamento da RD na perspetiva social, segundo estudo realizado na Alemanha em 2002.....	47
Figura 4.1 – Esquema de funcionamento do laser micropulsado, comparativamente ao laser convencional.	74
Figura 4.2 – Medições da EC no OCT num olho com RDNP+EMD.	113
Figura 4.3 – Controlo oftalmológico do doente diabético e tratamento da RD.....	167
Figura 4.4 – Algoritmo para o tratamento do EMD.	170
Figura 4.5 – Algoritmo para o tratamento da RDP.....	180

SIGLAS E ABREVIATURAS

ACCORD	<i>Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ADVANCE	<i>Diamicron Modified Release Controlled Evaluation trial</i>
AIBILI	Associação para a Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem
bFGF	Fator de Crescimento Fibroblástico Básico
BHR	Barreira Hemato-Retiniana
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CHUC	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
CRIO	Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia
CTGF	Fator de Crescimento do Tecido Conectivo
DA	Disco de Área
DARPin	<i>Designed Ankyrin Repeat Protein</i>
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DMI	Degenerescência Macular Relacionada com a Idade
DRCR.net	<i>Diabetic Retinopathy Clinical Research Network</i>
DRS	<i>Diabetic Retinopathy Study</i>
DRVS	<i>Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study</i>
EC	Espessura da Coroide
ECC	Espessura da Coroide Central
EDI	<i>Enhanced Depth Imaging</i>
EGF	Fator de Crescimento Epidérmico
EMA	Agência Europeia do Medicamento
EMCS	Edema Macular Clinicamente Significativo
EMD	Edema Macular Diabético
EPR	Epitélio Pigmentado da Retina
EQ-5D	Questionário <i>EuroQol 5-Dimension</i>
ERG	Eletrorretinograma
ERO	Espécies Reativas de Oxigénio
ETDRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
EUA	Estados Unidos da América
EVICR.net	<i>European Vision Institute Clinical Research Network</i>
Fab	<i>Antigen-Binding Fragment</i>
FCT	Fundação para a Ciência e Tecnologia
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIELD	<i>Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes study</i>

GER	Grupo de Estudo da Retina
GH	Hormona do Crescimento
GPx	Glutathione Peroxidase
HbA1c	Hemoglobina Glicada A1c
IBILI	Instituto de Imagem Biomédica e Ciências da Vida
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IECA	Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina
IGF-1	Fatores de Crescimento Semelhantes à Insulina - 1
IRMAs	Anomalias Microvasculares Intraretinianas
MER	Membrana Epirretiniana
MLI	Membrana Limitante Interna
NEI-VFQ-25	Questionário da Função Visual do <i>National Eye Institute</i>
NGSP	<i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NVD	Neovasos do Disco
NVE	Neovasos da Retina
OCT	Tomografia De Coerência Ótica
OMS	Organização Mundial de Saúde
ON	Óxido Nítrico
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction Technology</i>
PDGF	Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas
PFGAs	Produtos Finais da Glicosilação Avançada
PKC	Proteína Quinase C
PIGF	Fator de Crescimento Placentário
PRN	<i>Pro Re Nata</i> ; isto é, quando necessário
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RD	Retinopatia Diabética
RDNP	Retinopatia Diabética Não Proliferativa
RDP	Retinopatia Diabética Proliferativa
SD-OCT	<i>Spectral Domain OCT</i>
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
T&E	<i>Treat and Extend</i> , isto é, tratar e estender
TGF- β 2	Fator de transformação de crescimento beta
TNF α	Fator de Necrose Tumoral
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
VE-PTP	Proteína Tirocino-Fosfatase do Endotélio Vascular
VPPP	Vitrectomia Posterior via Pars Plana
ZAF	Zona Avascular Foveal

RESUMO

O edema macular diabético (EMD) e a retinopatia diabética proliferativa (RDP) são as principais causas de perda de visão associadas à retinopatia diabética (RD), pelo que o seu tratamento é de crucial importância para garantir a melhor função visual possível para estes doentes. O objetivo desta tese é descrever o nosso contributo para os mais recentes progressos terapêuticos para estas formas de RD ameaçadoras da visão.

No âmbito do tratamento sistémico da RD, participámos em ensaios clínicos internacionais que testaram dois inibidores da proteína quinase C (PKC), a ruboxistaurina e o PKC412, os quais, no entanto, mostraram resultados pouco encorajadores, não só em termos de eficácia, mas também devido aos efeitos secundários associados.

No tratamento do EMD com fotocoagulação com laser, realizámos um estudo em que comparámos o laser micropulsado subliminar com o laser árgon convencional. Foi possível confirmar a eficácia desta terapêutica laser mais recente com resultados, em termos de evolução da acuidade visual e da espessura macular, semelhantes à fotocoagulação convencional, mas com melhor preservação do campo visual central e com menor destruição do tecido retiniano.

Participámos em estudos multicêntricos internacionais de fase II e III que confirmaram a eficácia dos fármacos antiangiogénicos como o pegaptanib e o ranibizumab, bem como dos novos dispositivos de libertação lenta de dexametasona e fluocinolona no tratamento intravítreo do EMD. Quanto à segurança destas terapêuticas inovadoras, os efeitos secundários dos antiangiogénicos foram considerados aceitáveis, enquanto as novas formas de apresentação dos corticosteroides continuam associadas ao desenvolvimento de catarata e glaucoma.

Realizámos um estudo retrospectivo em 59 olhos em que avaliámos os fatores que poderiam estar associados a uma melhor recuperação visual no tratamento do EMD com ranibizumab. As variáveis que encontramos associadas a uma melhor acuidade visual final foram a baixa acuidade visual inicial e a percentagem da redução da espessura macular central ($\geq 20\%$) aos 6 meses.

Com o objetivo de avaliar o efeito dos antiangiogénicos intravítreos e da fotocoagulação laser na espessura da coroide (EC) dos doentes com RD, utilizámos uma nova ferramenta informática que nos permitiu obter de uma forma semiautomática essa medição. Este estudo demonstrou, pela primeira vez, que os olhos tratados com antiangiogénicos

estavam associados a uma redução da EC submacular central, redução essa que parece estar diretamente relacionada com o número de injeções intravítreas. Nos olhos que receberam panfotocoagulação laser para o tratamento da RDP, também verificámos que um maior número de *spots* aplicados na retina periférica estava associado a um aumento da EC submacular central.

No âmbito do tratamento da RDP, realizámos um estudo exploratório em 22 doentes, em que comparámos a panfotocoagulação convencional *versus* o tratamento combinado de pegaptanib associado a panfotocoagulação progressiva. Nesta pequena série, verificámos que os 11 doentes que receberam o tratamento combinado tiveram uma melhor preservação do campo visual, bem como um menor risco de desenvolvimento de EMD. Comparativamente ao laser convencional, este tratamento inovador apresentou uma maior regressão da área total de neovascularização e um menor número de complicações graves associadas à progressão da RDP, como o desenvolvimento de rubeose, hemovítreos graves ou a necessidade de vitrectomia. Com a experiência adquirida neste estudo foi possível planejar e coordenar um estudo prospetivo da iniciativa do investigador, multinacional, de maior dimensão, que já está atualmente em curso em 12 centros de 4 países europeus.

SUMMARY

Diabetic macular edema (DME) and proliferative diabetic retinopathy (PDR) are the two major causes of irreversible visual loss in diabetic patients. Therefore, their management and treatment is crucial to ensure that patients maintain the best of all possible visual function. The aim of this thesis is to describe our contribution to the most recent advances on the therapeutic approaches available for these visual threatening diabetic retinopathy (DR) complications.

Regarding systemic treatment of DR, we participated in international clinical trials to test two protein kinase C inhibitors, ruboxistaurin and PKC412. However, the results lagged behind what we would desire, not only in terms of efficacy, but also due to the associated side effects.

Concerning DME and its treatment with photocoagulation laser, we compared the standard approach – using argon laser - with the sub-threshold micropulse laser. This recent laser therapy proved to be as efficient as argon laser in terms of visual acuity progression and macular thickness, but superior to it in terms of central visual field preservation. It also allowed less destruction of the retinal tissue.

We also participated in several international, multicenter, phase II and III trials that confirmed the efficacy of the intravitreal antiangiogenic drugs, pegabtanib and ranibizumab, and also the new sustained released dexamethasone and fluocinolon implants, for the treatment of DME. Regarding safety of these new treatment approaches, the antiangiogenic presented acceptable side effects, but the new steroids' devices revealed that they maintained their previously described side effects – cataract and glaucoma.

The main predictors of visual recovery in patients with DME treated with ranibizumab were also assessed by us in a retrospective study, which included 59 eyes. In this study, a better visual acuity recovery was significantly associated with a lower initial visual acuity and with a percentage of macular thickness reduction at 6 months after baseline higher or superior to 20%.

Additionally, we performed a study to assess the effect of the antiangiogenic intravitreal agents and of laser photocoagulation on the choroidal thickness of DR patients. We used a new informatics' software, which allow us to semi-automatically obtain the choroidal thickness measurements. For the first time, we were able to demonstrate that eyes treated with antiangiogenic agents presented a reduced central submacular choroidal thickness and

that this reduction seemed to be correlated with the number of performed injections. Conversely, we verified that eyes which had received panretinal photocoagulation for PDR presented an increased submacular choroidal thickness, with a correlation with the number of spots performed in the peripheral retina.

Regarding PDR treatment, we developed an exploratory study, including 22 eyes, to compare the standard photocoagulation laser with a combined therapy of pegaptanib and progressive photocoagulation. In our small series, we verified that the 11 eyes which received combined therapy presented a better preservation of their visual fields and a lower risk of developing DME. This new therapeutic approach was also associated with a higher regression of the neovascularization area and a lower number of serious adverse events linked with PDR progression (such as rubeosis, severe vitreous hemorrhage and need of vitrectomy) than the conventional treatment. With the experience of this study, we were then able to plan and coordinate a new multicenter, prospective, investigator initiated trial. This study is already ongoing in 12 centers of 4 European countries.

INTRODUÇÃO

A retinopatia diabética (RD) é uma das complicações microvasculares mais frequentes da diabetes *mellitus* (DM) e a principal causa de cegueira na população ativa no mundo ocidental. As alterações oculares que são responsáveis pelo compromisso visual destes doentes são o edema macular diabético (EMD) e a retinopatia diabética proliferativa (RDP).

Desde muito cedo na minha atividade em oftalmologia que me dediquei, particularmente, às patologias do vítreo e da retina e, em especial, à RD. Tenho acompanhado desde há vários anos muitos doentes diabéticos e sinto, todos os dias, o drama da baixa acuidade visual de muitos deles que, ainda jovens, se veem limitados, ou mesmo impedidos, de exercer as suas atividades profissionais. Como investigador, também me tenho dedicado, com particular interesse, à RD, tendo participado em ensaios clínicos que culminaram no desenvolvimento de alguns dos mais recentes tratamentos disponíveis para esta doença, bem como noutros que nunca atingiram a fase de comercialização dado terem demonstrado falta de eficácia ou elevada toxicidade.

Nos últimos anos temos assistido a uma grande evolução no tratamento do EMD e da RDP, com uma notória melhoria do prognóstico visual dos diabéticos atingidos por estas doenças. Infelizmente nem todos conseguem a recuperação desejada, pelo que não podemos estar agradados com o arsenal terapêutico atualmente disponível, sendo obrigatória a persistência na procura de novas alternativas, que tornem os médicos, mas em especial os doentes mais satisfeitos.

Esta tese de doutoramento, com o título “Tratamento das formas de retinopatia diabética associadas à perda de visão”, tem como objetivo apresentar um contributo pessoal para a melhoria no tratamento do EMD e da RDP, resultante do trabalho realizado como investigador clínico, nas evoluções mais recentes nesta área, em estudos clínicos da iniciativa do investigador ou em ensaios multicêntricos internacionais organizados pelas companhias farmacêuticas.

Este trabalho divide-se em 3 partes. Na primeira parte, mais concretamente no capítulo 1, vai ser feita uma breve revisão da DM e do seu impacto socioeconómico, seguindo-se, no capítulo 2, a fisiopatologia e a clínica da RD, terminando, no capítulo 3, com as opções terapêuticas atualmente disponíveis para esta complicação ocular.

Na segunda parte do trabalho, refletida no capítulo 4, será abordado o contributo pessoal para o tratamento sistémico da RD, para o tratamento do EMD com fotocoagulação

laser, com fármacos antiangiogénicos ou com corticosteroides e, finalmente, para o tratamento da RDP. Ainda neste capítulo, será apresentada uma proposta para um algoritmo de tratamento da RD.

Na terceira parte, no capítulo 5, será feita uma súpula das perspetivas futuras no tratamento da RD e, no capítulo 6, serão apresentadas as conclusões finais desta tese.

No final, serão listadas as 11 publicações que fundamentam o trabalho desta tese de doutoramento, sendo eu primeiro autor em 3 e coautor em 8, bem como um manuscrito em processo de submissão à revista *Ophthalmology*.

CAPÍTULO I

DIABETES MELLITUS

1.1. Introdução – Diabetes Mellitus

O termo diabetes *mellitus* (DM) corresponde a um conjunto de doenças crónicas que cursam com níveis aumentados de glicose no sangue circulante – hiperglicémia – devido à insuficiente produção de insulina e/ou a uma resistência do organismo à ação desta hormona (Harris, 1988; International Diabetes Federation, 2013).

Esta perturbação do metabolismo dos hidratos de carbono, caracterizada por uma hiperglicémia crónica, provoca a longo prazo importantes lesões celulares, com repercussão no funcionamento de diversos órgãos e sistemas, como os olhos, os rins, o sistema nervoso e o sistema cardiovascular (American Diabetes Association, 2011, 2009).

A primeira tentativa de subdividir este grupo heterogéneo de doenças que cursam com hiperglicémia surgiu em 1979, por proposta do *National Diabetes Data Group* (National Diabetes Data Group, 1979). No ano seguinte, foi adotada pelo grupo de peritos em DM da Organização Mundial de Saúde (OMS) (World Health Organization, 1985, 1980).

Esta classificação, que se baseava na apresentação clínica e no tratamento utilizado, subdividia a DM em dois grandes grupos: DM não insulino dependente e DM insulino dependente. Estas designações popularizaram-se nas décadas de 80 e 90, mas, com o tempo, verificou-se que eram insuficientes para uma correta classificação dos doentes. Em 1997, a *American Diabetes Association* (ADA), juntamente com a OMS, reformulou a classificação da DM baseando-se na patogénese da doença, tendo em conta a sua importância no seguimento clínico e, especialmente, no tratamento destes doentes (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2003, 2000, 1997).

Assim, a atual classificação proposta pela ADA subdivide esta patologia em 4 tipos: DM tipo 1, DM tipo 2, outros tipos de DM e DM gestacional (American Diabetes Association, 2013).

A apresentação clínica e a progressão da doença são fundamentais para classificar corretamente esta patologia. No entanto, na prática clínica, esta tarefa não é, muitas vezes, simples (American Diabetes Association, 2013). No futuro, os sucessivos avanços no conhecimento desta patologia possibilitarão, muito provavelmente, aperfeiçoar a atual classificação da DM (Maraschin, 2012).

DM tipo 1

A DM tipo 1 resulta da destruição autoimune das células β do pâncreas, com uma consequente descida súbita na produção de insulina, pelo que o quadro clínico é, normalmente, de instalação agudo e, muitas vezes, acompanhado de cetoacidose. Para o seu tratamento é fundamental a injeção de insulina.

Este tipo de DM, embora possa afetar indivíduos de ambos os sexos e de qualquer idade, é mais frequente em crianças e jovens adultos (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2003). Poderá estar associado a uma história familiar de DM tipo 1 ou a outras patologias autoimunes e, em cerca de 72% dos casos, é detetada no momento do diagnóstico a presença de autoanticorpos responsáveis pela destruição das células β do pâncreas (Kong et al., 2013). No entanto, em raras situações de DM tipo 1, não é possível identificar uma causa autoimune, pelo que a etiologia permanece desconhecida, designando-se esta situação de DM idiopática (Banerji and Lebovitz, 1989).

DM tipo 2

A DM tipo 2 é o tipo mais frequente de diabetes no mundo e a sua etiologia, embora não completamente esclarecida, é provavelmente de origem multifatorial. Sabe-se que existe uma provável causa genética subjacente, mas com uma forte influência ambiental (Mayfield, 1998).

O pâncreas destes doentes continua a produzir insulina, mas em quantidade insuficiente para as necessidades do indivíduo, e/ou o organismo é incapaz de responder aos efeitos desta hormona – insulinoresistência (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2003; National Diabetes Data Group, 1995).

Devido ao aumento gradual da glicemia, esta forma da DM é insidiosa, muitas vezes assintomática, o que faz com que o diagnóstico seja feito, com frequência, muito tempo após o verdadeiro início da doença (Fujimoto et al., 1987; Harris, 1989; Zimmet, 1992).

Contrariamente ao tipo 1, raramente é acompanhada de cetoacidose e, frequentemente, pelo menos no início da doença, não necessita de insulina para o seu tratamento (Butkiewicz et al., 1995).

Este tipo de DM é mais frequente na população idosa, nas mulheres, e quase sempre associado à obesidade, falta de atividade física e história familiar de diabetes (Mayfield, 1998).

Outros tipos de DM

Este grupo inclui os doentes com tipos específicos de diabetes, cujas patologias de base interferem com a função das células β do pâncreas, com a ação da insulina ou com o metabolismo dos hidratos de carbono (American Diabetes Association, 2013).

Entre as etiologias deste tipo de DM encontram-se os defeitos genéticos associados à disfunção das células β ou à ação da insulina (entre elas a diabetes do adulto de aparecimento na juventude – “MODY” e a síndrome de Wolfram – “DIDMOAD”), as doenças do pâncreas exócrino (como a fibrose quística), associadas a outras endocrinopatias (por exemplo a acromegalia, as síndrome e doença de Cushing, o glucagonoma e o feocromocitoma), algumas infeções virais, e ainda outras doenças induzidas por fármacos ou substâncias químicas (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2003; National Diabetes Data Group, 1995; Urano, 2014).

DM gestacional

A DM gestacional, como o próprio nome indica, corresponde ao aparecimento de níveis aumentados de glicose sanguínea durante a gravidez. Alguns destes casos poderão corresponder a perturbações do metabolismo dos hidratos de carbono, com início antes da conceção, mas cujo diagnóstico só é feito posteriormente (Metzger, 1991).

O seguimento pós-parto destas doentes vai ajudar a identificar essas situações, visto que a maioria das grávidas regulariza a sua glicemia até seis semanas após o parto, embora continue com um risco aumentado de desenvolver DM tipo 2 mais tarde (Bao et al., 2014; Metzger, 1991).

A identificação deste tipo de DM é fundamental para um adequado tratamento e seguimento da gestante e feto, tanto mais que esta patologia está associada a um aumento

de morbidade e mortalidade perinatal, a hipertensão arterial materna e a um aumento da taxa de cesarianas (Cousins, 1995; Langer et al., 1994; Magee et al., 1993).

Numa gravidez normal, a glicose no sangue é cerca de 20% mais baixa do que a observada nas mulheres não grávidas, porque o feto consome alguma glicose do sangue materno (Gabbe et al., 2001). No entanto, algumas grávidas apresentam valores aumentados de glicémia porque as hormonas produzidas neste período (hormona de crescimento e lactogénio placentário humano) induzem uma insulinoresistência. Na maior parte das mulheres, o pâncreas reage produzindo mais insulina, suficiente para ultrapassar esse défice. Porém, nas mulheres com DM gestacional, não é produzida insulina suplementar suficiente, pelo que os níveis plasmáticos de glicose aumentam, em especial no terceiro trimestre da gravidez (Vambergue et al., 2002).

1.2. Diagnóstico

O diagnóstico da DM é crucial para o correto e precoce tratamento e seguimento destes doentes. Na DM tipo 1, o quadro clínico é quase sempre agudo e por vezes acompanhado de cetoacidose e níveis muito elevados de glicémia, o que permite um diagnóstico relativamente fácil e precoce da doença.

O mesmo não se verifica na DM tipo 2, cujas manifestações clínicas podem não estar presentes ou serem subtis, ao ponto de muitas vezes o diagnóstico só ser realizado após o aparecimento das complicações desta doença.

Durante décadas o diagnóstico da DM foi apenas feito com base nos valores da glicose plasmática, utilizando os valores da glicémia em jejum ou 2 horas após a realização da prova de tolerância à glicose oral (após a ingestão de 75 gramas de glicose oral) (American Diabetes Association, 2010).

Em 2009, uma comissão de peritos com representantes da ADA, da *International Diabetes Federation (IDF)* e da *European Association for the Study of Diabetes* recomendou que o valor da hemoglobina glicada A1c (HbA1c) pudesse também ser utilizado para o diagnóstico desta doença. Em 2010, essa sugestão foi adotada pela ADA (American Diabetes Association, 2010; International Expert Committee, 2009).

Para poder ser utilizado para esse fim, o valor da HbA1c deve ser determinado através do método certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)*, padronizado ao do ensaio de referência *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)* (American Diabetes Association, 2010).

As vantagens da utilização da HbA1c são o facto de não necessitar de jejum, evidenciar a estabilidade pré-analítica e ser menos influenciável pelas variações diárias devidas ao stress

ou outras doenças (American Diabetes Association, 2013). No entanto, apresenta as desvantagens de ser um teste mais dispendioso e menos acessível em algumas regiões do globo, bem como em alguns casos por não se verificar uma perfeita correlação dos valores médios da glicémia e os de HbA1c (American Diabetes Association, 2013). Este valor também não é uniforme entre as diferentes raças e em algumas patologias, nomeadamente anemias e hemoglobinopatias (Kumar et al., 2010; Ziemer et al., 2010). Por esse motivo, em casos de anemia, durante a gravidez, após perdas recentes de sangue ou após transfusões sanguíneas, este teste não é recomendado para o diagnóstico da DM (American Diabetes Association, 2013).

Os critérios atualmente propostos pela ADA para o diagnóstico de DM são os seguintes (American Diabetes Association, 2013):

- HbA1c: $\geq 6.5\%$;
- Glicémia em jejum (> 8 horas): ≥ 126 mg/dL ou 7.0 mmol/L;
- Glicémia ≥ 200 mg/dL ou 11.1 mmol/L (2 horas após a ingestão oral de 75 mg de glicose);
- Doente com sintomas clássicos de hiperglicémia ou crise de hiperglicémia, associados a glicémia ≥ 200 mg/dL ou 11.1 mmol/L.

Qualquer um dos critérios isoladamente é suficiente para o diagnóstico, todavia, recomenda-se para os 3 primeiros um segundo teste de confirmação, com vista a eliminar um eventual erro laboratorial. Essa confirmação não será necessária para o último critério, nem para os casos em que existam mais de um dos critérios presentes (American Diabetes Association, 2013).

Para o diagnóstico de DM gestacional, os critérios universalmente aceites na presente data resultam de um consenso alcançado entre várias entidades internacionais de obstetrícia e diabetes, onde se inclui a ADA (Metzger et al., 2010). O teste para este distúrbio da gravidez deve fazer parte dos exames de rotina dos cuidados pré-natais. A grávida, sem história prévia de DM, deve assim realizar, entre a 24^a e a 28^a semanas de gestação, uma prova de tolerância à glicose oral, ingerindo 75 gr de glicose após um jejum de pelo menos 8 horas. Com esta prova, ser-lhe-á diagnosticada DM gestacional caso apresente um ou mais dos seguintes critérios (American Diabetes Association, 2013):

- Glicémia em jejum ≥ 92 mg/dL ou 5.1 mmol/L;
- Glicémia à primeira hora ≥ 180 mg/dL (10.0 mmol/L);
- Glicémia à segunda hora ≥ 153 mg/dL (8.5 mmol/L).

1.3. Epidemiologia

Epidemiologia no mundo

Por muitos a DM já é considerada a primeira pandemia do século XXI e um dos mais sérios problemas de saúde pública dos tempos modernos (Ginter and Simko, 2012, 2010; The Lancet, 2011). De acordo com a IDF, organismo que reúne 200 associações de diabetes de mais de 160 países, estima-se que em 2013 existissem 382 milhões de diabéticos, o que corresponde a cerca de 8.3% da população mundial (International Diabetes Federation, 2013).

Todos os tipos de DM estão em crescimento, incluindo a DM gestacional. A DM tipo 1 corresponde a cerca de 10% de todos os diabéticos e, surpreendentemente, a sua incidência continua a aumentar. A explicação pode estar relacionada com alterações ambientais, condições na vida intrauterina, dietas na infância, ou ainda infeções virais (International Diabetes Federation, 2013). No entanto, a forma que mais tem contribuído para esta progressão assustadora é a DM tipo 2 (Ginter and Simko, 2010).

Esta doença, que inicialmente estava associada aos países economicamente mais desenvolvidos, é atualmente transversal a todas as nações de todos os continentes (International Diabetes Federation, 2013). O seu crescimento é especialmente alarmante nos países em vias de desenvolvimento e esse facto está muito provavelmente associado à alteração dos hábitos de vida e ao aumento da obesidade dessas populações (International Diabetes Federation, 2013).

Existe uma grande assimetria na distribuição dos diabéticos a nível mundial, vivendo cerca de 80% destes doentes em países pobres e em vias de desenvolvimento, os quais gastam apenas 20% da despesa de saúde direcionada para esta patologia a nível global (Quadro 1.1) (International Diabetes Federation, 2013).

Na Europa, a prevalência da DM na população entre os 20 e os 79 anos de idade foi de 8.5% em 2013 e, nesta região do globo, também se verificou o maior número de crianças abaixo dos 14 anos com DM tipo 1, com uma incidência de 20.000 novos casos por ano neste tipo de DM. É também de salientar que, neste continente, a percentagem da população com mais de 50 anos é atualmente de 37% e estima-se que seja de 44% em 2035. Sendo a idade um importante fator de risco para a DM, este envelhecimento na população europeia terá um forte impacto na prevalência desta doença no futuro.

Se nenhuma ação for desenvolvida para contrariar este aumento, estima-se que, dentro de 25 anos, o número de diabéticos no mundo estará próximo dos 600 milhões, correspondendo a cerca de 10% da população mundial (International Diabetes Federation,

2013). Para travar a progressão desta verdadeira pandemia e das suas complicações, serão necessárias medidas, não apenas da área médica, mas também sociais, culturais e políticas.

Quadro 1.1 – Estimativas mundiais da prevalência de DM no ano de 2013, na população entre os 20 e 79 anos de idade

Região	População (milhões)	Nº de diabéticos (milhões)	Prevalência comparativa da DM* (%)	Prevalência da DM (%)
África	407.9	19.8	5.7	4.9
Médio Oriente e Norte de África	374.5	34.6	10.9	9.2
América do Norte e Caraíbas	334.9	36.8	9.6	11
América Central e do Sul	300.5	24.1	8.2	8
Ásia do Sul e Este	883.2	72.1	8.7	8.2
Pacífico Oeste	1613.2	138.2	8.1	8.6
Europa	658.7	56.3	6.8	8.5
<i>Portugal</i>	<i>7.9</i>	<i>1.03</i>	<i>9.6</i>	<i>12.9</i>
Mundo	4572.9	381.8	8.3	8.3

Quadro construído com base nos dados da 6ª Edição do IDF Diabetes Atlas (International Diabetes Federation, 2013).

*Prevalência ajustada à idade da população de cada país e região do globo, de acordo com as recomendações da OMS (International Diabetes Federation, 2013).

Um grave problema associado à DM tipo 2 é o facto de ser normalmente uma doença silenciosa, pelo que pode manter-se sem diagnóstico durante muitos anos. Sem tratamento, estes doentes sofrerão mais provavelmente de complicações da doença. Estima-se que 46% dos diabéticos não saibam que possuem esta doença (International Diabetes Federation, 2013).

Epidemiologia em Portugal

O PREVADIAB foi o primeiro estudo realizado com o objetivo de determinar a prevalência da DM em Portugal. Decorreu entre janeiro de 2008 e janeiro de 2009, tendo sido recrutados 5167 indivíduos de todo o território nacional que foram estratificados por sexo e idade (20-79 anos), tendo por base o censo de 2001 da população portuguesa. Segundo este

estudo, a prevalência da DM em Portugal era de 11.7%, sendo de 14.2% no sexo masculino e 9.5% no feminino, sendo esta diferença estatisticamente significativa (Gardete-Correia et al., 2010).

O grupo etário com maior prevalência da doença foi destacadamente o dos 60 aos 79 anos com 26.3%, ocorrendo em 12.6% entre os 40 e os 59 anos e 2.4% entre os 20 e os 39 anos. Os Açores apareceram com os valores regionais mais elevados do país com uma prevalência de 14.3% (Gardete-Correia et al., 2010).

Alarmante, mas em sintonia com os dados internacionais anteriormente referidos, foi o facto de muitos indivíduos não saberem que sofriam desta doença, pelo que a percentagem dos doentes cujo diagnóstico da DM foi feito no âmbito deste estudo correspondeu a 43.7% dos diabéticos (Gardete-Correia et al., 2010).

Numa avaliação mais recente, o Observatório Nacional da Diabetes, no seu relatório anual de 2013, estima que exista em Portugal cerca de 1 milhão de diabéticos entre os 20 e os 79 anos de idade, o que corresponde a cerca de 12.9% da população daquele grupo etário, atingindo significativamente mais homens (15.4%) que mulheres (10.6%) (Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2013). Estes números representam um aumento importante em relação aos obtidos em 2008/2009.

Infelizmente, estes valores posicionam Portugal entre os países europeus com uma mais elevada taxa de prevalência da DM (Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2013). Estima-se ainda que, à semelhança do resto do mundo, cerca de 44% dos indivíduos estarão por diagnosticar (Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2013).

A prevalência da DM tipo 1 na população nacional com menos de 19 anos de idade é de 0.15%, mas segue, como já referido, uma tendência mundial de crescimento nos últimos anos (Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2013).

Quanto ao controlo metabólico dos diabéticos, segundo o relatório de 2013, os dados apontam para um valor médio do parâmetro HbA1c de 6.9%, tendo em conta os valores do ano de 2012 em 80% dos diabéticos. No entanto, segundo a mesma fonte, 25% dos diabéticos tinham valores superiores a 8%, tendo-se verificado um aumento dos doentes com mau controlo metabólico, acima dos 8%, em relação ao ano de 2011 (Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2013).

1.4. Impacto socioeconómico

Estima-se que a DM causou 5.1 milhões de mortes em 2013, na população entre os 20 e os 79 anos, o que corresponde a cerca de 8.4% do total da mortalidade mundial nesta faixa etária (International Diabetes Federation, 2013; Roglic and Unwin, 2010).

A DM reduz a esperança de vida entre 5 a 10 anos e a principal causa de mortalidade e morbidade dos doentes portadores desta patologia é a doença cardiovascular precoce. A microangiopatia, associada à retinopatia, nefropatia e neuropatia diabética, leva ao aparecimento de comorbidades importantes nestes doentes (Marshall and Flyvbjerg, 2006). A DM é uma das principais causas de amputação de membros inferiores, de insuficiência renal e de cegueira entre adultos, assim como de doenças vasculares, com um grande impacto negativo para a sociedade e para a saúde pública.

Aproximadamente metade dos diabéticos pertence ao grupo etário dos 40 aos 59 anos, o que tem impacto na população ativa da sociedade. O mais grave é que 80% da população diabética estão concentrados nos países pobres e em vias de desenvolvimento, o que torna ainda mais difícil o diagnóstico, tratamento, seguimento e a prevenção da doença nessas economias mais débeis (International Diabetes Federation, 2013).

Em Portugal, em 2012, verificaram-se 4.867 óbitos devido a DM, o que corresponde a 4.5% do total de óbitos, sendo a percentagem mais elevada desde que existem registos nacionais informatizados no Instituto Nacional de Estatística. A DM representou cerca de sete anos de vida perdida por cada óbito devido a esta doença, na população com idade inferior a 70 anos (Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2013).

Em 2013, estima-se que os gastos de saúde relacionados com a DM tenham sido de pelo menos 548 biliões USD em todo o mundo, o que corresponde a cerca de 11% do total dos gastos nos cuidados de saúde, dispensados na população adulta (International Diabetes Federation, 2013).

No mesmo ano, no nosso país, a DM representou um custo direto estimado entre 1.250 a 1.500 milhões de euros (um acréscimo de 50 milhões de euros face ao ano anterior), o que representou 0.8-0.9% do PIB e 8 a 9% da despesa nacional em saúde (Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2013).

Além dos custos diretos necessários para o tratamento da DM, causados por internamentos hospitalares, exames complementares, medicamentos, próteses médicas, transporte do doente ao hospital e honorários médicos, devem ainda ser contabilizados os custos indiretos para o indivíduo e para a sociedade, como a perda de produtividade em função da doença, incapacidade ou morte prematura do doente, bem como o absentismo e despesas com o acompanhante para as deslocações ou outras tarefas diárias.

Não existe muita informação sobre a contabilização de todos os gastos indiretos relacionados com esta doença a nível nacional, mas, nos Estados Unidos da América (EUA), no ano de 2012, dos 245 biliões USD gastos no tratamento da DM, 176 biliões (72%) foram considerados custos diretos e 69 biliões (28%) custos indiretos.

CAPÍTULO II

RETINOPATIA DIABÉTICA

2.1. Introdução e prevalência da RD

A RD é uma das principais complicações microvasculares associadas à DM e a principal causa de cegueira na população ativa do mundo ocidental (International Diabetes Federation, 2013; Klein, 2007; Marshall and Flyvbjerg, 2006). A OMS estima que esta doença é responsável por 5% das causas de cegueira no planeta (Resnikoff et al., 2004).

A sua alta prevalência e o impacto negativo que pode ter na função visual tornam esta patologia de capital importância para a oftalmologia e para a sociedade.

A prevalência da RD é maior na DM tipo 1 e, nos doentes portadores desta patologia, são frequentes as formas mais graves desta complicação ocular (Eppens et al., 2006; Klein et al., 1984a; Yau et al., 2012). No entanto, devido à maior prevalência de DM tipo 2, é neste grupo que se concentra a esmagadora maioria de doentes que apresentam lesões de RD e suas complicações visuais.

Numa recente meta-análise que avaliou 35 estudos populacionais, realizados em 4 continentes entre 1980 e 2008 e que engloba um total de 22.896 diabéticos, a prevalência da RD foi estimada em 34.6% (Yau et al., 2012). Se extrapolarmos para as estimativas da Federação Internacional de Diabetes, em 2013 existiriam 132 milhões de doentes no mundo com RD (International Diabetes Federation, 2013). Em Portugal, com base no último relatório anual do Observatório Nacional da Diabetes, estima-se que sejam aproximadamente 340 mil os doentes com RD (Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2013).

Um dado importante é a diminuição da prevalência das complicações da RD ao longo do tempo. Esta diminuição estará provavelmente relacionada com a melhoria ao nível do

diagnóstico, tratamento e seguimento da DM (Klein, 2007; Yau et al., 2012; Zhang et al., 2010). Infelizmente, para contrariar esta tendência, o crescimento da diabetes no mundo e o aumento da esperança média de vida das populações mantêm as previsões para a RD em níveis alarmantes nas próximas décadas.

Um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento da RD é sem dúvida a duração da DM (Burger et al., 1986; Fong et al., 2004a, 2004b; Likitmaskul et al., 2006). Na DM tipo 1 esse dado é de extrema importância. Nos diabéticos tipo 1 com duração da doença inferior a 5 anos, as lesões oculares estão presentes em menos de 25% dos doentes; aos 10 anos atinge quase 60%; e aos 15 anos essa percentagem sobe acima dos 80% (Klein et al., 1984b; Varma et al., 2004).

Na DM tipo 2, a duração da diabetes é também um fator de risco importante para o desenvolvimento da RD (Klein et al., 1984c), mas, neste grupo, o início da doença é muitas vezes difícil de determinar, devido ao seu diagnóstico tardio. Na altura do diagnóstico da DM, a RD está já presente em cerca de 20% dos casos, chegando aos 60% após 15 anos de evolução (Klein et al., 1984b).

Outros fatores de risco importantes para o desenvolvimento desta complicação ocular da DM são: o controlo metabólico da diabetes, a hipertensão arterial e a dislipidémia (Marshall and Flyvbjerg, 2006; Yau et al., 2012). Contrariamente à duração da diabetes, estes 3 fatores são passíveis de controlo, pelo que é indispensável a colaboração de todos os profissionais de saúde que acompanham estes doentes, no sentido de otimizar o seu controlo e assim minorar o desenvolvimento e/ou progressão da RD e das suas sequelas.

2.2. Fisiopatologia da RD

A fisiopatologia da RD é complexa, multifatorial e ainda não completamente esclarecida. Parece claro que um fator fundamental para o desenvolvimento da microangiopatia retiniana é a hiperglicémia crónica. Os modelos animais de diabetes confirmam que é o aumento da glicémia o fator determinante desta doença (Engerman and Kern, 1984; Kador et al., 1990; Kern and Engerman, 1996). Esse pressuposto é também confirmado pelos estudos clínicos como o DCCT e o *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), os quais encontraram uma forte relação entre os níveis de glicémia e o aparecimento e progressão da RD (Matthews et al., 2004; White et al., 2001). Por outro lado, os estudos em que se procedeu a um rigoroso controlo da glicémia mostraram uma inibição no desenvolvimento e progressão da RD (Engerman et al., 1977; Engerman and Kern, 1993).

Nem todos os tecidos do organismo são afetados da mesma maneira pela hiperglicémia, e o que torna a retina mais vulnerável é a incapacidade das suas células

endoteliais e da glia em controlar a entrada de glicose para o seu citoplasma (Heilig et al., 1995; Kaiser et al., 1993). A quebra da homeostasia celular devido ao excesso de açúcar intracelular vai alterar o metabolismo celular e ativar vias moleculares que culminarão em disfunção e lesão celular.

No entanto, a hiperglicémia não é a única variável para o aparecimento desta doença. Na prática clínica encontramos vários doentes com mau controlo metabólico que nunca desenvolveram lesões de RD, e outros em que mesmo um bom controlo metabólico não evitou o desenvolvimento da RD. Provavelmente condicionantes genéticas, suscetibilidades individuais e/ou outros fatores de risco associados (como a hipertensão arterial e a dislipidémia), conjuntamente com a hiperglicémia, serão determinantes para o desenvolvimento das lesões celulares associadas à RD (Brownlee, 2005).

Histopatologia

A nível histopatológico, as alterações associadas à RD iniciam-se muito antes do aparecimento dos microaneurismas. As alterações microvasculares atingem inicialmente os pequenos vasos da circulação venosa do polo posterior da retina, com proliferação endotelial e lesão dos pericitos. Com a progressão da doença, a circulação arterial também é afetada com vaso-regressão, perda celular e oclusão vascular (Cunha-Vaz, 1978a).

A perda de pericitos contribui para a hiperperusão capilar por perda da autorregulação do tónus vascular, a rotura da barreira hemato-retiniana (BHR) e o aparecimento de dilatações capilares com formação de microaneurismas, oclusão de capilares, isquemia da retina e aumento da permeabilidade vascular (Bhagat et al., 2009; Cunha-Vaz, 1976).

À medida que a doença evolui no tempo, processos fisiopatológicos complexos podem suceder-se e, devido ao aumento da permeabilidade vascular e das áreas de isquemia associadas a estímulos pró-angiogénicos, progredir para formas mais graves da doença como é o EMD e a RDP.

Distúrbios moleculares

As vias moleculares envolvidas neste processo são várias e estão provavelmente interligadas, pelo que nunca devem ser olhadas individualmente, mas sim como fazendo parte de um complexo fenómeno fisiopatológico. Neste âmbito, vai ser feita uma revisão sucinta das mesmas, uma vez que são importantes para a compreensão das manifestações clínicas e opções terapêuticas na RD.

Via do poliol/sorbitol

O aumento da glicose intracelular tem como consequência o desvio de quantidades elevadas de glicose para vias de degradação acessórias, em especial a dos polióis. O aumento excessivo de sorbitol, acompanhado por uma reduzida metabolização deste poliálcool em frutose, e a dificuldade em sair da célula têm como resultado o aumento da pressão osmótica e subsequente entrada de água para o meio intracelular, o que culmina numa degenerescência hidrópica e consequente lesão celular (Brownlee, 2005; Gabbay et al., 1966; Santos et al., 1984; Tarr et al., 2013).

Produtos finais da glicação avançada

Os produtos finais da glicação avançada (PFGAs) são constituídos por um grupo heterogéneo de compostos que resultam da glicação não-enzimática de proteínas, lípidos e ácidos nucleicos. A sua formação é constante e lenta nos indivíduos saudáveis, mas, nos diabéticos, o excesso de glicose acelera a formação e acumulação destes produtos. Os PFGAs têm a capacidade de promover ligações cruzadas, agregação e inativação de proteínas e enzimas, que culminam com alterações na estrutura e/ou função das células e tecidos, nomeadamente na matriz celular, membranas basais e endotélio (Chibber et al., 1999; Hammes et al., 1991; Stitt et al., 2002). Um dos exemplos práticos dos efeitos dos PFGAs é a glicação da hemoglobina A0, que dá origem à HbA1c, bastante útil na prática clínica para o diagnóstico e monitorização da DM (Abe and Matsumoto, 2008).

Outra característica importante dos PFGAs é a sua capacidade de interação com uma variedade de recetores da superfície celular, que conduz à sua endocitose e degradação ou à promoção de eventos pró-oxidantes e pró-inflamatórios (Hammes et al., 1991).

Ativação da proteína quinase C

As quinases correspondem a enzimas que adicionam grupos de fosfato às proteínas, enquanto as fosfatases os removem. Ambas são fundamentais para a regulação das proteínas intracelulares. A proteína quinase C (PKC) é uma importante família de quinases, sendo que a isoforma $\beta 1 / 2$ parece ter um papel importante na fisiopatologia da RD (Koya and King, 1998). A hiperglicémia promove um incremento da glicólise, que faz aumentar os níveis de diacilglicerol que é o principal ativador da PKC. Como a PKC está envolvida em numerosos processos fisiológicos, a sua ativação excessiva nos diabéticos vai desencadear um fenómeno em cascata que vai interferir com várias vias celulares, com efeitos na permeabilidade vascular, no fluxo sanguíneo, na produção de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) na retina e na ativação da leucostasis (Aiello et al., 2006a, 1997; Koya and King, 1998). Todas

estas alterações contribuem para a oclusão capilar, a alteração da hemodinâmica retiniana, a ativação da inflamação, a neovascularização e o aumento da permeabilidade, associados à RD.

Via das hexosaminas

Por este mecanismo, o aumento da glicose intracelular induz um aumento da glicólise, com consequente produção de frutose-6-fosfato. Parte deste último composto é desviado da via glicolítica e, numa via de sinalização alterna, produz a uridina difosfato-N-acetil glucosamina que é responsável por alterações patológicas na expressão génica, pela produção de citocinas pró-inflamatórias e fatores de transcrição (Du et al., 2000).

Stress oxidativo

O stress oxidativo pode ser definido como um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigénio (ERO) ou radicais livres de oxigénio por um lado e, por outro, os sistemas de defesas antioxidantes que incluem as moléculas degradadoras de ERO, ácido úrico, ácido ascórbico, α -tocoferol, moléculas que contêm sulfidril e enzimas antioxidantes, como catalase, glutathione peroxidase (GPx) e superóxido dismutases (Baynes, 1991; Frei et al., 1988; Stinefelt et al., 2005).

Em condições patológicas, como na DM, a produção excessiva de ERO pode sobrepor-se às defesas antioxidantes, resultando na sua acumulação anormal (como o ião superóxido produzido na cadeia transportadora de eletrões das mitocôndrias), o que pode modificar irreversivelmente macromoléculas biológicas, como o ADN, proteínas, hidratos de carbono e lípidos (Du et al., 2000).

O stress oxidativo induzido pela hiperglicémia parece ter um papel fundamental na patogénese da microangiopatia diabética, estando muito provavelmente relacionado com o aparecimento e progressão da RD (Armstrong et al., 1998; Cui et al., 2006; Van den Enden et al., 1995).

Uma teoria recente, desenvolvida por Brownlee *et al.*, sugere que o stress oxidativo é o “mecanismo unificador” que liga várias vias metabólicas que parecem estar envolvidas na fisiopatologia da RD (via do polioli/sorbitol, via da PKC, via dos PFGAs e via das hexosaminas) (Brownlee, 2005). A hiperglicémia intracelular atuaria como fator ativador das diferentes vias bioquímicas que, no conjunto, contribuem para que exista excesso de ERO, as quais provocam o aparecimento de lesões retinianas (Brownlee, 2005).

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Este sistema endócrino é extremamente importante para a regulação da tensão arterial e do equilíbrio hidroeletrólítico do indivíduo. Esta via encontra-se desregulada em doentes com DM e parece ter alguma influência na patogenia da RD (Wilkinson-Berka, 2006). Nas formas proliferativas da doença ocular, verifica-se um aumento da expressão de recetores e de moléculas sinalizadores deste sistema (H Funatsu et al., 2002; Wilkinson-Berka, 2006). Por outro lado, ensaios clínicos na DM tipo 1 (DIRECT study e RASS study) mostraram uma redução da incidência e progressão da RD nos doentes que foram medicados com inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (Chaturvedi et al., 2008; Mauer et al., 2009; Sjølie et al., 2008).

O exato mecanismo do SRAA na RD ainda não é completamente conhecido, mas pensa-se que poderá contribuir para a ativação da PKC, bem como estimular a produção de VEGF (Otani et al., 1998).

Fatores de crescimento

São inúmeros os fatores de crescimento que têm sido relacionados com o processo fisiopatológico da RD, destacando-se: hormona do crescimento (GH) (Grant et al., 2000); fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF) (Hueber et al., 1996); fatores de crescimento semelhantes à insulina - 1 (IGF-1) (Haurigot et al., 2009; Wilkinson-Berka et al., 2006); fator 1 derivado da célula do estroma (Brooks et al., 2004); fator de crescimento epidérmico (EGF) (Lev-Ran et al., 1990); fator de transformação de crescimento beta 2 (TGF- β 2) (Min et al., 2006); fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) (Praidou et al., 2009); eritropoietina (Eckardt, 2009); angiopoietinas que se ligam aos recetores tirosinos quinases Tie-2 das células endoteliais, promotores da estabilização vascular e cuja isoforma 1 (Ang1) funciona como agonista e a isoforma 2 (Ang2) como antagonista (Cai et al., 2012; Coxon et al., 2010; Patel et al., 2005; Rangasamy et al., 2011).

No entanto, o fator de crescimento mais estudado na fisiopatologia da RD é, sem dúvida, o VEGF. Este mediador, em especial a sua isoforma 165, está fortemente relacionado com as alterações associadas à retinopatia, promovendo a angiogénese, danificando a BHR, estimulando a proliferação de células endoteliais e a neovascularização, e ainda aumentando a permeabilidade vascular (Comer and Ciulla, 2004; Ishida et al., 2003; Zhang et al., 2009).

O VEGF, por indução da sintetase do óxido nítrico (ON), tem também sido associado à adesão de leucócitos às células endoteliais retinianas, fenómeno crucial na patogénese da RD (Joussen et al., 2002).

O bloqueio deste mediador é um importante alvo terapêutico, pelo que os fármacos anti-VEGF são atualmente armas fundamentais para tratar as complicações da RD.

Óxido nítrico

A produção de ON ocorre em várias células do organismo e são de destacar as seguintes funções fisiológicas: vasodilatação e controlo do tónus vascular, inibição da adesão/agregação plaquetar e da adesão leucocitária. As sintetases do ON e a consequente produção deste composto são influenciadas por moléculas e respetivas vias metabólicas, já anteriormente referidas, como PDGF, VEGF, PKC, entre outras (Bouloumié et al., 1999; Koya and King, 1998; Kroll and Waltenberger, 1998; Levin, 1995; Vanhoutte, 1994). Um trabalho recente do nosso grupo demonstrou que o aumento dos níveis de ON desempenha um papel-chave na leucostasis e rotura da BHR que se verificam na RD (Leal et al., 2007).

Distúrbios celulares

Inflamação subclínica e leucostasis

Existem evidências claras que confirmam a importância da resposta inflamatória na fisiopatologia da RD (Blom et al., 2011; Jousen et al., 2004; Klein et al., 2009; Spijkerman et al., 2007; Tang and Kern, 2011; van Hecke et al., 2005). Alterações como a hiperglicémia, o stress oxidativo, PFGAs e a hipertensão são consideradas fenómenos comuns na DM e possuem uma conhecida ação pró-inflamatória. No entanto, a própria resposta inflamatória estimula ainda mais estas vias, levando à produção de mais citocinas, moléculas de adesão, VEGF, PFGAs e à desregulação da produção do ON (Tarr et al., 2013).

A inflamação retiniana faz aumentar a pressão sanguínea intraocular e favorece a formação de novos vasos, mais frágeis, permeáveis e suscetíveis de romper e de provocar hemorragias (Tarr et al., 2013). A inflamação promove ainda a ativação e adesão leucocitária às células endoteliais. Juntamente com os compostos resultantes do stress oxidativo, contribui também para a morte celular e amplificação da própria resposta inflamatória retiniana (Chibber et al., 2003; Schröder et al., 1991). Por outro lado, promove a ativação de macrófagos da microglia e células imunitárias, que também parecem ser importantes para este complexo processo patológico (Sfikakis et al., 2010).

A importância desta via na fisiopatologia da RD tem sido demonstrada pelo efeito benéfico de fármacos anti-inflamatórios atualmente disponíveis, e outros em fase de investigação, no tratamento das complicações retinianas associadas a esta doença (Gillies et al., 2006; Kern et al., 2007; Kuppermann et al., 2007; Montero and Ruiz-Moreno, 2009; Ottiger et al., 2009; Sfikakis et al., 2010).

Neurodegenerescência retiniana

Para além das alterações vasculares, sabe-se hoje que a alteração estrutural e/ou funcional das células não vasculares retinianas contribuem de forma decisiva para a patogénese da RD. É extremamente relevante a relação da neurodegenerescência retiniana nas alterações microvasculares precoces da RD, como por exemplo a quebra da BHR (Kusari et al., 2007; Liu et al., 2012; Silva et al., 2009), a vaso-regressão (Feng et al., 2009) e a destruição da junção neurovascular (Lecleire-Collet et al., 2011; Luu et al., 2010).

Distúrbios na barreira hemato-retiniana

A BHR tem um papel de extrema importância na fisiopatologia da RD, porque é responsável pela regulação do movimento de fluidos e moléculas entre o espaço vascular e o tecido retiniano, prevenindo a acumulação na retina de macromoléculas e outros elementos potencialmente nocivos que estão no plasma.

A BHR é composta por duas componentes, BHR interna e BHR externa, que em conjunto são fundamentais para criar um microambiente privilegiado no tecido retiniano, primordial para a manutenção da sua estrutura e normal funcionamento. A BHR interna é formada por complexos juncionais, designados por *tight junctions (zonulae occludentes)*, que promovem uma forte aderência entre as células endoteliais retinianas vizinhas, e por uma lâmina basal onde assenta a referida camada de células endoteliais e para a qual contribuem células gliais (astrócitos e células Müller), bem como pericitos. A BHR externa faz-se à custa das junções existentes entre células adjacentes do epitélio pigmentado da retina (EPR) e que são do tipo *zonulae occludentes* e desmossomas (Cunha-Vaz, 1978b; Cunha-Vaz et al., 1966).

Vários fatores parecem contribuir para a rotura da BHR, mesmo em fases pré-clínicas da RD, podendo ser avaliada com recurso a exames complementares de diagnóstico, de uma forma mais quantitativa através da fluorofotometria do vítreo, usando nomeadamente o *Retinal Leakage Analyser*, e de uma forma qualitativa com a angiografia fluoresceínica. Com o agravamento da RD o contínuo extravasamento de líquido e de constituintes plasmáticos do espaço vascular para a retina pode exceder a capacidade de escoamento deste tecido, resultando numa acumulação de fluido nas camadas intra-retinianas, em especial na área macular, dando origem ao EMD (Cunha-Vaz et al., 1975; C. Lobo et al., 1999; C. L. Lobo et al., 1999; Lobo et al., 2000)

Os mecanismos que levam à rotura da BHR na RD são multifatoriais e englobam a produção de citocinas e de fatores de crescimento, a ativação da resposta inflamatória e leucostasis, e o efeito da tração mecânica sobre a retina, os quais, isoladamente ou em

conjunto, vão induzir uma destruição das ligações intercelulares que caracterizam esta barreira, bem como da sua componente celular (Cunha-Vaz et al., 2011).

Com a alteração da BHR interna, a entrada e a saída de líquidos dos vasos retinianos passam a ser realizadas segundo os princípios básicos da teoria de *Starling*, segundo a qual qualquer mudança no equilíbrio dos gradientes entre as pressões hidrostáticas e osmóticas intra e extravasculares contribui para uma acumulação de líquido no espaço intersticial, promovendo assim o chamado edema retiniano extracelular, responsável pelo EMD (Cunha-Vaz and Travassos, 1984).

Nestas condições a lei de *Starling* obedece à seguinte fórmula:

$$\text{Fluxo} = Lp [(P_{\text{plasma}} - P_{\text{tecido}}) - \sigma (\pi_{\text{plasma}} - \pi_{\text{tecido}})]$$

A sigla Lp corresponde à condutividade hidráulica da BHR, que está dependente da integridade e estado de permeabilidade da BHR. O P_{plasma} corresponde à pressão sanguínea e o P_{tecido} à pressão do tecido retiniano, representando a sua coesão e resistência à dilatação, que pode estar alterada, por exemplo, na tração vítreo-retiniana. O σ é o coeficiente de reflexão osmótica, em que o π_{plasma} representa a pressão oncótica plasmática e o π_{tecido} a pressão osmótica do tecido retiniano, dependendo essencialmente da presença de macromoléculas e proteínas que se acumulam na retina quando há alteração da BHR.

Anomalias da interface vítreo-retiniana

Com o desenvolvimento da tecnologia de imagem do polo posterior da retina, nomeadamente utilizando a tecnologia de tomografia de coerência ótica (OCT), passamos a ser capazes de analisar, em imagens de alta resolução, a estrutura macular e a interface vítreo-retiniana. Esta tecnologia permitiu compreender melhor o papel da interface na fisiopatologia da RD, em especial no desenvolvimento do EMD e da RDP.

Existem evidências clínicas e anatómicas que apontam para o facto de que o vítreo do diabético desempenha um papel importante nestas fases mais avançadas da RD. O EMD é mais frequente entre os indivíduos em que persiste uma aderência vítreo-macular, sendo esta associação especialmente evidente nas formas difusas de edema. Para além do mais, quando existe associação de EMD e adesão vítreo-macular, o descolamento posterior do vítreo está mais frequentemente associado à resolução espontânea do edema (Lopes de Faria et al., 1999).

Nos diabéticos, o descolamento posterior do vítreo espontâneo é muito raro após os 50 anos de idade (Hikichi et al., 1997) e deve-se a uma maior adesividade da hialoide posterior à superfície retiniana, em especial na área macular, no nervo ótico, na base do vítreo e sobre os vasos retinianos, o que se deve a ligações cruzadas anormais que se estabelecem à custa de fibras de colagénio entre a face posterior do córtex vítreo e a

membrana limitante interna (MLI). Por outro lado, a hiperglicémia crônica na DM parece afetar várias vias bioquímicas que promovem a liquefação e desestabilização do vítreo, o que, juntamente com a adesão persistente à retina, induz uma tração sobre a mácula. A tração macular presente em alguns casos de EMD também pode ser devida à persistência de vítreo cortical residual sobre a mácula após um anormal descolamento posterior do vítreo, à presença da hialoide posterior espessada e tensa, à existência de membrana epirretiniana (MER) ou de proliferação fibrovascular associada a RDP (Bhagat et al., 2009; Haller et al., 2010).

Poderá ainda contribuir para o EMD a acumulação, no espaço compreendido entre a face posterior da hialoide e a face interna da MLI da área macular, de fatores associados ao aumento da permeabilidade vascular, em especial PFGAs e VEGF, bem como de fatores quimiotáticos que promovem a migração e proliferação celular na interface vítreo-retiniana, a qual poderá originar mais tração macular (Bhagat et al., 2009; Haller et al., 2010).

Na RDP, a formação de neovasos na superfície retiniana e posterior proliferação fibrovascular necessitam de um material colagenoso de suporte, pelo que a presença de adesão vítrea é importante. O descolamento parcial do vítreo, mantendo focos de adesão vítreo-retiniana, normalmente no nervo ótico e/ou sobre os vasos retinianos, parece facilitar o crescimento de neovasos nessas áreas, eventualmente pelo efeito mecânico direto, mas também porque, devido à tração, é libertada, nas zonas referidas, uma maior quantidade de fatores pró-angiogénicos e pró-inflamatórios. Após a formação de neovasos, a contínua tração vítrea poderá levar à rotura destas frágeis estruturas vasculares, provocando hemorragias (de Smet and Castilla, 2013).

A confirmar a importância do papel do vítreo na RDP, estão vários estudos clínicos que mostram uma menor prevalência desta fase da doença em diabéticos que já tiveram um descolamento posterior do vítreo completo, comparativamente aos que permanecem com o vítreo aderido ou tiveram um descolamento parcial do mesmo (de Smet et al., 2013).

2.3. Clínica e classificação da RD

Apresentação clínica

Muitos trabalhos, incluindo os do nosso grupo, confirmaram alterações funcionais e histopatológicas mesmo antes do aparecimento de lesões visíveis na fundoscopia – RD pré-clínica (Antonetti et al., 2012; Bearse et al., 2006, 2004; Cunha-Vaz, 1979, 1967; Cunha-Vaz et al., 1975; Cunha-Vaz and Maurice, 1967; Han et al., 2004a, 2004b; Harrison et al., 2011b, 2011a; Ludovico et al., 2003; Lund-Andersen et al., 1987). No entanto, considera-se o início clínico da retinopatia associada à DM a partir do momento em que são identificadas no fundo ocular lesões características desta doença.

As primeiras alterações visíveis apresentam-se como pontos vermelhos (*red dots*) no polo posterior. Trata-se de microaneurismas, correspondendo a dilatações saculares na rede capilar retiniana profunda, ou de pequenas hemorragias punctiformes nas camadas profundas da retina, devido à rotura de microaneurismas ou de pequenos vasos mais frágeis. As hemorragias podem ser reabsorvidas com o tempo, assim como os microaneurismas podem sofrer oclusão e deixar de ser visíveis no exame clínico. O número total e, em especial, a taxa de formação de novos *red dots*, em particular de microaneurismas, constituem hoje importantes indicadores da progressão da doença (Haritoglou et al., 2014; Klein et al., 1989; Nunes et al., 2009; Ribeiro et al., 2013).

A progressiva oclusão capilar e de vasos de maior calibre vai alterar o fluxo sanguíneo e a normal perfusão retiniana, dando origem a crescentes áreas de isquemia, na área macular (alargando a zona avascular foveal - ZAF) e na retina mais periférica. Estas alterações da hemodinâmica e da perfusão retiniana são facilmente evidenciadas através da angiografia fluoresceínica.

Este exame, assim como a fluorofotometria do vítreo (Cunha-Vaz, 1985), tem a capacidade de avaliar o estado da BHR que na RD está precocemente alterada e é responsável pelo extravasamento e acumulação do conteúdo plasmático no espaço intra-retiniano. Esta disfunção da parede vascular permite a acumulação, no espaço extracelular, de lípidos e lipoproteínas que formam os exsudatos duros, e de líquido responsável pelo EMD.

As alterações estruturais das paredes vasculares e do respetivo tónus dão origem a vasos de calibre anormal, apresentando esses vasos áreas de dilatação e outras de constrição. Em alguns casos, por se apresentarem alternadamente num mesmo vaso, dão o aspeto de rosário.

A progressão das alterações vasculares, com crescentes áreas de isquemia, dá origem a vasos anormais como as anomalias microvasculares intra-retinianas – IRMAs – e ainda manchas algodinosas nas camadas superficiais da retina, que se devem à interrupção do fluxo axoplasmático.

A crescente isquemia e hipoxia celular nos estádios tardios da doença parecem ser responsáveis pela produção de fatores de crescimento, como a GH, IGF-1, bFGF e VEGF, que promovem a formação de novos vasos, característicos da forma proliferativa da doença – RDP (Aiello et al., 1995, 1994; Murata et al., 1995; Senger et al., 1993). Se estes neovasos estão localizados no disco ou na zona até um disco de diâmetro do bordo do nervo ótico, são designados por neovasos do disco – NVD. Se estão localizados na retina, mas fora da área atrás referida, são designados por neovasos em outra parte, comumente chamados NVE (neovasos *elsewhere*).

A forma proliferativa da RD pode complicar-se, dando origem a apresentações clínicas ainda mais graves como a hemorragia vítrea ou a hemorragia pré-retiniana, causadas pela rotura dos neovasos e/ou descolamento da retina devido a tração exercida pela componente fibrovascular presente nas formas mais agressivas da RDP, e finalmente o glaucoma neovascular em consequência da rubeose da íris associada a grave isquemia ocular.

Classificação da RD

Historicamente, a RD tem sido classificada com base nas alterações observadas na fundoscopia (Figura 2.1). De uma forma simplista podemos subdividir a RD em:

- RD pré-clínica – na RD pré-clínica não são visíveis lesões retinianas no fundo ocular, embora alguns exames complementares possam já mostrar alterações funcionais;
- RD não proliferativa (RDNP) – já se observam lesões de RD no fundo ocular, mas ainda não existem neovasos;
- RD proliferativa (RDP) – corresponde ao estágio mais grave da doença, caracterizado pela isquemia e presença de neovasos.

Esta subdivisão trata-se, no entanto, de uma classificação muito simplificada e, por isso, para fins científicos e clínicos têm vindo a ser usadas classificações mais complexas que detalham melhor os diferentes níveis de gravidade da RD.

A classificação inicial de Airlie House, que se baseava na retinografia de 5 campos (Goldberg and Jampol, 1987), foi posteriormente melhorada no estudo *Diabetic Retinopathy Study* (DRS), passando a usar fotografias de 7 campos e tendo aumentado o número de níveis de gravidade da RD, de forma a permitir uma melhor caracterização da progressão da doença até à sua forma proliferativa (Diabetic Retinopathy Study Group, 1981).

Posteriormente, o estudo *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) modificou essa mesma escala, utilizando também a retinografia de 7 campos, mas subdividindo a RD ainda em mais estádios, com o objetivo de permitir calcular mais facilmente o risco de progressão para as formas de RDP de alto risco (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991a). Esta classificação, embora bastante complexa, continua a ser até hoje o *gold standard* na classificação da RD em ensaios clínicos (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991a).

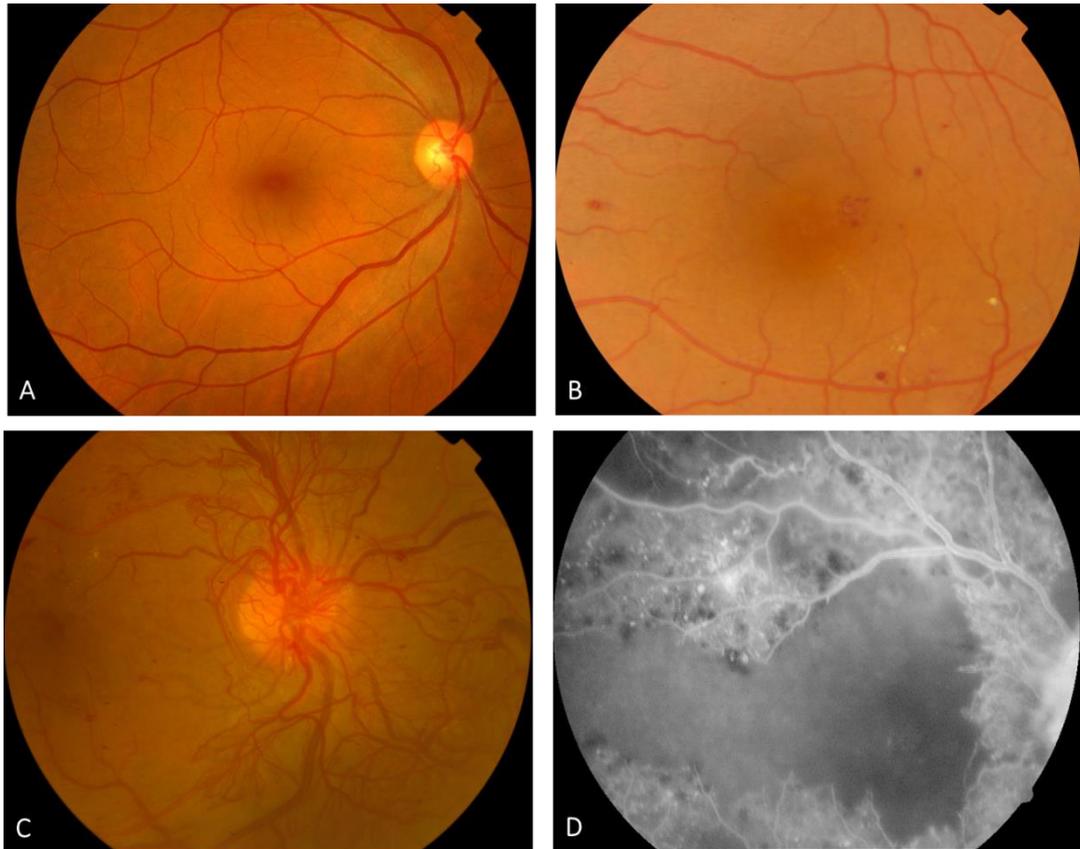


Figura 2.1 – Imagens do fundo ocular de doentes diabéticos. A – Sem lesões de RD visíveis; B – RDNP com presença de microaneurismas, hemorragias dispersas e exsudatos duros; C – RDP com presença de NVD; D – Angiografia fluoresceínica de olho com RDP, em que se observa uma grande área de isquemia macular e neovasos.

Dada a sua complexidade para o uso diário na prática clínica, um grupo de peritos criou uma classificação mais simplificada, conhecida como escala internacional da gravidade da RD (Quadro 2.1)(Wilkinson et al., 2003).

Esta classificação, muito mais simples quando comparada com a escala de classificação ETDRS (Quadro 2.2) (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991a), permite ainda assim identificar os estádios da doença que estão associados a um maior risco de progressão para as formas mais complicadas da doença (Capítulo 3, secção 3.4).

Uma lacuna destas escalas é a não inclusão, nos níveis de gravidade da RD, do EMD, principal causa de baixa de visão destes doentes. O ETDRS apenas classifica o EMD em clinicamente significativo (EMCS) e não clinicamente significativo, com base na biomicroscopia do fundo ocular ou nas fotografias estereoscópicas do fundo ocular (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991a). Com base na angiografia fluoresceínica também o podemos subdividir em focal e difuso (Bresnick, 1986). Este tema

será ainda mais desenvolvido quando forem abordadas as formas de RD associadas a perda de visão.

Quadro 2.1 – Escala de Classificação Internacional da Gravidade da RD

Nível de gravidade	Alterações na fundoscopia
Sem RD aparente	Sem alterações
RDNP ligeira	Microaneurismas apenas
RDNP moderada	Mais do que microaneurismas apenas, mas menos que RDNP grave
RDNP grave	Qualquer das seguintes alterações mas sem sinais de RDP: <ul style="list-style-type: none"> - Mais do que 20 hemorragias intra-retinianas em cada um dos 4 quadrantes - Veias em rosário presente em 2 ou mais quadrantes - IRMAs presente em 1 ou mais quadrantes
RDP	Uma condição, ou as duas condições que se seguem: <ul style="list-style-type: none"> - Neovascularização - Hemorragia vítrea e/ou pré-retiniana

Fonte: Wilkinson et al., 2003

Quadro 2.2 – Comparação entre a Escala de Classificação ETDRS Resumida e a Escala de Classificação Internacional da Gravidade da RD

Escala ETDRS Resumida		Escala de Classificação Internacional
10	Sem alterações	Sem RD aparente
20	Microaneurismas apenas	RDNP ligeira
35	RDNP ligeira	RDNP moderada
43	RDNP moderada	
47	RDNP moderadamente grave	
53 A-D	RDNP grave	RDNP grave
53E	RDNP muito grave	
61	RDP ligeira	RDP
65	RDP moderada	
71, 75	RDP de alto risco	
81, 85	RDP avançada	

Fonte: The Royal College of Ophthalmologists, 2012

A Escala de Classificação Internacional da Gravidade da Retinopatia Diabética classifica igualmente o EMD de uma forma demasiado simplista, baseando-se apenas em critérios fundoscópicos (da localização do espessamento macular e dos exsudatos duros). Designa-o de ausente, ligeiro, moderado e grave (Wilkinson et al., 2003).

Com a introdução de técnicas não invasivas que permitem de uma forma precisa diagnosticar e caracterizar o espessamento macular, estes sistemas de classificação do EMD passaram a estar obsoletos. Por essa razão, tem havido nos últimos anos várias tentativas para definir uma nova classificação que utilize os novos exames complementares de diagnóstico, nomeadamente o OCT, adaptando-a às necessidades da prática clínica e à investigação, mas infelizmente, até à data, não foi possível uma versão final de consenso.

Num dos trabalhos que apresentarei mais adiante, o nosso grupo utilizou uma classificação morfológica do edema macular baseado no OCT (Figura 2.2), descrita inicialmente por Sivaprasad *et al.*, a qual também já foi adotada por outros investigadores, na RD e em outras patologias retinianas (Margolis and Kaiser, 2008; Otani et al., 1999; Santos et al., 2014; Sivaprasad et al., 2007). Nesta classificação são considerados os seguintes padrões de edema macular:

- Edema macular difuso, caracterizado por um aumento da espessura retiniana em que as camadas internas da retina apresentam uma refletividade baixa e um aspeto “tipo esponja”;
- Edema macular cistoide, caracterizado pela presença de espaços quísticos, oticamente vazios, que se subdivide em 3 tipos conforme a localização dos mesmos:
 - o Edema macular cistoide externo, em que os espaços quísticos são localizados nas camadas mais externas da retina;
 - o Edema macular cistoide interno, em que os espaços quísticos estão presentes nas camadas mais internas da retina;
 - o Edema macular cistoide interno e externo, em que os espaços quísticos acabam por coalescer e formar grandes espaços que envolvem todas as camadas retinianas;
- Edema macular com presença de descolamento neuro-sensorial.

Esta classificação ainda avalia o estado da interface vítreo-retiniana, permitindo identificar a presença ou não de tração e/ou de MER.

A tecnologia de OCT mais recente, para além de mostrar as alterações da estrutura macular, consegue quantificar com precisão a espessura retiniana e consequentemente o EMD. Estes equipamentos permitem medir de uma forma automática o ponto de menor espessura foveal (espessura do ponto central), bem como a média da espessura retiniana nos 6, 3 e 1 mm centrais da mácula. Esta última, conhecida habitualmente como espessura

macular central pelo seu impacto na função visual e relevância na decisão terapêutica, é de extrema utilidade na prática clínica, bem como na investigação. Nesta tese usarei apenas a designação de “espessura macular central” para a designar. Também de forma automática, é possível obter destes equipamentos o volume retiniano.

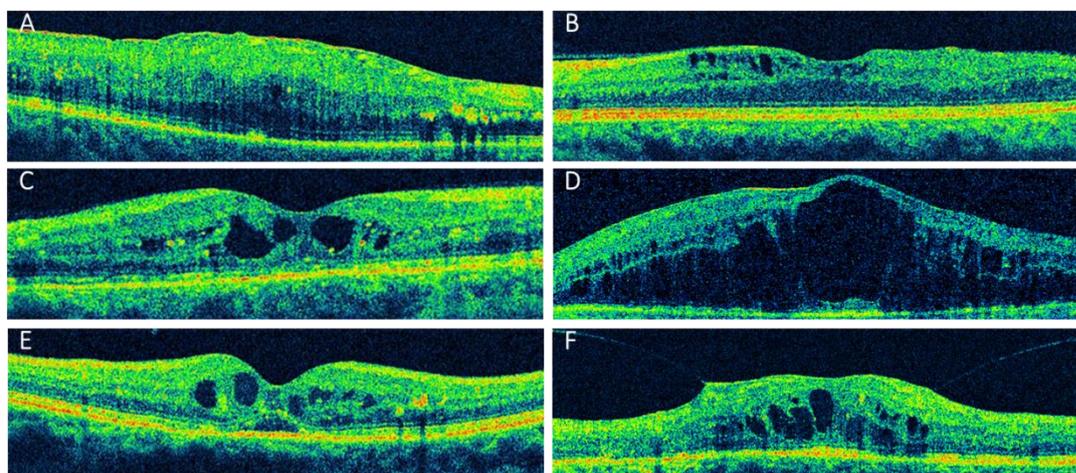


Figura 2.2 – Classificação morfológica do edema macular baseado no OCT (Sivaprasad et al., 2007). A – Edema macular difuso; B – Edema macular cistoide interno; C – Edema macular cistoide externo; D – Edema macular cistoide interno e externo; E – Edema macular com presença de descolamento neuro-sensorial; F – Edema macular associado a tração vítreo-macular.

2.4. Formas de RD associadas à perda de acuidade visual

Sabemos que a RD é uma complicação da DM potencialmente incapacitante em termos visuais, sendo a principal causa de cegueira na população entre os 20 e os 74 anos de idade na Europa e na América do Norte (Fong et al., 2004b). As formas de RD que ameaçam a visão são definidas como os estádios da doença que, se não forem tratados, podem em pouco tempo ocasionar perda da acuidade visual (Yau et al., 2012; Zhang et al., 2010). As formas de RD responsáveis pela perda de visão são a RDP e/ou o EMD (Yau et al., 2012; Zhang et al., 2010). Alguns autores também consideram a RDNP grave neste grupo, devido ao alto risco que os olhos com este nível de RD têm de progredir rapidamente para a RDP (Zhang et al., 2010). No estudo ETDRS, metade dos doentes com RDNP grave progrediu para RDP ao fim de um ano (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991b).

O EMD é a principal causa de perda de visão associada à RD, no entanto, de acordo com um estudo dinamarquês realizado em 2003, os casos de cegueira associados a esta doença devem-se, na DM tipo 1, quase em exclusivo à RDP, enquanto, na DM tipo 2, existe

uma divisão em partes quase iguais entre o EMD e a RDP (Figura 2.3) (Jeppesen and Bek, 2004).

Apesar de estas serem as causas mais frequentes de perda de visão, podem existir casos graves de EMD e/ou RDP com boas acuidades visuais, o que pode fazer atrasar o seu diagnóstico e tratamento, comprometendo desta forma o prognóstico final (Cunha-Vaz, 2010).

A esmagadora maioria dos diabéticos vai desenvolver algum tipo de retinopatia durante a sua vida, no entanto estima-se que as formas ameaçadoras da visão apenas ocorram entre 20 e 50% dos doentes com manifestações oculares (Fong et al., 2004b; Saaddine et al., 2008).

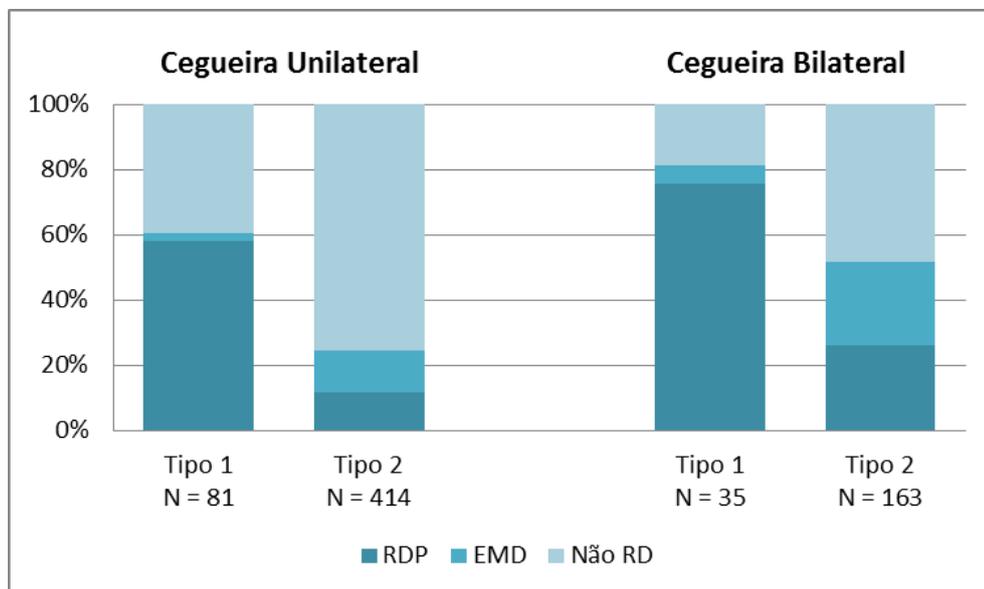


Figura 2.3 – Causas de cegueira na população diabética. A cegueira foi considerada quando a melhor acuidade visual corrigida era $\leq 0,1$ (Jeppesen and Bek, 2004).

A prevalência das formas de RD associadas a perda de visão é muito variável entre estudos, podendo ir de 1.2% a 32.2% (Roy et al., 2004; Tapp et al., 2003; Wang et al., 2009; Wong et al., 2008). A meta-análise feita por Yau *et al.*, que avalia a prevalência da RD a nível mundial descrita anteriormente, determina pela primeira vez, de uma forma precisa e representativa de várias raças e países, a prevalência destas formas mais graves da RD (Yau et al., 2012). Assim, entre a população diabética estima-se que a RDP atinja 7.24%, o EMD 7.48% e a RD ameaçadora da visão (RDP e/ou EMD) 11.7% desses doentes (Yau et al., 2012).

Segundo Zhang *et al.*, as formas de RD associadas à perda de visão são mais frequentes na população mais idosa (Zhang et al., 2010).

Felizmente, a tendência nos últimos anos aponta para uma progressiva descida na incidência destas formas de retinopatia, provavelmente devido ao melhor tratamento e seguimento dos diabéticos, bem como aos novos tratamentos para a RD (Sloan et al., 2009; Zhang et al., 2010). No entanto, a prevalência da DM a nível mundial continua a aumentar, estimando-se que cresça cerca de 50% no ano 2035 (de 382 milhões de doentes no ano 2013 para 592 milhões em 2035), o que também acarreta o aumento do número de doentes que necessitam de tratamento por EMD e/ou RDP (International Diabetes Federation, 2013).

A RD é há vários anos reconhecida como um importante fator preditivo para a ocorrência de doença coronária e da mortalidade associada à mesma, mas a presença de EMD e/ou RDP parece ainda aumentar mais esse risco (Liew et al., 2009; Nguyen-Khoa et al., 2012; Yamada et al., 2012).

O EMCS também parece constituir um importante fator de risco para a redução da sobrevivência global em doentes com diagnóstico de DM em idade igual ou superior a 30 anos (Hirai et al., 2008).

2.4.1. Edema macular diabético

O EMD é definido pelo aumento da espessura retiniana na área macular devido à acumulação de líquido.

O termo “maculopatia diabética” é muitas vezes utilizado para designar o EMD, mas, na verdade, o primeiro designa supostamente qualquer alteração, edema ou não, relacionada com a RD e localizada na área macular. Dada a zona nobre para a função visual, da qual estamos a falar, qualquer alteração desta zona pode ser acompanhada de perda de visão, em especial se estivermos na presença de isquemia macular ou de EMD. Por este último ser relativamente frequente e constituir a principal causa de perda de acuidade visual associada à RD, é, muitas vezes, na prática clínica, confundido com a própria maculopatia diabética (Aiello et al., 1998).

O EMD pode aparecer em qualquer fase da RD (Klein and Klein, 2003), mas sabe-se que a diminuição da visão apenas ocorre quando pelo menos 50% da componente neuronal macular já está perdida, pelo que esta perda funcional é claramente uma complicação tardia da doença (Cunha-Vaz et al., 2014b; Frisén and Frisén, 1976).

O ETDRS introduziu o conceito de EMCS, determinado através da biomicroscopia do fundo ocular com lâmpada de fenda ou com recurso a retinografias estereoscópicas, desde que cumpra pelo menos um dos seguintes critérios (Figura 2.4) (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991a):

- Espessamento da retina nos 500 µm centrais da mácula;

- Exsudatos duros nos 500 μm centrais da mácula, associados a espessamento da retina adjacente;
- Área de retina espessada com pelo menos um disco de área (DA) e a menos de um disco de diâmetro do centro da mácula.

No referido estudo ficou provado que o EMD que cumpria os critérios de EMCS, e em especial quando existia envolvimento do centro da mácula, tinha pior prognóstico funcional (Quadro 2.3) (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1985).

Com base na angiografia fluoresceínica, o EMD pode ser classificado por edema focal ou difuso (Bresnick, 1986). O edema focal é acompanhado de derrame angiográfico a partir de pequenos pontos perfeitamente identificáveis no angiograma e que correspondem quase sempre a microaneurismas. Em contraste, o edema difuso ocorre por derrame devido a quebra difusa da BHR interna e/ou externa, não sendo possível definir com exatidão o local preciso onde tem origem o derrame (Bresnick, 1986; Bresnick et al., 1976; Guyot-Argeon, 1987). Esta distinção é fundamental para o tratamento do EMD com laser porque, segundo as recomendações do ETDRS, o tipo de fotocoagulação macular deve ser distinto de acordo com o tipo angiográfico do edema: laser focal no edema focal e fotocoagulação em grelha no edema difuso (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1987a).



Figura 2.4 – Exemplo de EMCS sem atingimento dos 500 μm centrais.

Atualmente, com o OCT amplamente disponível na prática clínica, o diagnóstico de edema macular tornou-se muito mais simples (Hee et al., 1995). Esta tecnologia não invasiva

permite não só quantificar de forma precisa a espessura da retina macular e conseqüentemente o EMD, como ainda dar informações de extrema importância sobre a localização do edema, da estrutura retiniana e sub-retiniana e da interface vítreo-retiniana. Estes dados não só permitem diagnosticar o EMD, como também caracterizá-lo, e ajudam a orientar a decisão terapêutica, fornecendo ainda alguns fatores de prognóstico funcional.

Com base no grupo de controlo do estudo ETDRS, realizado na década de 80, um quarto dos olhos com EMD, se não for tratado, sofre perda de acuidade visual de pelo menos 15 letras na escala ETDRS (dobram o ângulo de visão) ao fim de três anos (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1985; Ferris et al., 1982). Este estudo também demonstrou que o EMCS, quando atinge ou ameaça o centro da mácula, agrava, como era de esperar, o prognóstico visual (Quadro 2.3). O quadro seguinte resume a evolução da visão nos olhos com EMD durante o estudo ETDRS.

Quadro 2.3 – Evolução da acuidade visual no estudo ETDRS em olhos com EMCS

Extensão EMD	Duração seguimento (anos)	Controlos (% com agravamento da visão)	Doentes tratados (% com agravamento da visão)
EMCS (não envolvendo o centro da mácula)	1	8	1
	2	16	6
	3	22	13
EMCS (envolvendo o centro da mácula)	1	13	8
	2	24	9
	3	33	14

Fonte: American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008

Nota: o agravamento da visão foi considerado como perda de pelo menos 15 letras na escala ETDRS.

O estudo ETRDS mostrou que o tratamento laser poderia reduzir, pelo menos para metade, o risco de perda de visão associada ao EMD (Quadro 2.3) (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1985).

Alternativas terapêuticas mais recentes, em especial os tratamentos intravítreos de anti-VEGF e corticosteroides, vieram melhorar o prognóstico visual destes casos. Este tema será desenvolvido mais detalhadamente no capítulo 3.

Uma forma particular do EMD difuso é a forma quística ou edema macular cistoide. Considerado uma forma crónica de edema macular, o seu diagnóstico era feito pela visualização dos quistos na área macular à fundoscopia ou, com maior sensibilidade, utilizando a angiografia fluoresceínica, cujo derrame tardio mostrava os espaços quísticos

bem delimitados pelo contraste, dando um aspeto de pétalas a rodear a fóvea. O OCT veio facilitar o diagnóstico desta forma de apresentação do EMD e, como é ainda mais sensível do que as anteriores técnicas, mostrou que é mais prevalente do que inicialmente se julgava (Jittpoonkuson et al., 2010).

Um dos parâmetros importantes a avaliar na área macular é o seu estado de perfusão. A maculopatia isquémica é uma complicação grave da RD e pode acompanhar o EMD. Como podemos imaginar tem um impacto devastador na função visual e é um sinal de mau prognóstico para a sua recuperação (Davies et al., 1989; Faria de Abreu et al., 1979; McMeel et al., 1977; Ticho and Patz, 1973).

2.4.2. Retinopatia diabética proliferativa

A RDP corresponde ao estágio final e mais grave da doença ocular associada à DM. Esta fase da doença é caracterizada pela isquemia retiniana e pela neovascularização, que podem levar a perdas graves de visão e ocasionalmente à enucleação.

O diagnóstico é feito pela visualização dos NVD e/ou NVE na fundoscopia ou através de fotografias do fundo ocular. A angiografia fluoresceínica pode facilitar a identificação dos neovasos, ajudando especialmente no diagnóstico diferencial com os IRMAs, porque os primeiros, devido à grande permeabilidade da parede vascular, deixam extravasar grandes quantidades de corante. Este exame também permite a avaliação das áreas de isquemia.

No momento do diagnóstico de RDP, 90% dos doentes têm os dois olhos nesta fase da retinopatia (Valone et al., 1981). Nos casos unilaterais, devemos sempre considerar a hipótese de um fenómeno patológico adicional, como a insuficiência carotídea, estar a contribuir para que só um olho esteja num estado mais avançado da doença (Mehdizadeh et al., 2012).

Segundo a classificação ETDRS, a RDP é considerada de alto risco se tiver um dos seguintes critérios (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991b, 1991c):

- NVD com uma área de pelo menos $\frac{1}{4}$ DA;
- NVD de qualquer dimensão, associados a hemorragia vítrea ou pré-retiniana;
- NVE com uma área de pelo menos $\frac{1}{2}$ DA, associados a hemorragia vítrea ou pré-retiniana.

Nos estudos DRS e ETDRS, o principal fator de risco para a perda grave de acuidade visual foi o desenvolvimento de RDP de alto risco. Em ambos os estudos, a perda grave de visão foi definida como uma visão inferior a 5/200 em duas visitas consecutivas (intervaladas de 4 meses) (Davis et al., 1998; Rand et al., 1985).

No estudo DRS, um quarto dos olhos com RDP de alto risco, que não recebeu tratamento, teve uma perda grave de visão ao fim de dois anos. Nos olhos com RDP sem critérios de alto risco e com RDNP grave, essa perda foi respetivamente de 7% e 3% (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008; Rand et al., 1985).

No estudo DRS, a panfotocoagulação reduziu o risco de perda grave de visão, em especial nos olhos com critérios de RDP de alto risco (Quadro 2.4) (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008).

Quadro 2.4 – Perda grave de visão no estudo DRS

Gravidade RD	Duração seguimento (anos)	Controlos (% com agravamento severo da visão)	Doentes tratados (% com agravamento severo da visão)
RDNP grave	2	3	3
	4	13	4
RDP ligeira	2	7	3
	4	21	7
RDP de alto risco	2	26	11
	4	44	20

Fonte: American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008

Nota: agravamento severo da visão definido como inferior a 5/200 na escala ETDRS em duas ou mais visitas consecutivas (programadas em intervalos de 4/4 meses).

As formas mais avançadas de RDP correspondem às hemorragias vítreas que impedem a correta observação do fundo ocular e aos descolamentos da retina associados à RD. Estas complicações graves da doença são devidas à rotura dos neovasos e à tração da componente fibrovascular sobre a retina. Nestes casos, é muitas vezes necessário recorrer a intervenção cirúrgica.

O glaucoma neovascular poderá também surgir nas fases mais avançadas da doença, em que, devido à grave isquemia ocular, se podem desenvolver neovasos na íris e no ângulo irido-corneano, culminando conseqüentemente no aumento da tensão intraocular.

2.5. Impacto socioeconómico

O EMD e a RDP estão associados a um elevado consumo de recursos, comparativamente aos doentes com DM sem doença ocular, o que representa um encargo económico e social substancial (Chen et al., 2010).

Na Alemanha foi efetuado um estudo transversal não interventivo com o objetivo de avaliar os custos associados à RD no ano 2002. Os doentes incluídos no estudo foram separados de acordo com a gravidade de RD e presença de EMD nos seguintes grupos: RDNP ligeira (n=43); RDNP moderada (n=41); RDNP grave (n=38); RDP (n=39) e EMD com RD em qualquer grau (n=46). Verificou-se que os doentes com EMD apresentavam cerca de 7.3 vezes mais consultas de oftalmologia por ano e o dobro de recursos/cuidados médicos, relativamente aos doentes com RDNP ligeira ou moderada. Assim, no ano em que o estudo foi realizado, os recursos mais frequentemente utilizados pelos doentes com EMD foram: dispositivos médicos (37%), transportes/deslocações (17%) e medicamentos (16%). No grupo da RDP, os gastos mais representativos estão relacionados com as reformas antecipadas (36%), hospitalizações (15%) e tratamentos não farmacológicos (11%) (Happich et al., 2008).

Neste estudo de 2002, o grupo de doentes com EMD está associado a custos totais anuais superiores aos restantes grupos incluídos no estudo, mesmo antes da aprovação dos tratamentos intravítreos para esta patologia (Figura 2.5) (Happich et al., 2008).

Outro estudo – C-REALITY – foi realizado no Canadá entre 2010 e 2011, quando já era possível utilizar os anti-VEGF, bem como corticosteroides (triamcinolona), laser e vitrectomia para o tratamento do EMD. Este estudo revelou um gasto médio, por diabético com EMD, de 1425€ em 6 meses, o que poderá corresponder a 2851€ no primeiro ano, de acordo com o câmbio atual. É de ressaltar que neste estudo não era conhecido o fármaco anti-VEGF injetado, pelo que foi assumido que 30% dos doentes receberam ranibizumab e 70% bevacizumab, mas ainda assim o custo dos fármacos anti-VEGF correspondeu a 49% dos gastos diretos (Gonder et al., 2014).

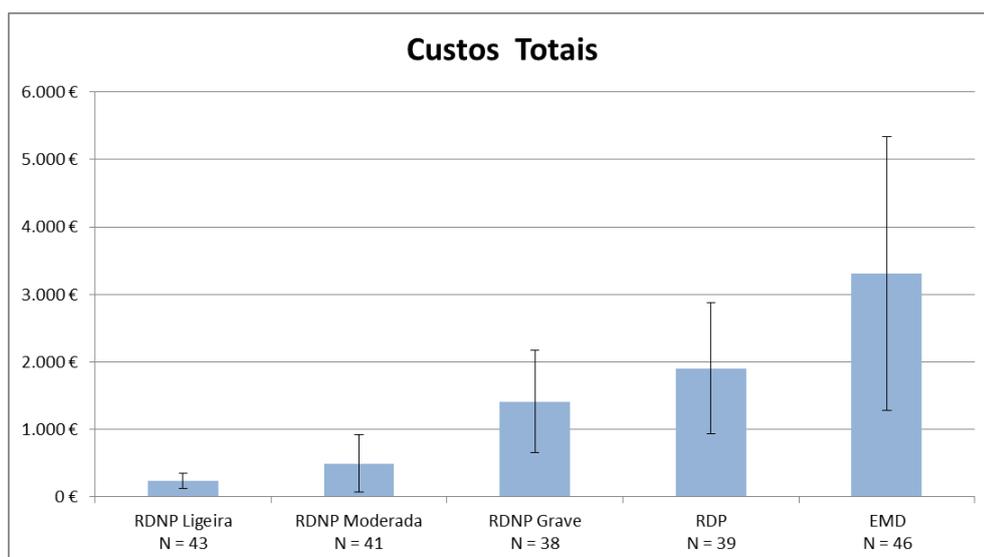


Figura 2.5 – Gastos totais anuais por doente, no tratamento da RD na perspetiva social, segundo estudo realizado na Alemanha em 2002 (Chen et al., 2010; Happich et al., 2008).

Nos EUA, os cálculos realizados em 2011 para o custo anual por cada linha de visão ganha são de 5099 USD para o laser, 1329-2246 USD para o bevacizumab, 3749 USD para a triamcinolona e 11372-11609 USD para o ranibizumab. Os custos por QALYs (*quality-adjusted life-year*, i.e. anos de vida ajustados pela idade) são de 5862 USD no caso do laser, 2013-4160 USD no bevacizumab, 6246 USD na triamcinolona e 19251-23119 USD no ranibizumab (Smiddy, 2011).

Não existem estudos referentes ao impacto económico do EMD em Portugal, no entanto, a publicação das normas orientadoras do Grupo de Estudo da Retina (GER) referentes à RD, da qual sou coautor, salienta que os custos envolvidos na prevenção desta patologia são centenas de vezes inferiores ao custo do tratamento da cegueira provocada pela DM. É ainda referido que os cuidados oftalmológicos no doente diabético constituem claramente uma intervenção de poupança de recursos, pelo que a deteção e o tratamento da doença ocular diabética não só reduzem a desnecessária perda de visão, como resultam num retorno financeiro para o investimento público neste setor.

CAPÍTULO III

TRATAMENTO DA RETINOPATIA DIABÉTICA

3.1. Introdução

Não é objetivo desta tese fazer uma revisão exaustiva de todos os tratamentos testados para a RD. Apenas serão abordadas as opções terapêuticas atualmente disponíveis para esta patologia, testadas preferencialmente em estudos multicêntricos controlados, as quais são recomendadas por entidades internacionais credíveis nesta área, como a Academia Americana de Oftalmologia nos EUA e o *Royal College of Ophthalmologists* no Reino Unido (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008; The Royal College of Ophthalmologists, 2012). Assim, com base nos protocolos de orientação terapêutica da RD destas entidades, foram definidas *guidelines* para o tratamento da RD em Portugal, elaboradas pelo GER, nas quais colaborei (João Figueira et al., 2009). Para esta discussão contribuiu ainda um artigo, publicado em coautoria, intitulado “*Management of Diabetic Retinopathy*” (Ribeiro et al., 2011).

3.2. Vigilância oftalmológica e tratamentos sistémicos

Vigilância oftalmológica

É perfeitamente consensual que a vigilância oftalmológica periódica dos diabéticos permite um diagnóstico mais precoce da RD, inclusive em doentes assintomáticos. Os custos inerentes a essa vigilância, especialmente se forem realizados através de rastreios, são largamente compensados pelos melhores resultados funcionais obtidos quando os tratamentos são realizados em fases mais precoces da doença. Por outro lado, o diagnóstico tardio, associado a formas mais avançadas de RD, implica a necessidade de cuidados de saúde

mais diferenciados e dispendiosos e acarreta pior prognóstico visual final, podendo culminar em situações de hipovisão ou cegueira com avultados custos sociais e familiares (João Figueira et al., 2009; Hansson-Lundblad et al., 2002; Henricsson et al., 1996; Jeppesen and Bek, 2004; Olafsdottir et al., 2007).

Controlo metabólico

O mau controlo metabólico, documentado com níveis elevados de HbA1c, está associado a uma maior incidência e progressão para qualquer forma de RD (Klein et al., 1998), sendo esta relação independente da duração e do grau de RD (Klein et al., 1984c).

O estudo DCCT acompanhou diabéticos tipo 1 durante um período de seguimento médio de 6.5 anos e mostrou que um controlo metabólico intensivo conseguiu uma redução média da HbA1c de 9.1% para 7.3%, estando associado a uma redução significativa na progressão da RD (definida como um aumento de 3 níveis na escala ETDRS) de 76%. Não foi possível, no entanto, determinar um valor de HbA1c abaixo do qual não haveria risco de desenvolvimento de RD (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1995a).

No estudo UKPDS participaram doentes com diagnóstico recente de DM tipo 2; após um período de seguimento médio de 10 anos, este estudo mostrou que o bom controlo metabólico (redução média de HbA1c de 7.9% para 7.0%) se associou a uma redução de 25% no risco de desenvolvimento das complicações microvasculares (Stratton et al., 2000).

Também na DM tipo 2, o *Diamicron Modified Release Controlled Evaluation Trial* (ADVANCE) mostrou uma redução de 5% do risco relativo de desenvolvimento ou agravamento da RD no grupo com tratamento intensivo da glicémia, quando comparado com o grupo de controlo (ADVANCE Management Committee, 2001).

Na DM tipo 2, uma vez atingidos os níveis de HbA1c de 7%, a evidência científica sugere que o esforço suplementar em intensificar o controlo da glicémia produz pouco efeito e pode aumentar o risco cardiovascular (ADVANCE Management Committee, 2001; Skyler et al., 2009).

É importante referir que o *Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study* (ACCORD) foi interrompido pela maior incidência de enfartes do miocárdio fatais no grupo de controlo mais intensivo da glicémia, quando comparado com o grupo de controlo metabólico menos agressivo (Skyler et al., 2009).

A rapidez com que se consegue a implementação de um melhor controlo da glicémia parece também ser importante para a evolução da RD. O controlo metabólico, rapidamente melhorado num curto espaço de tempo, parece estar associado a um paradoxal agravamento

da RD (Funatsu et al., 1992; Roysarkar et al., 1993; The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1995b).

Outro dado importante sobre o tratamento oral da DM é o uso das tiazolidinedionas (glitazonas), que parece estar associado a um maior risco de EMD, quando comparado com outros antidiabéticos orais (Merante et al., 2010; The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1995b).

Controlo da tensão arterial

A hipertensão arterial é um importante fator de risco para o desenvolvimento e progressão da RD (Stratton et al., 2000; The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998).

O estudo UKPDS mostrou que o bom controlo tensional (< 144/84 mmHg) se associou a uma redução de 37% das complicações microvasculares, de 34% do risco de progressão da RD e de 32% das mortes relacionadas com a DM (Henriques et al., 2012; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998).

O tratamento intensivo da tensão arterial com valores sistólicos < 120 mmHg não parece ter efeito benéfico adicional, quando comparado com o grupo < 140 mmHg (Chew et al., 2010).

Quanto ao tipo de fármacos anti-hipertensores que devem ser usados, ainda não existe um consenso formado. No entanto, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) parecem ter um efeito favorável na redução da progressão da RD, provavelmente não só devido ao seu mecanismo de ação hipotensor, mas também por interferir com a fisiopatologia da RD (Sjølie and Chaturvedi, 2002).

Controlo lipídico

No estudo ETDRS, verificou-se que níveis elevados de colesterol total e LDL se associaram a uma maior incidência de exsudados duros e que, por sua vez, a sua presença foi responsável por um aumento do risco de perda visual (Chew et al., 1996; Henriques et al., 2012).

O *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes study* (FIELD) e o estudo ACCORD demonstraram que os fenofibratos têm um efeito protetor na progressão da RD, bem como parecem reduzir a necessidade de tratamento laser (Chew et al., 2010; Keech et al., 2007).

O papel das estatinas na RD tem sido estudado, mas até à data não existem provas conclusivas que demonstrem o seu potencial efeito benéfico (Gordon et al., 1991).

3.3. Tratamento do EMD

Fotocoagulação laser

O estudo ETDRS demonstrou na década de 80 que os doentes com EMD submetidos a fotocoagulação laser, tipo grelha no EMD difuso e focal no caso de EMD focal, reduziam em 50% o risco de perda moderada de visão, quando comparados com o grupo de controlo (Quadro 2.3, Capítulo 2) (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1985). Este efeito era mais significativo nos casos de EMCS e quando existia envolvimento ou ameaça iminente do centro da mácula (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1985). No entanto, a probabilidade de melhoria funcional com esta terapêutica foi muito limitada, com apenas 3% dos doentes a apresentarem uma melhoria da visão.

Em estudos mais recentes, em que foi utilizado um grupo de controlo tratado de acordo com o protocolo ETDRS, o laser voltou a confirmar a sua capacidade em evitar a perda de visão, mas raramente está associado à melhoria importante da acuidade visual (Bandello et al., 2012).

Durante mais de duas décadas, o laser macular foi o único tratamento ocular do EMD. No entanto, com os mais recentes avanços terapêuticos para esta patologia, o laser, em especial a grelha macular que apresenta pior prognóstico, está a ser preterido em favor das novas terapêuticas intravítreas aparentemente mais eficazes (Bhagat et al., 2009). Este tema será posteriormente abordado no capítulo 4, na secção 4.2.

Fármacos anti-VEGF

Vários estudos, multicêntricos, randomizados e controlados confirmaram com nível máximo de evidência científica a capacidade dos fármacos anti-VEGF em melhorar a visão perdida devido ao EMD. Este foi um grande avanço, se compararmos com o laser que apenas estabilizava ou prevenia a perda futura da visão (Mitchell and Wong, 2014).

O pegaptanib (Macugen[®], Pfizer) foi o primeiro anti-VEGF a ser testado em ensaios clínicos multicêntricos para o EMD, mas, apesar de os doentes tratados com este fármaco terem mostrado melhoria da visão, menor necessidade de laser macular e melhoria da qualidade de vida, quando comparados com os controlos, este fármaco nunca foi legalmente aprovado para esta indicação terapêutica (Cunningham et al., 2005; Loftus et al., 2011; Sultan et al., 2011). A evidência na prática clínica da sua inferior eficácia no tratamento da

degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) exsudativa, quando comparada com outros fármacos anti-VEGF, fez com que o seu uso em oftalmologia fosse preterido em favor destes últimos, como o ranibizumab, o bevacizumab e mais recentemente o aflibercept (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2012; Zechmeister-Koss and Huic, 2012).

O ranibizumab (Lucentis[®], Genentech/Novartis) foi inicialmente aprovado para o tratamento da DMI exsudativa, mas é o fármaco anti-VEGF com mais ensaios clínicos no tratamento do EMD e, desde 2011, está aprovado para esta indicação. Todos os estudos de fase II, III e IV mostraram a sua superior eficácia, quer em monoterapia quer em associação com a fotocoagulação laser, no tratamento do EMD (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2010; Elman et al., 2011; Figueira, 2014; Ford et al., 2013; Massin, 2010; Massin et al., 2010; Mitchell et al., 2011; Nguyen et al., 2012, 2010). A sua inquestionável superioridade na recuperação da acuidade visual, em relação à fotocoagulação laser convencional no tratamento do EMD focal e difuso, fez com que os anti-VEGF intravítreos sejam atualmente, para muitos oftalmologistas, a primeira linha de tratamento, especialmente no tipo difuso.

O bevacizumab (Avastin[®], Genentech/Roche) é um fármaco anti-VEGF aprovado para o tratamento endovenoso de patologias do foro oncológico, que, devido à sua semelhança com o ranibizumab e ao seu menor custo, tem sido largamente utilizado de forma *off-label* por via intravítrea em várias patologias oftalmológicas, como a DMI e o EMD.

Existem muito poucos estudos randomizados e controlados com o bevacizumab no EMD, sendo o estudo BOLT uma referência nesta matéria. Este estudo, realizado no *Moorfields Eye Hospital* no Reino Unido, com a duração de 2 anos, incluiu 80 doentes com perda de visão devido ao EMD e tinha como objetivo comparar a eficácia e segurança do tratamento com bevacizumab *versus* tratamento com laser. Os resultados mostraram um ganho médio de 8.6 letras ETDRS no grupo em estudo *versus* perda de 0.5 letras no grupo controlo tratado com laser (Michaelides et al., 2010b; Rajendram et al., 2012).

Os ensaios clínicos comparativos entre os diferentes fármacos anti-VEGF, em especial o ranibizumab e o bevacizumab, foram realizados quase exclusivamente na DMI (Chakravarthy et al., 2013, 2012; Kodjikian et al., 2013; Martin et al., 2012), pelo que, no EMD, a eficácia e a segurança deste fármaco estão ainda por confirmar (Nepomuceno et al., 2013).

O VEGF Trap-Eye – aflibercept (Eylea[®], Regeneron/Bayer) é o mais recente anti-VEGF disponível em oftalmologia, inicialmente aprovado para o tratamento da DMI exsudativa e para o edema macular secundário às oclusões da veia central da retina. No entanto, um estudo de fase II (DA VINCI) e outros de fase III (VIVID e VISTA) também testaram a eficácia e a segurança deste fármaco no EMD, comparando-o com o tratamento laser (Do et al., 2011; Korobelnik et al., 2014). Todos estes estudos comprovaram uma muito maior recuperação visual obtida com este fármaco, quando comparado com o tratamento convencional com laser. Estes resultados permitiram a aprovação, pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) e pela *Food and Drug Administration* (FDA), deste fármaco para o tratamento do EMD nas últimas semanas.

Corticosteroides

Devido ao efeito anti-inflamatório e antiangiogénico dos corticosteroides, estes fármacos têm sido frequentemente testados no tratamento do EMD.

O fármaco mais utilizado na década passada foi o acetonido de triamcinolona. Apesar do entusiasmo inicial, só após a realização de estudos controlados e de longa duração é que foi possível clarificar a eficácia e segurança desta terapêutica (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, 2008; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2010; Gillies et al., 2011, 2009, 2006).

Estes ensaios clínicos evidenciaram que a triamcinolona intravítrea é eficaz na melhoria da visão e na redução da espessura macular nos primeiros meses, mas, a longo prazo, para além de serem necessários vários retratamentos, os resultados funcionais são sobreponíveis ou inclusive inferiores ao laser, quer em monoterapia, quer em associação com o referido laser. Também ficou demonstrado que os efeitos secundários não eram desprezíveis, com taxas especialmente significativas de catarata e hipertensão ocular (Ford et al., 2013).

O estudo desenvolvido pelo *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* (DRCR.net), em vários centros nos EUA, comparou os vários tratamentos – ranibizumab associado a laser imediato, *versus* ranibizumab associado a laser diferido, *versus* triamcinolona associada a laser imediato, *versus* laser convencional no tratamento do EMD – demonstrando que, aos 2 anos de seguimento, estes dois últimos grupos não mostravam diferença estatisticamente significativa na melhoria da acuidade visual média. No entanto, quando foi analisada a subpopulação pseudofáquica na *baseline* que foi incluída no grupo de triamcinolona associada a laser, a melhoria da visão já era significativamente maior que a do grupo laser e ao nível dos dois grupos tratados com ranibizumab (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2010). Desta forma, fica aberta a possibilidade de utilização deste fármaco nos

diabéticos com EMD, desde que já submetidos a cirurgia de catarata, mas mantendo-se o risco de desenvolvimento de glaucoma.

Mais recentemente, decorreram ensaios clínicos com dois dispositivos intravítreos de libertação lenta de corticosteroides no tratamento do EMD, com o objetivo de reduzir o número de injeções e, se possível, controlar alguns dos efeitos indesejáveis destes fármacos. Estes dois ensaios clínicos serão discutidos mais em pormenor no capítulo seguinte (Capítulo 4, secções 4.4.2 e 4.4.3).

O dispositivo com fluocinolona (Iluvien[®], Alimera Sciences) permite a libertação lenta e contínua deste fármaco, por um período que se estima ser de 3 anos, na formulação aprovada para comercialização (0.2 µg/dia). O estudo FAME, que comparou o Iluvien[®] com duas doses de fluocinolona (0.2 e 0.5 µg) *versus* injeção simulada no tratamento do EMD resistente à fotocoagulação laser prévia, demonstrou, aos 2 anos, uma melhoria significativa na acuidade visual de ambos os grupos tratados com Iluvien[®] em relação ao grupo de controlo, resultados esses que se prolongaram até ao terceiro ano. Esta melhoria foi ainda mais significativa nos casos de EMD crónico, com duração superior a 3 anos. Os efeitos secundários foram no entanto relevantes, sendo de salientar a taxa de cirurgia de catarata e o aumento da tensão intraocular nos grupos tratados com fluocinolona (Campochiaro et al., 2012, 2011; Cunha-Vaz et al., 2014a).

Estes resultados permitiram a aprovação, em vários países da Europa, incluindo Portugal, da dose mais baixa deste dispositivo para o tratamento do EMD crónico, resistente a outras terapêuticas. Trata-se, assim, de uma solução de último recurso, a ser utilizada quando outras terapêuticas já foram administradas sem sucesso, oferecendo a possibilidade de controlar estas formas crónicas de EMD durante vários anos e com uma única injeção.

Mais recentemente, foram conhecidos os resultados do estudo MEAD, com o implante de dexametasona (Ozurdex[®], Allergan), no tratamento do EMD. Este implante apresentou, no referido estudo de 3 anos, uma percentagem significativamente maior de doentes com uma melhoria de pelo menos 15 letras na acuidade visual nos grupos tratados com Ozurdex[®] (0.35 mg ou 0.7 mg), comparativamente com o grupo de controlo que recebeu injeção simulada. No entanto, se analisarmos a variação média da acuidade visual ao longo dos 3 anos, constatamos que os grupos que receberam o implante tiveram uma rápida e significativa melhoria nos primeiros meses, que foi progressivamente desaparecendo, deixando de ser significativa essa diferença, comparativamente ao grupo de controlo, a partir do mês 15. Esse facto estará provavelmente relacionado com o desenvolvimento de catarata nos grupos tratados com Ozurdex[®] (Boyer et al., 2014). Este implante, que já tinha aprovação para o tratamento do edema macular associado às oclusões venosas e para as uveítes não infecciosas, recebeu muito recentemente um alargamento dessas indicações pela FDA para o

tratamento do EMD nos doentes pseudofáquicos ou que tenham cirurgia de catarata programada. Aguarda-se para breve uma resposta da EMA sobre este assunto.

Se analisarmos apenas os doentes pseudofáquicos na *baseline*, verificamos que a rápida recuperação da visão nos primeiros meses se mantém durante os três anos do estudo e é, na visita final, significativamente maior nos grupos tratados com o Ozurdex[®], comparativamente ao grupo de controlo desta subpopulação (Boyer et al., 2014).

O aumento da tensão ocular foi semelhante ao verificado em estudos anteriores com este fármaco. Tratou-se de um aumento transitório, com pico tensional por volta dos 2 meses após a colocação do implante e retorno aos valores da *baseline* aos 6 meses. Praticamente todos os casos foram passíveis de ser medicamente controlados (Boyer et al., 2014).

Cirurgia – Vitrectomia

O vítreo pode desempenhar um papel importante na patogénese do EMD, pelo que a vitrectomia posterior via pars plana (VPPP) pode ser benéfica ao permitir: remover os mecanismos de tração ântero-posterior e tangencial (Massin et al., 2003); eliminar os produtos com efeitos pró-inflamatórios que se acumulam no vítreo; aumentar a pressão de oxigenação pré-retiniana (Shamsi et al., 2013). O primeiro mecanismo descrito é o racional para a VPPP em doentes com evidência de tração vítreo-macular e os dois últimos em olhos sem tração macular (Gupta and Arevalo, 2013).

Atualmente, para a maioria dos cirurgiões de vítreo-retina, a indicação cirúrgica depende sobretudo do estado da interface vítreo-retiniana, considerando a existência de evidência de tração macular e o estado da membrana hialoide posterior, avaliada através do OCT.

O desenvolvimento tecnológico da última década, com novos equipamentos, e em especial com a vitrectomia de microincisão, tornou este procedimento mais rápido e seguro, embora o seu impacto nos resultados anatómicos, e em particular funcionais, ainda esteja por demonstrar (Yang et al., 2009).

Existem evidências de melhoria da acuidade visual e de resolução do EMD associado a tração causada por hialoide posterior espessada, tração vítreo-macular ou MER, após a VPPP (Gupta and Arevalo, 2013). Um estudo de revisão associou esta cirurgia à resolução do EM em 83% dos casos e à melhoria da acuidade visual em 56% dos casos (Christoforidis and D'Amico, 2004). O grupo DRCR.net efetuou um dos mais importantes estudos prospetivos em olhos com EMD associado a tração (Haller et al., 2010). Aos 6 meses, a maioria dos doentes apresentava redução da espessura retiniana, com um aumento da acuidade visual de pelo menos 10 letras em 38% dos olhos e uma diminuição da acuidade visual de 10 letras em 22%.

A remoção da MER e uma pior acuidade visual pré-operatória estiveram associadas a melhores resultados funcionais. Já níveis mais elevados de HbA1c e início do tratamento da DM, apenas no momento do diagnóstico da RD, estiveram associados a piores resultados funcionais (Flaxel et al., 2010).

Pelo contrário, em doentes com EMD refratário não associado a tração vítrea, poucos estudos sugeriram uma resposta sustentada à VPPP. Um estudo retrospectivo descreveu um aumento da acuidade visual em 53% dos olhos e uma manutenção da mesma em 16% (Kumagai et al., 2009). No entanto, a maioria dos doentes foram submetidos também a cirurgia de catarata, o que não permite isolar o efeito da VPPP. Yamamoto *et al.* reportaram resultados semelhantes (Yamamoto et al., 2004). Os autores sugeriram que a recuperação da acuidade visual pode estar comprometida pelas potenciais complicações da VPPP.

A VPPP está associada a várias potenciais complicações, nomeadamente catarata, descolamento da retina, MER, glaucoma, hemovítreo e endoftalmite. A sua incidência é, no entanto, relativamente baixa, à exceção da catarata (Shamsi et al., 2013). O estudo do DRCR.net descreveu uma taxa de complicações operatórias semelhante à das restantes indicações da VPPP (Haller et al., 2010).

Adicionalmente à VPPP, tem sido descrito um efeito positivo da remoção da MLI. Doentes com EMD têm uma MLI mais espessa do que doentes sem EMD (Gandorfer et al., 2000). Esta MLI espessada pode atuar como uma barreira de difusão, diminuindo o movimento de fluido transretiniano, já que contribui para a acumulação de proteínas no espaço intersticial e conseqüente aumento da pressão oncótica, o que se traduz em permanente extravasamento vascular (Saravia, 2011). O papel da MLI na fisiopatologia do EMD pode ser particularmente relevante em doentes sem tração vítrea (Saravia, 2011). A sua remoção pode recuperar as alterações no movimento do fluido retiniano (Matsunaga et al., 2005). A MLI espessada pode reduzir a difusão de oxigénio da cavidade vítrea para a retina após a VPPP (Stefánsson, 2001), e a delaminação da MLI pode ativar mecanismos de reparação das células de Müller e aumentar a velocidade de *clearance* de citocinas da retina (Golan and Loewenstein, 2014). As MLI dos doentes com EMD apresentam PFGAs que foram implicados na fisiopatologia das alterações vasculares da RD, podendo aumentar a produção de VEGF, induzindo assim alterações da permeabilidade vascular (Hoerauf et al., 2011). Finalmente a remoção da MLI pode permitir uma remoção mais completa de todo o vítreo (Sonoda et al., 2004).

Contudo, os resultados da VPPP associada à pelagem da MLI são controversos (Yang et al., 2009). Um estudo não comparativo sugere benefícios (Gandorfer et al., 2000), mas um outro estudo prospetivo não randomizado (Patel et al., 2006), que comparou VPPP isolada *versus* VPPP com remoção da MLI, verificou que ao fim de 12 meses não havia diferenças

significativas entre os dois grupos. Resultados semelhantes foram descritos por outros autores (Bahadir et al., 2005) que, no entanto, sugerem uma maior velocidade de absorção do edema com os procedimentos combinados. No estudo do DRCR.net, a pelagem da MLI não foi um dos fatores preditores de melhor acuidade visual, embora também tenha estado associada a melhor resultado anatómico (Flaxel et al., 2010). Em suma, os resultados globais apontam para que a pelagem da MLI possa melhorar do ponto de vista anatómico o EMD, embora não estando necessariamente associada a uma melhoria da acuidade visual (Hartley et al., 2008).

Resumindo, perante todas as evidências descritas, atualmente o EMD associado a tração vítreo-macular é uma indicação para a VPPP, de forma a remover o componente tracional envolvido na sua patogenia. Em doentes sem tração macular, a indicação para a VPPP é controversa, já que os resultados funcionais são muitas vezes decepcionantes (Gupta and Arevalo, 2013).

3.4. Tratamento da RDP

Na década de 80, o estudo DRS mostrou que, em doentes com RDP de alto risco, o risco de perda grave de visão (definida por uma acuidade visual inferior a 5/200 em duas visitas consecutivas, intervaladas de 4 meses) era reduzido para metade aos dois e aos cinco anos após a aplicação de panfotocoagulação laser (Quadro 2.4, Capítulo 2) (The Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1987). Nestes doentes, a panfotocoagulação deve ser realizada com a maior brevidade possível (The Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1987, 1979).

Este tipo de tratamento com laser é normalmente acompanhado por alguma regressão da neovascularização, no entanto, são por vezes necessárias várias sessões de tratamento e, em casos de contínua progressão da neovascularização, a vitrectomia é o último recurso.

No estudo ETDRS, metade dos doentes com RDNP grave progrediu para RDP ao fim de um ano. Nos casos de RDNP muito grave, essa progressão atingiu mesmo os 75% e em 45% dos casos sob a forma de RDP de alto risco (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991b). Neste estudo, também se comparou o efeito da panfotocoagulação imediata nos estádios de RDNP e RDP sem critérios de alto risco *versus* a panfotocoagulação diferida, apenas realizada quando se atingia os critérios de RDP de alto risco (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991b). Os resultados mostraram que não havia benefício em tratar precocemente as formas de RDNP ligeira ou moderada. Para as formas de RDNP grave e RDP sem critérios de alto risco, os dados são mais controversos, mas parecem apontar para o facto de que a panfotocoagulação laser precoce possa ser mais benéfica, em

especial nos diabéticos tipo 2. O risco de perda grave de visão ou necessidade de vitrectomia foi reduzido para metade quando esta abordagem foi realizada (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991b; Ferris, 1996). A terapêutica mais retardada poderá no entanto ser a melhor opção, se o tratamento laser apresentar um risco acrescido de perda de visão, como é o caso da presença de EMD, em que existe uma grande probabilidade de agravamento deste último, após a panfotocoagulação (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991b, 1987a, 1987b).

No caso da DM tipo 1, os dados não são tão conclusivos, e a opção por esta terapêutica mais precoce pode ser substituída por uma vigilância apertada e realização imediata de panfotocoagulação, logo que sejam atingidos os critérios de RDP de alto risco. Nos casos em que não seja previsível um perfeito cumprimento do plano de consultas por parte do doente, ou quando exista algum fator de risco acrescido, como a gravidez, é preferível a realização precoce da panfotocoagulação laser (Ferris, 1996).

As formas mais avançadas da RDP correspondem a estádios mais graves da doença, onde muitas vezes é necessário recorrer ao tratamento cirúrgico – vitrectomia.

As principais indicações para a vitrectomia na RDP são: as opacificações dos meios transparentes do segmento posterior, como hemorragias vítreas persistentes e/ou recorrentes; as hemorragias pré-retinianas; as opacificações pré-maculares, especialmente se associadas a tração macular; os descolamentos da retina, nomeadamente quando atingem ou ameaçam a mácula; e ainda os casos de contínua proliferação neovascular apesar do tratamento laser e farmacológico (Figueira and Martinho, 2012).

O *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study* (DRVS), embora realizado na década de 80 e com as condições técnicas existentes na altura, continua a ser o estudo mais importante nesta área, atendendo ao seu elevado nível de evidência. Foram comparados dois tipos de doentes: os doentes com hemovítreo denso e até 5 meses de hemovítreo (1º grupo) e os doentes com proliferações fibrovasculares graves (2º grupo). Foram testados dois tipos de tratamento: a vitrectomia precoce e o tratamento convencional que diferia a vitrectomia por 6 a 12 meses. Os resultados mostraram que, de uma forma global, a vitrectomia precoce permitiu uma maior probabilidade de recuperação ou manutenção da acuidade visual. No entanto, estes resultados foram mais significativos no primeiro grupo de doentes, quando a DM era de tipo 1 (The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group, 1990, 1985), e no segundo grupo, quando a proliferação fibrovascular era mais grave (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1987b).

Hoje, com o avanço tecnológico que se verificou, pensamos que a cirurgia se tornou mais segura e que a vitrectomia precoce tem ainda mais razão de ser. Contudo, o *timing* da cirurgia tem de continuar a basear-se em fatores inerentes ao doente, cabendo ao cirurgião e

ao doente devidamente informado a decisão final. Alguns fatores que podem levar a uma cirurgia mais urgente são, por exemplo, a necessidade de recuperação rápida da visão, a não existência de fotocoagulação prévia, os casos de DM tipo 1, olhos únicos ou atingimento bilateral da doença e a rubeose da íris ou o glaucoma neovascular (Figueira and Martinho, 2012).

A utilização de anti-VEGF como coadjuvante cirúrgico, em especial no pré-operatório, reduz o risco de hemorragias intraoperatórias, o que facilita muito as técnicas cirúrgicas. Há que ter cuidado contudo com a possibilidade de estes fármacos poderem ocasionar contração das proliferações fibrovasculares, e conseqüente tração e descolamento da retina. Apesar de a sua utilização ser frequente, importa alertar que há apenas estudos com séries limitadas de doentes e uma meta-análise, que comprovem a sua eficácia na diminuição das hemorragias intraoperatórias ou no pós-operatório imediato (Schoenberger et al., 2011).

Em resumo, a cirurgia vítreo-retiniana é importante na resolução de alguns casos específicos da RDP, em especial nos dias de hoje, em que os avanços mais recentes nos exames complementares de diagnóstico, na tecnologia e no arsenal cirúrgicos, e a nível farmacológico, permitem realizar intervenções mais precoces, rápidas e seguras. A seleção criteriosa dos doentes com indicação cirúrgica é de capital importância de forma a otimizar os resultados anatómicos e, em especial, funcionais no pós-operatório.

CAPÍTULO IV

CONTRIBUTO PESSOAL PARA O TRATAMENTO DAS FORMAS DA RETINOPATIA DIABÉTICA ASSOCIADAS À PERDA DE VISÃO

Após uma revisão da DM e RD, dando particular ênfase às complicações desta última, será feita neste capítulo uma descrição da contribuição pessoal na investigação para o tratamento do EMD e da RDP.

Nunca é de mais referir que as atividades descritas só foram possíveis graças à oportunidade e felicidade de trabalhar em centros de excelência como o Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia (CRIO) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), a Associação para a Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem (AIBILI), o Instituto de Imagem Biomédica e Ciências da Vida (IBILI). Estes centros proporcionam uma atividade clínica e de investigação, em particular na área da RD, que me permitiu compilar uma experiência que venho partilhar nesta tese.

TRATAMENTOS SISTÉMICOS PARA A RD

4.1. Tratamentos sistémicos para a RD

Como já mencionado, para evitar o aparecimento e a progressão da RD é importante o controlo metabólico da glicémia, bem como dos fatores de risco atualmente conhecidos, como a hipertensão arterial e a dislipidémia.

Até à presente data foram muito poucos os fármacos sistémicos especificamente desenvolvidos para o controlo da RD e em especial para as formas mais avançadas com EMD ou RDP. Entre eles destacam-se três tipos de fármacos já testados em ensaios clínicos de fase II e III: os inibidores da aldose redutase (Sorbinil Retinopathy Trial Research Group, 1990), os inibidores da hormona de crescimento/fator de crescimento semelhante à insulina (Grant et al., 2000; Kirkegaard et al., 1990; Sönksen et al., 1993) e finalmente os inibidores da PKC (Aiello et al., 2011, 2006b; Campochiaro and The C99-PKC412-003 Study Group, 2004; McGill et al., 2006; PKC-DRS Study Group, 2005; Sheetz et al., 2013).

4.1.1. Contributo pessoal em estudos com inibidores da PKC

A PKC é uma enzima fundamental para todas as células do organismo, que se encontra aumentada nos diabéticos. A sua ativação excessiva parece desempenhar um papel-chave na fisiopatologia da RD (Capítulo 2, secção 2.2).

Como subinvestigador, tive a possibilidade de participar em três ensaios clínicos com inibidores da PKC para o tratamento do EMD.

No primeiro, com o nome de código C99-PKC412-003, foi testado o fármaco PKC412, desenvolvido pela Novartis Ophthalmics. Participaram neste ensaio clínico de fase I/II 141 doentes com EMD, divididos em igual proporção em 4 braços: 3 com diferentes doses do fármaco em estudo (50, 100 e 150 mg/dia) e um com placebo. A toma do fármaco ocorreu por via oral (3 comprimidos, 2 id) durante 3 meses e os doentes foram seguidos por mais 12 meses por questões de segurança (Campochiaro and The C99-PKC412-003 Study Group, 2004).

Aos 3 meses, os dois grupos com as doses mais altas do fármaco apresentaram uma significativa redução da espessura retiniana ($P \leq 0.039$) e do volume retiniano ($P \leq 0.004$) no OCT, sendo ambas as reduções mais acentuadas no grupo de 150mg. No que diz respeito à acuidade visual, e no mesmo período de seguimento, verificou-se uma variação média em relação à visita inicial de -0.21, +1.13, +4.36 e +0.15 letras da escala ETDRS respetivamente para o grupo placebo, 50 mg, 100 mg e 150 mg. Apenas no grupo 100 mg esta diferença foi

estatisticamente significativa ($P = 0.007$) (Campochiaro and The C99-PKC412-003 Study Group, 2004).

No que diz respeito aos efeitos adversos, eles foram essencialmente do foro gastrointestinal como náuseas, vômitos, diarreia e toxicidade hepática (traduzida pelo aumento da transaminases séricas). Todos eles foram considerados como estando relacionados com o fármaco em estudo e aparentemente são dose-dependentes (Campochiaro and The C99-PKC412-003 Study Group, 2004).

Atendendo aos efeitos secundários, a companhia farmacêutica não continuou com o desenvolvimento do fármaco, mas deixou em aberto a possibilidade de no futuro retomar a investigação, caso seja possível a sua administração por outra via que permita evitar os efeitos sistémicos.

Nos outros dois ensaios clínicos com inibidores da PKC em que participei como subinvestigador, foi testada a ruboxistaurina, um inibidor seletivo da PKC- β , produto de investigação da Eli Lilly Company.

Os estudos de fase III MBDL (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00090519) e MBCU (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00133952) testaram o efeito da ruboxistaurina na perda de visão associada ao EMD. O primeiro estudo teve uma duração de 3 anos, com início em 2004 e término em 2011, enquanto o segundo decorreu entre 2005 e 2011, com uma duração que variou entre 18 e 48 meses. Nestes dois ensaios foram incluídos 61 doentes na AIBILI, num total de 1028 participantes. Desses, 520 receberam 32 mg/dia de ruboxistaurina e os restantes placebo.

Os critérios de inclusão eram semelhantes nos dois ensaios, mas no estudo MBCU o nível de RD era ligeiramente mais avançado (entre 35B e 53E na escala ETDRS) comparativamente ao MBDL (entre 20 e 47D). Todos os doentes tinham de apresentar EMD, mas apenas no MBCU cumpriam os critérios de EMCS, embora sem envolvimento dos 100 μ m centrais da mácula.

O objetivo principal inicial era avaliar a progressão do EMD, com base em retinografias estereoscópicas (MBDL) e OCT (MBCU). No entanto, já no decurso dos estudos, a autoridade competente – FDA – fez um pedido expresso para que também fosse considerada a variação da acuidade visual como objetivo primário.

A perda moderada e sustentada da visão foi então usada como *outcome* primário e foi definida como perda de 15 ou mais letras (na escala ETDRS), desde a visita inicial e que se manteve nos últimos 6 meses da participação do doente no estudo. Esta perda de visão foi de

4.4% no grupo placebo contra 2.3% no grupo tratado com ruboxistaurina. A redução para metade do risco de perda de visão vem ao encontro dos anteriores estudos com este fármaco (PKC-DRS Study Group, 2005), no entanto, no MBDL/MBCU, não se atingiu a significância estatística ($P = 0.069$).

No que diz respeito à evolução do EMD, a avaliação das medidas da espessura macular central pelo OCT não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no estudo MBCU.

No que diz respeito à segurança, estes dois estudos vieram confirmar os dados já existentes para esta molécula, pelo que o fármaco foi considerado seguro e bem tolerado, com um perfil de eventos adversos semelhante ao placebo. Os efeitos secundários mais frequentes foram as queixas dispépticas e o aumento dos níveis séricos das transaminases (McGill et al., 2006; Sheetz et al., 2013).

O efeito que este fármaco já mostrou em vários ensaios clínicos na redução para cerca de metade do risco de perda moderada e sustentada da visão não é acompanhado pela melhoria estrutural que era expectável, nomeadamente com redução do EMD. Estes dados fazem especular um potencial efeito neuroprotetor da ruboxistaurina, deixando em aberto futuras indicações para este fármaco.

4.1.2. Publicações sobre o tema

- Campochiaro, P.A., The C99-PKC412-003 Study Group, 2004. Reduction of diabetic macular edema by oral administration of the kinase inhibitor PKC412. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 45, 922–31.

TRATAMENTO DO EMD COM LASER

4.2. Tratamento do EMD com laser

4.2.1. Mecanismos de ação e tipos de laser

O estudo ETDRS demonstrou que a fotocoagulação laser consegue preservar a visão em olhos com EMD e reduzir para metade o risco de perda de visão, no entanto, este tipo de terapêutica não está habitualmente associado a uma melhoria da acuidade visual (Capítulo 3, secção 3.3) (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1985).

Os mecanismos biológicos subjacentes ao efeito da fotocoagulação laser no tratamento do EMD continuam pouco esclarecidos, todavia algumas hipóteses têm sido propostas (Bandello et al., 1999; Fong et al., 2007b):

- A redução da alteração da BHR interna através da selagem dos focos de derrame na vascularização retiniana, correspondendo esta técnica ao tratamento com laser focal utilizado no EMD focal;
- O aumento do fluxo de saída de líquidos da retina induzido pela energia do laser aplicado no EPR – efeito sobre a BHR externa;
- A destruição das áreas de retina isquémica, reduzindo desta forma a produção de mediadores responsáveis pela angiogénese e alteração da permeabilidade vascular;
- A destruição localizada do tecido retiniano, causando focos de atrofia que posteriormente desenvolvem gliose e adelgaçamento da retina. Segundo esta teoria, haveria uma redução da elasticidade do tecido retiniano que contraria o aumento de espessura por acumulação de líquidos;
- A redução do tecido retiniano e a melhoria da oxigenação após o laser levaria, por mecanismos de autorregulação, a uma redução do fluxo sanguíneo retiniano, que favorece a diminuição do EMD.

O objetivo da fotocoagulação laser macular é atingir o EPR, poupando a retina mais interna. A técnica inicial, descrita no estudo ETDRS, pressupunha a produção de uma queimadura visível branco-acinzentada na área macular, de acordo com o tipo de tratamento efetuado (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1985):

- Fotocoagulação focal: o laser deveria ser aplicado diretamente sobre os microaneurismas e pontos focais com derrame angiográfico; deveria ser usado um *spot* de 50 a 100 μm , com um tempo de exposição de 0.05 a 0.1 segundos e a potência ajustada de forma a esbranquiçar ou obscurecer os microaneurismas ou pontos de derrame focal;
- Fotocoagulação em grelha: esta técnica deveria realizar-se nas zonas de derrame difuso e/ou de não perfusão na angiografia, poupando, no entanto, os 500 μm

centrais à fóvea e estendendo-se no máximo até 2 diâmetros papilares. Recomenda-se a utilização de *spots* de fraca intensidade, com 50 a 200 µm de diâmetro, que deveriam produzir um esbranquiçamento da retina da área a tratar, mas deixando espaços livres de igual dimensão entre eles.

A fotocoagulação com laser na área macular não é isenta de riscos, tendo sido já descritos vários efeitos secundários associados a este tratamento, tais como a queimadura foveal, os defeitos campimétricos centrais, a alteração da sensibilidade de contraste e da visão cromática e noturna, a fibrose retiniana, a neovascularização coroideia e o aumento da cicatriz ao longo do tempo (Aiello, 2003; Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1995; Lee and Olk, 1991). A falta de eficácia é também muitas vezes apontada como uma importante limitação (Lee and Olk, 1991; Lövestam-Adrian et al., 2000; Russell et al., 1985).

Os efeitos indesejáveis da fotocoagulação laser acima descritos levaram a uma progressiva modificação do protocolo inicial do estudo ETDRS. As alterações introduzidas foram no sentido de aplicar o laser de forma a atingir o EPR, mas destruindo o menos possível os fotorreceptores e as células do EPR, obtendo desta forma uma cicatriz mais ténue e limitada à retina externa, comparativamente ao protocolo inicialmente proposto.

As progressivas modificações culminaram no que atualmente se designa de protocolo ETDRS modificado, publicado pelo DRCR.net após um inquérito aos oftalmologistas dos EUA. Nesta técnica modificada, os microaneurismas continuam a ser tratados diretamente, não necessitando, no entanto, da alteração da sua cor. Os *spots* também são mais pequenos (50 µm) e as queimaduras laser devem ser menos intensas, de tonalidade acinzentada (Fong et al., 2007b).

A fotocoagulação laser da retina pode ser efetuada utilizando radiação com diferentes comprimentos de onda, pelo que são vários os tipos de laser atualmente disponíveis. No espetro visível temos o argón (514 nm), o krypton (568 nm), o *dye* (570-630 nm), e mais recentemente o YAG de dupla frequência (532 nm) (Bessette and Nguyen, 1989). No espetro infravermelho temos disponível o díodo, que emite uma radiação de 810 nm, mais confortável para o doente por ser invisível. Este último tipo de laser atinge especialmente o EPR e a coroide, poupando a neuro-retina. Aproximadamente 9% da energia do laser díodo é absorvida pelo EPR, penetrando a restante na coroide. Se compararmos com o argón, esse valor é de aproximadamente 50% (Neubauer and Ulbig, 2007).

O tratamento laser por via transpupilar sofreu algumas modificações nas últimas décadas. Os equipamentos tornaram-se mais fiáveis e fáceis de utilizar, com várias opções de comprimento de onda e com capacidade de reduzir o tempo de exposição até aos 10 ms. Os lasers *multispots* possibilitam, com um único disparo, a aplicação de vários *spots* de laser

numa determinada área da retina, utilizando um padrão predefinido pelo operador. A evolução técnica permitiu ainda que estes tratamentos possam ser realizados nos blocos operatórios, usando o laser acoplado ao oftalmoscópio indireto ou com recurso a sondas de endolaser.

Mais recentemente, embora limitado a alguns centros e atualmente quase em exclusivo para investigação, existe um equipamento capaz de proceder à captação em tempo real de imagens do fundo ocular, incluindo a angiografia fluoresceínica, assim como efetuar o laser de forma automática, após a prévia programação do tratamento pelo médico – NAVILAS. Este sistema permite a realização do laser macular, focal ou em grelha, e da panfotocoagulação até à periferia, bem como o seu registo para documentação futura (Teltow, Germany) (Jung et al., 2013).

Novas lentes vieram substituir, em muitas situações, a clássica lente de três espelhos de Goldman, por darem maior campo e melhor nitidez da retina a tratar. As mais utilizadas atualmente são as Mainster® 165 PRP, Mainster® Focal Grid, 1X Mainster®, Area Centralis®, Quadraspheric® & Super Quadraspheric® ou outras similares.

Não existem evidências claras de que o tipo de laser e os diferentes equipamentos e lentes de contacto utilizados possam influenciar o resultado visual final (Alasil and Waheed, 2014; Bressler et al., 2013a; Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1985; Fong et al., 2007b; Jung et al., 2013).

Laser díodo de 810 nm

Uma outra particularidade deste laser é que a marca resultante da sua aplicação é discretamente acinzentada ao nível do EPR, o que a torna difícil de visualizar se comparada com as marcas obtidas com outros comprimentos de onda. Se o médico não estiver elucidado sobre este pormenor importante, terá tendência para aumentar a potência de forma a obter uma marca mais esbranquiçada e semelhante aos outros tipos de laser. Nessa altura, estará a utilizar energia excessiva, que se traduz num maior dano da retina e em possíveis queixas dolorosas (Birngruber and Gabel, 1983; Friberg and Venkatesh, 1995; Gabel et al., 1979).

Existem vários trabalhos a demonstrar a eficácia do laser díodo no tratamento do EMD, seguindo o protocolo descrito como ETDRS modificado. Embora terminassem com uma ligeira marca visível na retina, pareciam ter menor poder destrutivo nas camadas mais internas da retina, mantendo a mesma eficácia em termos de resultados visuais (Akduman and Olk, 1999, 1997; Ulbig et al., 1994, 1995).

Laser micropulsado

O laser micropulsado é possível apenas em equipamentos com capacidade de disparar o laser numa sequência muito rápida. Assim, um convencional disparo de laser – envelope – poderá com esta tecnologia ser subdividido em múltiplos disparos, fazendo com que um muito curto período com o laser ligado (*ON*) alterne sucessivamente com um período de laser desligado (*OFF*). Por exemplo, num envelope de 0.2 segundos, o laser poderá ter um período de 100 microssegundos *ON*, alternado com 1900 microssegundos *OFF*, num total de 100 ciclos que ocupam todo o tempo do envelope (0.2 segundos). Neste exemplo em particular, o tempo total *ON* seria de apenas 5% comparativamente a um disparo contínuo convencional de 0.2 segundos (Figura 4.1).

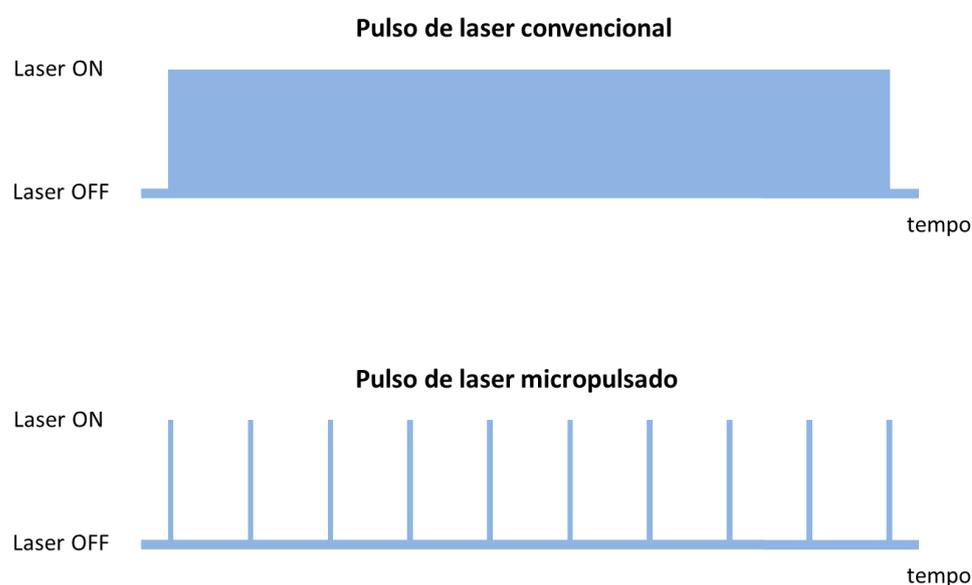


Figura 4.1 – Esquema de funcionamento do laser micropulsado, comparativamente ao laser convencional.

Estes equipamentos têm a possibilidade de ajustar o tempo *ON* e *OFF*, alterando aquilo que se designa de ciclo de trabalho (*duty cycle*) segundo a conveniência do operador. A alternância de períodos *ON/OFF* parece ser importante, não só para reduzir a energia aplicada, mas também para permitir um arrefecimento e repouso dos tecidos durante os períodos *OFF*.

Teoricamente, esta tecnologia pode ser adaptada a qualquer comprimento de onda, existindo equipamentos com laser verde (532 nm), amarelo (577 nm) e diodo (810 nm), no entanto foi com este último que esta terapêutica conheceu um maior desenvolvimento.

Como vimos, o laser díodo tem vantagens em estimular mais seletivamente o EPR, permitindo tratamentos laser com menos danos colaterais na retina neuro-sensorial e coroide e com menos queixas dolorosas (Luttrull and Dorin, 2012).

Friberg foi o pioneiro na utilização do laser micropulsado no tratamento do EMD, tendo sido seguido por vários investigadores que, embora aplicando a tecnologia de micropulso associada ao laser 810 nm, continuavam a realizar o tratamento de forma a obter uma marca na retina (Friberg and Karatza, 1997; Moorman and Hamilton, 1999; Stanga et al., 1999). Com o passar dos anos, a técnica foi-se alterando, com redução progressiva da intensidade do laser aplicado, o que resultou em marcas cada vez mais difíceis de observar na retina após o tratamento, passando a ser inclusivamente designado de “laser invisível” (Friberg, 1999; Mainster, 1999).

Assim, surge o conceito de laser micropulsado subliminar, que corresponde ao tratamento laser em que a energia aplicada com recurso à tecnologia de micropulso é inferior ao limite a partir do qual são visíveis marcas na retina (J Figueira et al., 2009). Só com o recurso a técnicas de imagem, como a angiografia fluoresceínica e/ou com verde indocianina, é possível identificar os locais onde foram aplicados os *spots* de laser e, por vezes, nem mesmo desta forma (Luttrull and Dorin, 2012).

Com a tecnologia de laser micropulsado subliminar de 810 nm, é possível obter um efeito terapêutico com estimulação seletiva do EPR. Vários ensaios clínicos têm demonstrado a eficácia desta terapêutica em diversas patologias retinianas. No caso do EMD em particular, os resultados visuais são equivalentes aos obtidos pelo laser convencional, mas com menor dano na neuro-retina, o que se traduz numa melhor sensibilidade retiniana medida por exames campimétricos, de microperimetria e sensibilidade de contraste (Luttrull and Dorin, 2012). A preservação e a eventual recuperação da camada de fotorreceptores após esta terapêutica foram também demonstradas em estudos com OCT de alta resolução (Deák et al., 2012; Soiberman et al., 2014).

A tecnologia de micropulso está também disponível com laser *dye* (no espectro amarelo, com comprimento de onda de 577 nm), mas ainda são poucos os ensaios clínicos com esta recente tecnologia (Vujosevic et al., 2013).

Ainda no ano de 2002, tive o privilégio de introduzir a tecnologia de laser díodo micropulsado na prática clínica do CRIO-CHUC. Em colaboração com a equipa do Doutor Victor Chong do King’s College Hospital, participei num ensaio clínico onde esta terapêutica foi comparada com o laser convencional (J Figueira et al., 2009). Neste contexto, foi também proposto um projeto de investigação à Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT), que foi aprovado e financiado, cujo objetivo era comparar os dois lasers (díodo e árgon) e investigar

os efeitos deste novo tipo de laser, procurando aprofundar o conhecimento sobre mecanismos de resolução do EMD.

4.2.2. Contributo pessoal em estudos com laser subliminar micropulsado de 810 nm no EMD em colaboração com o King's College Hospital em Londres

Em colaboração com a *Laser and Retina Research Unit* do *King's College Hospital*, participámos num ensaio clínico prospetivo e randomizado, que comparou o laser micropulsado subliminar de 810 nm com o laser árgon convencional no tratamento do EMD. Este trabalho deu origem a uma publicação que, pelo número de olhos envolvidos e pelo facto de ser o primeiro estudo multicêntrico e controlado, se tornou referência nesta área (J Figueira et al., 2009).

Neste ensaio foram incluídos 84 olhos de 53 doentes que satisfizeram critérios de inclusão/exclusão. Todos estes olhos apresentavam EMCS e indicação para fotocoagulação laser. Seguindo o protocolo, os mesmos foram randomizados de forma a receberem tratamento com laser árgon ou diódo. Nos casos em que os dois olhos do mesmo doente foram incluídos, um dos olhos recebeu o árgon e o olho adelfo diódo, respeitando sempre uma tabela de randomização prévia.

Neste estudo com a duração de um ano, os doentes tiveram uma visita inicial, seguida do tratamento laser, e foram reavaliados 4 e 12 meses após o tratamento. O retratamento com o mesmo tipo de laser era permitido aos 4 meses, se houvesse persistência de EMCS.

Os resultados foram muito semelhantes entre os dois grupos, no que diz respeito às variáveis funcionais (acuidade visual e sensibilidade de contraste) e ao EMD avaliado pelo OCT Stratus, o que está de acordo com outras séries já publicadas que revelaram uma eficácia semelhante entre o laser diódo subliminar e o árgon laser convencional no tratamento do EMD (Luttrull and Dorin, 2012). Não se verificou uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, quer no que diz respeito à acuidade visual, sensibilidade de contraste e espessura retiniana, em nenhuma das 3 visitas realizadas, quer na evolução destas variáveis em relação à visita inicial.

Uma avaliação importante realizada neste estudo foi a análise feita por um observador, com ocultação para o tipo de laser efetuado, que tentou identificar nas retinografias do mês 12 marcas compatíveis com cicatrizes retinianas relacionadas com a fotocoagulação laser na área macular. Estas foram identificadas em cerca de 60% dos olhos tratados com laser árgon convencional e apenas em 14% dos olhos submetidos ao laser subliminar. Esta diferença revelou-se estatisticamente significativa ($P = 0.001$), confirmando que este tratamento pode

ser realizado sem deixar marcas visíveis no futuro, pelo menos à fundoscopia, sugerindo menor dano estrutural da retina.

O nosso protocolo previa a realização de uma queimadura de teste, fora das arcadas vasculares, com o objetivo de determinar o limiar de potência laser que provoca o aparecimento de uma marca na retina. Este procedimento foi também realizado por outros investigadores (Bhagat and Zarbin, 2004; Chappelow et al., 2012; Friberg and Karatza, 1997; Luttrull JK, 2010; Moorman and Hamilton, 1999; Nagpal et al., 2010; Nakamura et al., 2010; Stanga et al., 1999; Takatsuna et al., 2011). No nosso estudo, esse parâmetro foi inicialmente obtido com o laser em modo contínuo, passando de imediato o equipamento para o modo micropulsado com um ciclo de trabalho de 15%, e simultaneamente aumentando a potência para o dobro. Com estes parâmetros realizámos o tratamento macular, em forma de grelha, cobrindo toda a área de derrame, sem nunca ter sido visível a alteração da cor da retina ou do EPR durante o procedimento. Embora controversa, esta técnica permite programar com exatidão o tratamento para 30% do limiar da queimadura laser visível para cada doente (15% ciclo de trabalho x dobro da potência = 30%).

Na grande maioria dos trabalhos publicados, não foi realizada esta queimadura de teste, regulando os parâmetros do laser para valores pré-estabelecidos, mas muito heterogêneos entre as diferentes séries (Luttrull and Dorin, 2012). A pigmentação ocular, doenças associadas a atrofia ou hipopigmentação do EPR, bem como a gravidade do EMD e a altura da espessura retiniana, influenciam de forma importante o limiar da queimadura laser visível. Por todos esses motivos, continuamos a achar que o nosso procedimento inicial é fundamental para personalizar o tratamento e garantir o nível subliminar, mas efetivo do mesmo.

Embora exista evidência de eficácia da terapêutica, utilizando apenas 15 a 20% da potência do laser necessária para obter uma marca visível na retina, muitos investigadores estão a utilizar valores muito acima desses limites (Luttrull and Dorin, 2012). No entanto a baixa energia utilizada nos nossos doentes (30% do limiar de queimadura visível) talvez explique a alta taxa de retratamentos que foi necessário realizar. Assim, a energia recomendável estará provavelmente um pouco acima deste nível, muito embora sejam indispensáveis novos estudos que definam a energia mínima mas eficaz para este tratamento.

Atualmente são também recomendadas frequências de trabalho mais baixas, preferencialmente de 5%, porque desta forma aumentamos o tempo de repouso entre cada micropulso, o que permite aos tecidos uma maior proteção contra o efeito térmico do laser. Teoricamente, para a mesma energia, quanto menor for o ciclo de trabalho, mais protegidos estarão os tecidos (Luttrull and Dorin, 2012).

No grupo tratado com o laser dído, aplicámos uma grelha subliminar na área do edema que poupava a ZAF, porque era na altura o padrão mais utilizado neste tipo de laser, e também porque tínhamos conhecimento da comprovada eficácia que esta técnica já havia demonstrado no tratamento laser convencional do EMD difuso (Fong et al., 2007b).

Depois de vários estudos comprovarem a segurança e aparente inocuidade para a retina da utilização desta modalidade subliminar de laser, começaram a ser testados tratamentos com os *spots* de laser confluentes (laser micropulsado de alta densidade), inclusivamente a cobrir a própria área foveal. Esta técnica, aparentemente segura, tem a vantagem de tratar e estimular uma maior área de retina patológica, aumentando provavelmente a possibilidade de resolução do EMD, podendo inclusive ser repetida, caso necessário (Lavinsky et al., 2011; Luttrull and Dorin, 2012; Luttrull and Sinclair, 2014).

A vantagem do laser subliminar em não apresentar uma cicatriz visível tem o inconveniente de tornar este tratamento mais complicado e demorado. Sem as marcas que habitualmente identificam os locais onde já foi efetuado o laser, o oftalmologista tem mais dificuldade em orientar-se, bem como receio em retratar a mesma área. Para contornar essa desvantagem, foi realizado no nosso estudo um plano de tratamento prévio a todas as intervenções com o laser dído, tendo por base a angiografia, o OCT e as retinografias. Neste plano de tratamento estavam identificadas, numa fotografia do fundo ocular, as áreas de EMD e os locais exatos onde se deveriam aplicar os *spots* da grelha invisível. Esta ferramenta tornou-se especialmente útil nos retratamentos, porque nos permitiu evitar a aplicação do laser no mesmo local.

Esta nossa ideia foi recentemente adotada por Othman *et al.* que desenvolveram inclusive uma ferramenta digital com esse objetivo (Othman et al., 2014).

4.2.3. Contributo pessoal em projeto de investigação: caracterização dos mecanismos de resolução do EMD após fotocoagulação com laser

Neste âmbito, integrei a equipa de investigação de um projeto financiado pela FCT (Referência: POCTI/CBO/43061/2001), cujo investigador principal era o Sr. Professor Doutor José Rui Faria de Abreu. Decorreu entre fevereiro de 2003 e dezembro de 2006, nas seguintes instituições: CRIO-CHUC, IBILI – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e AIBILI.

Os objetivos deste estudo foram:

- Comparar o tratamento laser micropulsado subliminar com o laser árgon convencional no tratamento do EMD;

- Desenvolver o mapeamento multimodal da mácula, combinando a informação da espessura retiniana, da BHR e do fluxo sanguíneo, para melhor caracterização do EMD;
- Aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos de resolução do EMD e assim contribuir para a melhoria do seu tratamento.

Neste projeto, foram avaliados os 21 doentes incluídos no nosso centro (AIBILI), participantes no ensaio clínico anteriormente mencionado. Todos os doentes apresentavam EMCS bilateral, ou seja, todos tinham indicação de fotocoagulação laser em ambos os olhos, pelo que receberam tratamento árgon num olho e diódo no outro. Com este procedimento foi possível comparar as 2 técnicas numa mesma amostra (para cada doente), reduzindo desta forma os erros induzidos no estudo e aumentando o poder estatístico das nossas conclusões.

Esta subpopulação voltou a mostrar resultados muito semelhantes entre os olhos com EMCS tratados com laser diódo subliminar e os tratados com o laser árgon convencional. Embora estes resultados não constituam uma novidade e sejam provenientes de uma pequena amostra de 21 doentes, têm a particularidade de, como já referido, representarem doentes que apresentavam EMCS bilateral, permitindo a comparação direta das duas técnicas de tratamento no mesmo doente, evitando fatores sistémicos, como o controlo metabólico da diabetes e a hipertensão arterial, que podem influenciar o resultado terapêutico.

A acuidade visual final (mês 12) foi melhor no grupo tratado com laser diódo, no entanto essa diferença não foi estatisticamente significativa (Figueira, 2010a).

Nas 3 visitas realizadas não se verificou uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, quer no que diz respeito à sensibilidade de contraste, quer no que diz respeito à espessura retiniana. No entanto, a perimetria branco sobre branco nos 10 graus centrais, que foi realizada nas 3 visitas destes 21 doentes do nosso centro, revelou melhores resultados no grupo de olhos tratados com laser diódo subliminar, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($P = 0.035$) (Figueira, 2010a).

Este último achado parece confirmar que o grupo tratado com laser diódo subliminar está associado a menos danos funcionais na zona macular central. Mais tarde, outros autores confirmaram esta observação com recurso à microperimetria (Vujosevic et al., 2010).

Estes dados vão ao encontro da teoria de que o laser diódo subliminar é menos agressivo para a retina, porque a destruição que ocorre com este tratamento atinge preferencialmente as camadas mais externas, poupando a retina neuro-sensorial mais interna e reduzindo assim as cicatrizes e os escotomas centrais após o tratamento.

Neste projeto de investigação, foram também desenvolvidos, com base na tecnologia de imagem e exames funcionais disponíveis na altura, novos mapas multimodais da mácula que permitiram uma melhor caracterização do EMD e uma melhor compreensão dos mecanismos subjacentes ao tratamento laser nesta patologia. Os dados provenientes desta investigação imagiológica permitiram ao nosso grupo várias publicações e apresentações sobre o tema. No entanto, por não se enquadrar no tema desta tese, não serão aqui aprofundados (Bernardes et al., 2005; Figueira et al., 2010a, 2006; Nunes et al., 2005).

Relativamente aos mecanismos envolvidos na resolução do EMD após o tratamento com laser, foi possível, com base nos mapas multimodais da mácula desenvolvidos neste projeto, compreender melhor, neste pequeno grupo, algumas das hipóteses atualmente propostas.

O facto de os resultados em termos de acuidade visual, sensibilidade de contraste e efeito sobre a espessura da retina terem sido equivalentes nos 2 tipos de laser não favorece a hipótese de que a correção da permeabilidade vascular retiniana seja o principal mecanismo de ação, dado que o laser subliminar atua seletivamente sobre as camadas externas, nomeadamente sobre o EPR.

O efeito direto destrutivo sobre as células retinianas, possivelmente nos fotorreceptores, com consequente atrofia, redução do consumo de oxigénio e produção de fatores angiogénicos nas zonas de isquemia, tem sido a hipótese mais aceite sobre o mecanismo de ação do laser convencional. No entanto, esta hipótese é claramente contrariada por este estudo, dado que o laser subliminar produz, num mesmo indivíduo, efeitos terapêuticos semelhantes ao laser convencional, sem efeitos destrutivos nas camadas mais internas da retina.

Por sua vez, o aumento do transporte ativo a nível da BHR externa, após estimulação e renovação do EPR pela ação do laser, parece ser a hipótese mais favorável, uma vez que está presente nos dois tipos de laser. Esta teoria foi posteriormente realçada nos trabalhos de outros grupos (Deák et al., 2012).

Para além da contribuição para o conhecimento da fisiopatologia da resolução do EMD, do ponto de vista prático e clínico, este estudo mostrou que ambos os tratamentos laser são efetivos na resolução do EMD. No entanto, o facto de os doentes tratados com laser subliminar de diódo apresentarem menos alterações funcionais na área macular central, documentadas pela perimetria branco sobre branco, torna este tipo de tratamento mais favorável.

4.2.4. Considerações finais sobre o tratamento laser micropulsado

O laser subliminar micropulsado com díodo provou ser mais seguro e provocar menor dano no tecido retiniano quando comparado com o tratamento convencional. O facto de não produzir cicatriz visível na retina também reduz a possibilidade de produção de escotomas, o que foi demonstrado, no nosso trabalho, na perimetria dos 10 graus centrais. No entanto, os resultados, em termos de evolução da acuidade visual, parecem ser equivalentes aos do laser árgon convencional que, como já sabemos da longa experiência após o estudo ETDRS, apenas consegue preservar a visão. Assim, na era em que os tratamentos intravítreos com anti-VEGF e corticosteroides mostram uma rápida e sustentada recuperação da acuidade visual, os resultados obtidos com o laser são, no mínimo, modestos.

Apesar disso, entendemos que esta forma inovadora e segura de aplicação do laser na área macular poderá ter interesse no futuro. Os tratamentos combinados com as injeções intravítreas serão certamente uma área a investigar. O rápido efeito dos fármacos intravítreos na resolução do EMD e na recuperação visual poderá ser eventualmente prolongado com este tipo de laser, reduzindo o número de injeções necessárias no futuro.

Contudo, algumas questões técnicas continuam a persistir nesta modalidade terapêutica:

- Já foi demonstrado que os ciclos de trabalho de 5% são mais seguros e igualmente eficazes, mas continuam por definir os restantes parâmetros do equipamento, nomeadamente se é indispensável a realização da queimadura de prova para uma perfeita personalização da terapêutica;
- O padrão em que é realizado o laser também deve ser clarificado. A aparente inocuidade deste tratamento parece possibilitar o tratamento confluyente, não necessitando de poupar a fóvea. No entanto, mais estudos serão necessários para clarificar a segurança e eventual benefício desta técnica em relação à grelha convencional, bem como os seus efeitos a longo prazo;
- Por fim, não podemos deixar de referir que este tratamento continua a ser mais difícil e demorado que o laser convencional. Numa altura de grande desenvolvimento tecnológico a nível dos lasers utilizados em oftalmologia, tornam-se indispensáveis e urgentes a automatização e o aperfeiçoamento destes equipamentos de micropulso.

4.2.5. Publicações sobre o tema

- Figueira, J., Khan, J., Nunes, S., Sivaprasad, S., Rosa, A., de Abreu, J.F., Cunha-Vaz, J.G., Chong, N. V, 2009. Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically

significant diabetic macular oedema. Br. J. Ophthalmol. 93, 1341–1344.
doi:10.1136/bjo.2008.146712

TRATAMENTO DO EMD COM ANTI-VEGF

4.3. Tratamento do EMD com anti-VEGF

O VEGF é um importante mediador na fisiopatologia da RD, que está relacionado com a angiogénese e a rotura da BHR, responsável pelo extravasamento de líquido plasmático para a retina, o que dá origem ao edema retiniano (Capítulo 2) (Qaum et al., 2001).

Vários estudos animais conseguiram demonstrar a relação do VEGF no desenvolvimento de várias patologias associadas a neovascularização ocular (Okamoto et al., 1997), bem como o seu controlo com a administração de anticorpos anti-VEGF (Adamis et al., 1996). Mais tarde, vários estudos em humanos vieram também confirmar a importância do VEGF no EMD, mostrando que os níveis intraoculares deste mediador estão aumentados quando existe esta complicação da RD (Adamis et al., 1994; Aiello et al., 1994; Hideharu Funatsu et al., 2002). Com base nestes achados, iniciou-se a investigação do efeito dos anti-VEGF no tratamento e na recuperação visual dos olhos com EMD.

Estão atualmente disponíveis quatro fármacos anti-VEGF para uso ocular: o pegaptanib de sódio (Macugen[®], Pfizer e OSI Pharmaceuticals), o ranibizumab (Lucentis[®], Novartis e Genentech), o aflibercept – *VEGF Trap-Eye* (Eylea[®], Bayer e Regeneron) e o bevacizumab (Avastin[®], Roche e Genentech). Apesar de todos atuarem inibindo a via do VEGF, existem entre eles diferenças que importa salientar.

O pegaptanib de sódio foi o primeiro inibidor anti-VEGF aprovado para uso ocular, mais especificamente para o tratamento da neovascularização coroideia associada à DMI (Krzystolik et al., 2002). Este medicamento faz parte de um novo conjunto de fármacos chamados aptâmeros que são oligonucleótidos sintéticos que adquirem uma forma tridimensional específica e garantem uma elevada especificidade e afinidade a uma grande variedade de fármacos (Gragoudas et al., 2004). Estes compostos são quimicamente sintetizados, utilizando bases nucleotídicas e com recurso à tecnologia da transcrição reversa e à PCR (polymerase chain reaction technology). Esta molécula de 50 kD inibe especificamente a isoforma VEGF-A₁₆₅ (Waheed and Miller, 2004).

Estima-se que a semivida média do fármaco no plasma seja de 10 dias, não parecendo haver acumulação plasmática com a administração de doses repetidas. Além disso, não foram detetados anticorpos séricos contra o pegaptanib (Apte, 2008; Apte et al., 2007). Em olhos de primatas, é detetado no humor vítreo pelo menos 28 dias após uma única injeção intravítrea de 0.5 mg de pegaptanib (Drolet et al., 2000).

Este fármaco foi aprovado, pela FDA em 2004 e pela EMA em 2006, para o tratamento de todas as formas exsudativas de DMI na dose de 0.3 mg, com injeções intervaladas de 6 semanas.

O ranibizumab foi desenvolvido pela Genentech, a partir do bevacizumab, na tentativa de criar uma molécula mais pequena que permitisse uma melhor penetração na retina. Este fármaco corresponde a um fragmento Fab (*antigen-binding fragment*) de um anticorpo monoclonal recombinante humanizado, com cerca de 48 kD e tem uma elevada afinidade para o VEGF-A (Ferrara et al., 2006).

Em termos de mecanismo de ação, o ranibizumab liga-se a uma cadeia de aminoácidos comum a todas as isoformas do VEGF-A, inativando-as, reduzindo a angiogénese retiniana e coroideia, assim como o aumento da permeabilidade capilar. A maior afinidade do ranibizumab para este tipo de recetores confere-lhe uma potência 5 a 20 vezes superior à do bevacizumab. A sua semivida sistémica é de apenas algumas horas, após administração intravítrea, e a sua *clearance* sistémica é rápida. A semivida média de eliminação vítrea é de aproximadamente 7 dias (Stewart, 2014a).

O ranibizumab está aprovado para o tratamento das seguintes patologias oculares: DMI exsudativa, neovascularização associada à alta miopia, edema macular associado às oclusões venosas da retina e EMD.

O bevacizumab é um anticorpo monoclonal completo IgG, com peso molecular de cerca de 149 kD, humanizado, com dois locais de ligação ao antigénio, que inibe a atividade biológica de todas as isoformas de VEGF-A humano. Este fármaco foi desenvolvido para ser usado por via endovenosa no tratamento do carcinoma colorretal metastizado, tendo tido aprovação para esta indicação em 2004 e, mais tarde, para outras patologias oncológicas (Ferrara et al., 2005; Presta et al., 1997; Shah, 2014). A sua semelhança com o ranibizumab, no que diz respeito ao mecanismo de ação, levou a que alguns investigadores testassem o bevacizumab no tratamento de algumas patologias oculares, de onde destacamos os trabalhos pioneiros de Rosenfeld *et al.*, com resultados verdadeiramente surpreendentes para a altura (Ahmadieh et al., 2005; Rosenfeld et al., 2005a, 2005b). A semivida plasmática é de cerca de 3 semanas e no vítreo de 6.7 a 10 dias (Gaudreault et al., 2005; Mordenti et al., 1999).

A facilidade de acesso ao bevacizumab, mesmo antes da comercialização do ranibizumab, aliada ao seu baixo custo, fez com que o seu uso se disseminasse rapidamente por toda a comunidade oftalmológica mundial.

Apesar da larga experiência na prática clínica e de alguns estudos prospetivos, randomizados e controlados já realizados com o bevacizumab, em várias patologias oculares (Chakravarthy et al., 2013; Martin et al., 2012; Nepomuceno et al., 2013; Rajendram et al., 2012), este fármaco não recebeu, até à presente data, qualquer tipo de aprovação pelas

entidades reguladoras do medicamento para utilização oftalmológica, pelo que a sua utilização nesta área continua a ser considerada *off-label*.

O aflibercept corresponde a uma proteína de fusão recombinante com cerca de 115 KD e possui os domínios de ligação da fração Fc da IgG para os recetores VEGF 1 e 2 humanos. Inibe todas as isoformas de VEGF-A, VEGF-B e o fator de crescimento placentário (PlGF) (Nguyen et al., 2013). Tem uma afinidade na ligação aos recetores do VEGF, 140 vezes superior ao ranibizumab e potencialmente ainda maior em relação ao bevacizumab (Stewart et al., 2012). Tem ainda uma atividade biológica intravítrea mais prolongada que o ranibizumab, que pode ser explicada pela maior afinidade de ligação ao VEGF e pela sua semivida presumivelmente mais longa (Stewart and Rosenfeld, 2008).

O quadro que se segue visa resumir as principais características dos 4 fármacos acima referidos: o pegaptanib, o ranibizumab, o bevacizumab e o aflibercept (Quadro 4.1).

Quadro 4.1 – Principais características do pegaptanib, do ranibizumab, do bevacizumab e do aflibercept em olhos humanos

	Pegaptanib	Ranibizumab	Bevacizumab	Aflibercept
Peso molecular	50 kD	48 KD	149 KD	115 KD
Tipo de molécula	Aptâmero	Fragmento Fab de anticorpo monoclonal	Anticorpo monoclonal IgG recombinante	Proteína de fusão recombinante
Semivida Plasmática	10 dias	0.25 dias	21 dias	18 dias
Semivida no vítreo	7 dias*	7.1 dias	6.7–10 dias	9 dias*
Recetores bloqueados	VEGF-A ₁₆₅	VEGF-A	VEGF-A	VEGF-A, VEGF-B, PlGF
Afinidade para recetores VEGF	inferior às outras moléculas	1	0.05 a 0.2	140

Quadro construído com base nas seguintes referências: Apte et al., 2007; Gaudreault et al., 2005; Mordenti et al., 1999; Stewart, 2011, 2014a; Stewart et al., 2012

* Estimada com base em cálculos matemáticos; ND – Não disponível.

Os estudos multicêntricos, randomizados, controlados, de fase II e III com os diferentes fármacos anti-VEGF no tratamento do EMD, levados a cabo pelas companhias farmacêuticas e por entidades independentes, foram consensuais a mostrar a superior eficácia dos anti-VEGF comparativamente ao laser macular (Korobelnik et al., 2014; Ollendorf et al., 2013).

Após décadas em que os oftalmologistas e os doentes apenas podiam esperar uma estabilização da visão com o tratamento laser disponível, passou a ser possível, com estes fármacos, recuperar alguma da visão perdida devido ao EMD.

O primeiro anti-VEGF a ser testado em ensaio clínico no tratamento do EMD foi o pegaptanib – ver abaixo a participação no estudo EOP1005 (Cunningham et al., 2005) e EOP1013 (Sultan et al., 2011). Seguiu-se o ranibizumab com os estudos de fase II, READ 2 (Nguyen et al., 2009) e RESOLVE (Massin et al., 2010), e de fase III, RESTORE (Mitchell et al., 2011), DRCR.net protocolo I (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2010), RISE/RIDE (Nguyen et al., 2012) e RETAIN (Figueira, 2014).

O aflibercept foi o último a estar disponível no mercado e, após o estudo de fase II, DA VINCI (Do et al., 2011), iniciou os únicos estudos de fase III VIVID/VISTA, ainda em curso, no tratamento do EMD, cujos resultados do primeiro ano foram recentemente apresentados (Korobelnik et al., 2014). O desenho é comum aos dois ensaios e compreende 3 braços de tratamento: um grupo tratado com injeções intravítreas de 2 mg de aflibercept a cada quatro semanas; um segundo grupo que também recebeu injeções de 2 mg deste anti-VEGF, mas as 5 primeiras em regime mensal, passando posteriormente a intervalos de 8 semanas; finalmente um último grupo que foi apenas tratado com laser, que serviu de controlo. No final do primeiro ano, altura em que foi aferido o *outcome* primário, a melhoria da acuidade visual, relativamente à visita de início, foi significativamente superior nos grupos tratados com aflibercept, comparativamente com o grupo controlo, nos dois estudos. Esta melhoria da visão foi acompanhada por uma redução da espessura macular, significativamente maior nos grupos que receberam este fármaco (Quadro 4.2). Após o conhecimento destes resultados bastante promissores, os laboratórios responsáveis pela sua comercialização solicitaram às entidades reguladoras a extensão das indicações atuais do fármaco, que já incluíam a DMI exsudativa e o edema macular associado à oclusão da veia central da retina, para também abranger o EMD. Esse pedido foi diferido, nas últimas semanas, pela FDA e pela EMA.

Relativamente ao bevacizumab, apesar de largamente utilizado na prática clínica pela comunidade oftalmológica de todo o mundo, o facto de a sua utilização intravítrea ser considerada *off-label* e o de não haver um laboratório que apoie a realização de um ensaio clínico de eficácia são dois dos motivos para que os estudos com este fármaco no tratamento do EMD ainda sejam limitados e com baixo nível de evidência. O estudo BOLT (Michaelides et al., 2010a, 2010b; Rajendram et al., 2012; Sivaprasad et al., 2013a, 2013b), realizado no *Moorfields Eye Hospital*, prospetivo, randomizado e controlado, com a duração de dois anos, é o único com este nível de qualidade no tratamento do EMD com bevacizumab, pelo que se tornou uma referência nesta matéria.

O quadro 4.2 resume, de uma forma simplificada, o desenho e os principais resultados dos estudos de fase III dos antiangiogénicos no tratamento do EMD. Embora a comparação entre ensaios clínicos deva ser feita sempre com muita prudência, todos estes ensaios tiveram um critério de inclusão comum: olhos com baixa da acuidade visual devido à presença de EMD com envolvimento do centro da mácula.

Um resultado que parece ser transversal a todos os ensaios é a recuperação da acuidade visual, variando entre 5.2 letras ETDRS (EOP 1013) e 12.5 letras (num dos braços do estudo VISTA) no primeiro ano. A percentagem de doentes que tiveram uma recuperação de 15 ou mais letras ETDRS na acuidade visual durante o primeiro ano variou entre 12% (BOLT) e 41.6% num dos braços do estudo VISTA. No entanto, foram necessárias entre 7 a 12 injeções intravítreas para conseguir estes resultados (Quadro 4.2).

Aparentemente, os estudos que obtiveram melhores resultados funcionais também foram aqueles que tiveram um maior número médio de injeções (RISE/RIDE e VIVID/VISTA) (Quadro 4.2).

No primeiro ano, o estudo BOLT foi o estudo com a mais baixa percentagem de doentes a conseguirem uma recuperação de 15 ou mais letras (12%), mas, no segundo ano, sobe ao nível dos restantes estudos (32%) (Quadro 4.2).

Com base nos ensaios clínicos de mais longa duração ou naqueles com extensões ao período inicial, as melhorias funcionais conseguidas no primeiro ano mantêm-se nos anos seguintes e com uma redução significativa do número de injeções com o passar do tempo (Quadros 4.2 e 4.3).

Em todos estes ensaios a melhoria da acuidade visual foi acompanhada por uma redução da espessura macular nos olhos tratados com anti-VEGF (Quadro 4.2).

Doses terapêuticas

Aparentemente, os doentes com EMD têm níveis superiores de VEGF no vítreo, comparativamente à DMI exsudativa (Koss et al., 2011), tendo sido esse pressuposto o racional para testar diferentes doses de anti-VEGF no tratamento desta complicação da RD.

No estudo RESTORE de fase II foram testadas as doses de 0.3 mg e 0.5 mg, mas, caso não houvesse uma resposta adequada ao tratamento, seria permitida a duplicação destas duas doses (aumentando o volume para o dobro); no entanto os resultados não foram conclusivos quanto à dose mais eficaz (Mitchell et al., 2011).

Quadro 4.2 – Resumo dos estudos de fase III com pegaptanib, ranibizumab e aflibercept e do estudo BOLT com bevacizumab no EMD

ESTUDO VARIÁVEL	EOP 1013 Pegaptanib 0.3 mg	RISE/RIDE RBZ 0.3 mg RBZ 0.5 mg	RESTORE RBZ 0.5 mg RBZ 0.5 mg + laser	DRCR.Net RBZ 0.5 mg + laser imediato RBZ 0.5 mg + laser diferido	RETAIN RBZ 0.5 mg (T&E) + laser RBZ 0.5 mg (T&E) RBZ 0.5 mg (PRN)	VIVID/VISTA AFL 2 mg	BOLT BVZ 1.25 mg
Desenho do estudo	0–12 meses: - PEG Q6 - Sham 12–24 meses: - PEG PRN - Sham	0–24 meses: - RBZ 0.3 mg Q4 - RBZ 0.5 mg Q4 - Sham/laser 24–36 meses: - RBZ 0.3 mg PRN - RBZ 0.5 mg PRN	0–12 meses: Loading 3xRBZ - RBZ PRN/TTT - RBZ PRN/TTT + laser	0–12 meses: Loading 4xRBZ (Q4) - RBZ + laser imediato - RBZ + laser diferido - Triamcinolona+laser - Laser 12–36 meses: PRN	0–24 meses: Loading 3xRBZ - RBZ 0.5 mg (T&E) + laser - RBZ 0.5 mg (T&E) - RBZ 0.5 mg (PRN)	0–36 meses: Loading 5xAFL (Q4) - AFL 2 mg Q4 - AFL 2 mg Q8 - Sham/laser	0–24 meses: Loading 3xBVZ 1.25 mg Q6 - BVZ PRN - Laser
Duração do estudo	2 anos	3 anos	1 ano + 2 anos de extensão	3 anos	2 anos	3 anos	2 anos
MAVC média na avaliação basal (equiv. Snellen)	57.0 (~20/80)	54.7-56.9 (RISE) 57.5-56.9 (RIDE) (~20/80)	63.4-64.8 (~20/50)	63 (~20/63)	61.7-64.7 (~20/50-63)	58.8-60.8 (VIVID) 58.9-59.4 (VISTA) (~20/63)	55.7 (~20/80)
Δ média da MAVC aos 12 meses vs avaliação inicial (letras ETDRS)	+5.2	~+11.5 (0.3mg RISE) ¹ ~+11.0 (0.5mg RISE) ¹ ~+9.5 (0.3mg RIDE) ¹ ~+11.5(0.5mgRIDE) ²	+6.8 (RBZ) +6.4 (RBZ + laser)	+9.0 (RBZ + laser imediato) +9.0 (RBZ + laser diferido)	+6.8(RBZ T&E+laser) +6.8 (RBZ T&E) +7.4 (RBZ PRN)	+10.5 (2Q4 VIVID) +10.7 (2Q8* VIVID) +12.5 (2Q4 VISTA) +10.7 (2Q8* VISTA)	+8
Δ média da MAVC aos 24 meses vs avaliação inicial (letras ETDRS)	+6.1	+12.5 (0.3mg RISE) +11.9 (0.5mg RISE) +10.9 (0.3mg RIDE) +12.0 (0.5mg RIDE)	+7.9 (RBZ) ² +6.7 (RBZ + laser) ²	+7 (RBZ + laser imediato) +10 (RBZ + laser diferido)	+8.3 (RBZ T&E+laser) +6.5 (RBZ T&E) +8.1 (RBZ PRN)	+11.5 (2Q4 VISTA) +11.1 (2Q8* VISTA)	+8.6
% de doentes com ganho ≥15 letras (12 meses)	16.5	ND	22.6 (RBZ) 22.9 (RBZ + laser)	30 (RBZ + laser imediato) 28 (RBZ + laser diferido)	19.7(RBZ T&E+laser) 30.4 (RBZ T&E) 26.5 (RBZ PRN)	32.4 (2Q4 VIVID) 33.3 (2Q8* VIVID) 41.6 (2Q4 VISTA) 31.1 (2Q8* VISTA)	11.9
% de doentes com ganho ≥15 letras (24 meses)	23.4	44.8 (0.3mg RISE) 39.2 (0.5mg RISE) 33.6 (0.3mg RIDE) 45.7 (0.5mg RIDE)	28.9 (RBZ) ² 22.9 (RBZ + laser) ²	26 (RBZ + laser imediato) 29 (RBZ + laser diferido)	25.6(RBZ T&E+laser) 28 (RBZ T&E) 30.8 (RBZ PRN)	ND	32
Δ média da espessura macular central OCT (µm)	ND	-250.6 (0.3mg RISE) ¹ -253.1 (0.5mg RISE) ¹ -259.8 (0.3mg RIDE) ¹ -270.7 (0.5mg RIDE) ¹ (24 meses)	-119 (RBZ) -128 (RBZ+laser) (12 meses)	-136 (RBZ + laser imediato) -135 (RBZ + laser diferido) (12 meses)	-130 (RBZ T&E+laser) -110.2 (RBZ T&E) -100.2 (RBZ PRN) (12 meses)	-195 (2Q4 VIVID) -192 (2Q8* VIVID) -186 (2Q4 VISTA) -183 (2Q8* VISTA) (12 meses)	-130 (12 meses)
% doentes melhoria ≥2 níveis na escala de classificação ETDRS	12 meses: 10.2 24 meses: 16.3	12 meses: ND 24 meses: 37.2 (0.3 mg) 35.9 (0.5 mg)	ND	ND	ND	12 meses: 33.8 (2Q4 VIVID) 29.1 (2Q8 VIVID) 33.3 (2Q4 VISTA) 27.7 (2Q8 VISTA)	ND
Média Injeções (12 meses)	8.3	12	7.0 (RBZ) 6.8 (RBZ + laser)	8 (RBZ + laser imediato) 9 (RBZ + laser diferido)	7 (RBZ T&E+laser) 7 (RBZ T&E) 7 (RBZ PRN) (mediana)	12.2 (2Q4 VIVID) 8.7 (2Q8* VIVID) 11.8 (2Q4 VISTA) 8.4 (2Q8* VISTA)	9 (mediana)
Média Injeções (24 meses)	12.7	24	11.3 (RBZ) ² 11.0 (RBZ + laser) ²	11 (RBZ + laser imediato) 13 (RBZ + laser diferido)	12.4 (RBZ T&E+laser) 12.8 (RBZ T&E) 10.7 (RBZ PRN)	ND	13 (mediana)

Quadro construído com base nas seguintes referências: EOP1013 (Sultan et al., 2011); RISE/RIDE (Nguyen et al., 2012); RESTORE (Mitchell et al., 2011; Schmidt-Erfurth et al., 2014); DRCR.net (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2012, 2010); RETAIN (Figueira, 2014); VIVID/VISTA (Korobelnik et al., 2014); BOLT (Michaelides et al., 2010b; Rajendram et al., 2012).

Δ – Variação; * Após 5 injeções mensais iniciais.

¹ Valores extrapolados do gráfico 4 da publicação (Nguyen et al., 2012); ² Resultados da fase de extensão do estudo inicial, sem ocultação, referente a 240 dos 343 doentes inicialmente recrutados para o estudo RESTORE (Lang et al., 2013).

MAVC – Melhor acuidade visual corrigida; ND – Não disponível; PEG - Pegaptanib; RBZ – Ranibizumab; AFL – Aflibercept; BVZ – Bevacizumab.

Q4 – Administração cada 4 semanas; Q6 – Administração cada 6 semanas; Q8 – Administração cada 8 semanas.

TTT – O tratamento é realizado mensalmente e mantido até estabilização da AV. O tratamento é descontinuado e retomado quando a monitorização indica perda de acuidade visual devida a DMI. Devem então ser administradas injeções mensais até a estabilidade da acuidade visual ser novamente atingida.

T&E – Regime *Treat and Extend* composto por duas fases. Na primeira fase (Fase A) todos os doentes receberam RBZ mensal até estabilização da AV. Na segunda fase (Fase B) o intervalo livre de tratamento podia ser incrementalmente estendido por 1 mês (até um máximo de 3 meses) em doentes que apresentassem estabilidade da AV. Os doentes recomeçavam a Fase A caso se verificasse uma redução da AV relacionada com o EMD.

PRN – Regime *Pro Re Nata* com base em critérios de retratamento pré-estabelecidos.

Quadro 4.3 – Variação da acuidade visual e número médio de injeções nos estudos RISE/RIDE, RESTORE e DRCR.net

		RISE/RIDE RBZ 0.3 mg RBZ 0.5 mg	RESTORE RBZ 0.5 mg RBZ 0.5 mg + laser	DRCR.Net RBZ 0.5 mg + laser imediate RBZ 0.5 mg + laser diferido
1º Ano	Nº médio de injeções	Mensal fixo	7.4/7.5	8/9
	Δ média da MAVC (letras)	10/11	7.9/7.1	9
2º Ano	Nº médio de injeções	Mensal fixo	3.9/3.5 (Extensão do estudo)	2/3
	Δ média da MAVC (letras)	12.5/12	7.9/6.7 (Extensão do estudo)	7/9
3º Ano	Nº médio de injeções	Mensal fixo	2.9/2.5 (Extensão do estudo)	1/2
	Δ média da MAVC (letras)	14.2/11.4	8/6.7 (Extensão do estudo)	7/10

Quadro construído com base nas seguintes referências: RISE/RIDE (Brown et al., 2013; Nguyen et al., 2012); RESTORE (Mitchell et al., 2011; Schmidt-Erfurth et al., 2014); DRCR.net (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2012, 2010; Elman et al., 2011).

Δ – Variação; MAVC – Melhor acuidade visual corrigida.

Mais recentemente, o estudo READ 3, de 12 meses, testou doses mais elevadas de ranibizumab no tratamento do EMD, tendo comparado injeções de 2 mg *versus* 0.5 mg. A recuperação da acuidade visual foi superior no grupo de 0.5 mg (+10.9 letras *versus* +7.4 letras) e os doentes que receberam 2 mg tiveram um maior risco de morte devido a enfarte do miocárdio (3% *versus* 0%) (Halperin and Khwaja, 2012).

Lam *et al.* compararam a eficácia do bevacizumab em duas doses (1.25 e 2.5 mg) no tratamento do EMD difuso, ao fim de 6 meses e após 3 injeções intravítreas mensais daquele antiangiogénico. Verificaram uma melhoria significativa da acuidade visual nestes dois braços,

não havendo diferença entre as duas doses (Lam et al., 2009). A dose mais frequentemente referida para este fármaco é de 1.25 mg/injeção.

Os estudos RISE/RIDE, de 3 anos de duração, compararam duas doses (0.3 mg e 0.5 mg) de ranibizumab administradas mensalmente em regime fixo com a injeção simulada, no tratamento do EMD. No final do segundo ano, a recuperação da visão foi significativamente maior nos dois grupos de ranibizumab, comparativamente ao grupo controlo ($P < 0.001$), mas entre os dois primeiros não houve diferença significativa. Os efeitos secundários foram semelhantes nos dois grupos (Brown et al., 2013; Nguyen et al., 2012). Como foi este o estudo submetido à FDA para a aprovação do ranibizumab no tratamento do EMD, a dose aprovada nos EUA foi a de 0.3 mg, enquanto na Europa é de 0.5 mg.

Anti-VEGF em monoterapia ou associado ao laser

Em alguns destes estudos comparou-se o antiangiogénico em monoterapia *versus* em associação com o laser (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2012; Do et al., 2013; Figueira, 2014; Mitchell et al., 2011; Schmidt-Erfurth et al., 2014). Parece haver uma tendência para um menor número de injeções necessárias a longo prazo nos olhos tratados com a terapêutica combinada.

No estudo READ 2, ao fim de 3 anos de seguimento, foram feitas, em média, mais 6.5 injeções (14.7 *versus* 8.2) no grupo que recebeu ranibizumab em monoterapia, comparativamente ao grupo em terapêutica combinada com anti-VEGF associado ao laser. No entanto, existem grandes limitações no desenho deste estudo. Nos primeiros 6 meses, o grupo em monoterapia recebia 4 injeções de ranibizumab contra apenas 2 no grupo de tratamento combinado e, por outro lado, entre o mês 6 e os 2 anos de seguimento, os doentes eram monitorizados e podiam ser retratados com o mesmo tipo de terapêutica (se a espessura macular central no OCT Stratus fosse $\geq 250 \mu\text{m}$) com intervalos de 2 meses, no primeiro grupo, enquanto, no segundo, com intervalos de 3 meses. Apenas na extensão deste estudo, entre os segundo e terceiro anos, os doentes de ambos os grupos foram monitorizados da mesma forma, com visitas mensais, podendo ser retratados apenas com ranibizumab, se persistisse EMD. Neste terceiro ano de extensão do estudo, verificou-se que o grupo em monoterapia recebeu em média 5.4 injeções contra apenas 3.3 no grupo com terapêutica combinada, embora esta diferença não seja estatisticamente significativa (Do et al., 2013; Nguyen et al., 2010, 2009). No DRCR.net protocolo I, os dois braços de ranibizumab 0.5 mg estavam associados à fotocoagulação laser. O braço que recebeu ranibizumab com laser imediato realizou a fotocoagulação até 10 dias após a injeção, enquanto no outro braço, que recebeu ranibizumab e laser, só era realizado após 6 meses, se não se verificasse uma melhoria após a injeção e se persistisse um EMCS. Verificou-se que, neste último grupo, 54%

dos olhos não necessitaram de laser macular durante os primeiros 3 anos de estudo. Este grupo, que recebeu o laser diferido apenas quando foi necessário, teve uma mediana de 15 injeções contra 12 apenas no grupo que recebeu o laser imediato, ao fim de 3 anos de seguimento (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2012).

Outros dois estudos também compararam o ranibizumab em monoterapia *versus* em combinação com o laser, mas o RESTORE, provavelmente pela duração de apenas 12 meses, e o RETAIN, por ter um desenho do tipo *Treat and Extend* (T&E, isto é, tratar e estender), durante os 2 anos de estudo, apresentaram o mesmo número de injeções nestes dois braços (Figueira, 2014; Mitchell et al., 2011).

Uma eventual redução do número de injeções com o tratamento combinado a longo prazo ainda continua por confirmar e, aparentemente, não existe nenhum benefício em termos visuais com esta associação, parecendo haver inclusivamente uma menor recuperação visual nestes olhos (Quadro 4.2) (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2012; Do et al., 2013).

Recuperação visual e duração do EMD

No estudo RESTORE, os olhos do grupo tratado apenas com laser apenas recuperaram 2.3 letras ETDRS, significativamente menos que os outros dois grupos que receberam ranibizumab (7.9 e 7.1 letras), no final dos 12 meses de estudo (Mitchell et al., 2011). No entanto, na extensão deste estudo, que prolongou o seguimento dos doentes interessados até aos 3 anos, e em que todos receberam ranibizumab (eventualmente associado ao laser de acordo com o investigador), verificou-se que o grupo laser, após o início do tratamento com o antiangiogénico, recuperou gradualmente durante 2 anos, ficando no final do estudo a cerca de 80% do nível dos grupos tratados com ranibizumab desde início. Comparativamente com a *baseline*, aos 36 meses, o grupo que iniciou apenas com laser tinha recuperado 6 letras, contra 6.7 do grupo que iniciou com ranibizumab e laser e 8 letras do grupo tratado no início apenas com ranibizumab (Schmidt-Erfurth et al., 2014).

Em contraste, nos estudos RISE/RIDE, os olhos dos grupos controlo, que receberam injeção simulada durante 24 meses e eventualmente tratamento laser de resgate após o 3^o mês, apenas recuperaram nesse período 2.5 letras ETDRS. Após o segundo ano, estes olhos passaram a receber tratamento mensal com 0.5 mg de ranibizumab, tendo-se verificado uma recuperação da visão que, aos 36 meses, foi de apenas 4.5 letras, muito abaixo dos dois braços com ranibizumab em monoterapia, em que os olhos melhoraram 12.4 letras (0.3 mg) e 11.2 letras (0.5 mg) (Brown et al., 2013).

Aparentemente, existe um potencial de recuperação de visão mesmo nas situações de edema prolongado, inclusivamente nos olhos já tratados previamente com laser. No entanto, a magnitude dessa recuperação parece ficar reduzida se existir um grande atraso no início do tratamento com os antiangiogénicos, como se verificou nos estudos RISE/RIDE.

Segurança dos anti-VEGF intravítreos

Os doentes diabéticos apresentam muitas vezes várias comorbidades e constituem uma população de risco para eventos cardiovasculares, que está associada a uma maior taxa de mortalidade. Adicionalmente, o EMD é muitas vezes uma doença crónica que necessita de tratamentos repetidos, durante anos, e que atinge frequentemente os dois olhos, sendo necessário um maior número de injeções, por vezes com intervalos mais reduzidos entre elas. Por todos estes motivos, as terapêuticas a utilizar nestes doentes devem ser garantidamente seguras, a curto e a longo prazo (Mitchell and Wong, 2014).

Os efeitos secundários relacionados com a via intravítrea de administração destes fármacos são semelhantes aos das outras patologias, como por exemplo a DMI, onde já existe uma maior e mais longa experiência. Os eventos adversos mais frequentes são hemorragias subconjuntivais, queratite, dor ocular, moscas volantes, hemorragia vítrea, inflamação ocular, catarata, rasgaduras e descolamento da retina, e ainda a temível endoftalmite, cujo risco ronda os 0.04%/injeção (Nguyen et al., 2012).

As áreas de atrofia coriorretiniana, descritas no estudo CATT no tratamento da DMI exsudativa com fármacos antiangiogénicos, ainda não foram associadas ao tratamento da RD (Grunwald et al., 2014).

Está também referenciada a flutuação da tensão intraocular devido ao volume injetado na cavidade vítrea, mas normalizando geralmente 1 hora após a injeção (Frenkel et al., 2007; Osaadon et al., 2014). Com o bevacizumab, a taxa de hipertensão ocular parece ser maior, podendo atingir 0.16% dos casos. Segundo alguns autores este facto poderá dever-se ao tamanho maior desta molécula, que assim bloquearia a malha trabecular (Jalil et al., 2007; Wu et al., 2008).

Uma preocupação com este tipo de fármacos antiangiogénicos seria o potencial aumento da área de isquemia que acompanha frequentemente a RD. Existem inclusivamente relatos de casos isolados em que se verificou aparentemente essa progressão (Goel et al., 2011; Lee and Koh, 2009). No entanto, avaliações rigorosas em ensaios clínicos prospetivos desmistificaram essa ideia associada ao uso dos anti-VEGF (Comyn et al., 2014; Michaelides et al., 2010a; Schmidt-Erfurth et al., 2014; Soheilian et al., 2012), algumas concluindo que os

fármacos estavam inclusive associados a uma melhor perfusão e redução da área isquémica (Brown et al., 2013; Campochiaro et al., 2013a; Nguyen et al., 2012).

Alguns trabalhos sugerem precaução no uso dos anti-VEGF na RD devido à função do VEGF como fator de sobrevivência neuronal da retina. A utilização prolongada destes fármacos poderá induzir a morte celular dos fotorreceptores e das células de Müller, fundamentais para a função visual (Joussen et al., 2002).

Um dos achados que pode estar associado ao uso dos anti-VEGF na RD e que foi descrito pela primeira vez pelo nosso grupo é a redução da espessura da coroide (EC) na região da mácula (Laíns and Figueira et al., 2014). Outro trabalho confirmou posteriormente esta nossa observação (Lee et al., 2014). Este tópico será desenvolvido mais abaixo.

Quanto aos riscos sistémicos, associados ao uso de antiangiogénicos administrados por via intravítrea, continua a haver uma grande discussão. Na população diabética, embora com maiores fatores de risco, os estudos existentes e a experiência atual na prática clínica com a utilização dos anti-VEGF são manifestamente menores, comparativamente aos da DMI. Assim, muitas das preocupações só poderão ser esclarecidas com a experiência clínica e, especialmente, com estudos prospetivos de grandes dimensões e respetivas meta-análises que comparem os diferentes fármacos disponíveis.

Os ensaios clínicos prospetivos realizados até à presente data, com os diferentes fármacos anti-VEGF no tratamento do EMD, demonstraram que o risco de desenvolver eventos adversos sistémicos nos doentes tratados com estas terapêuticas era semelhante aos que apenas foram tratados com laser. No entanto, não podemos deixar de referir que, nestes estudos, os doentes com pior controlo metabólico e mais graves fatores de risco não foram incluídos (Mitchell and Wong, 2014).

A EMA reportou um maior número de acidentes vasculares cerebrais nos doentes com DMI exsudativa e mais de 85 anos de idade, tratados com aflibercept, comparativamente ao ranibizumab (European Medicines Agency, 2012), mas, devido a uma menor experiência clínica com aquele fármaco, especialmente em doentes diabéticos, ainda não é possível clarificar este alerta.

4.3.1. Contributo pessoal em ensaios clínicos com pegaptanib

O pegaptanib foi o primeiro fármaco disponível para o tratamento ocular, inicialmente desenvolvido e aprovado para o tratamento da DMI exsudativa. Participei, como subinvestigador, no estudo de fase II – EOP1005 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00040313) e, como investigador principal, no estudo de fase III – EOP1013 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00605280) que avaliou a eficácia e a segurança deste fármaco no tratamento do EMD.

O estudo prospetivo, randomizado e controlado de fase II, com 36 semanas de duração, tinha como objetivo avaliar a segurança e eficácia do pegaptanib no tratamento do EMD.

Foram incluídos 172 doentes diabéticos (9 na AIBILI) que foram randomizados na mesma proporção em 4 braços: 3 doses de pegaptanib 0.3 mg, 1 mg e 3 mg e o grupo controlo (que recebia injeção simulada) (Cunningham et al., 2005).

Os principais critérios de inclusão eram, no olho de estudo, a presença de EMD com atingimento do centro da mácula no OCT, a melhor acuidade visual corrigida entre 20/50 e 20/320 e sem panfotocoagulação ou laser macular prévios.

Todos os doentes receberam uma dose de carga de 3 injeções/simulações obrigatórias, na semana 0, 6 e 12, podendo receber mais, segundo o critério do investigador, desde que se respeitasse 6 semanas de intervalo e até à visita da semana 30. A fotocoagulação laser era permitida se o investigador a considerasse indicada após a semana 13.

Aos 6 meses, os doentes dos grupos que receberam pegaptanib verificaram uma melhoria da acuidade visual e da redução da espessura macular no OCT, comparativamente ao grupo controlo.

Os resultados obtidos foram os seguintes para estes quatro grupos, respetivamente – 0.3 mg, 1 mg e 3 mg de pegaptanib e o grupo controlo: aos 6 meses, os doentes ganharam em média desde a *baseline* +4.7, +4.7, +1.1 e -0.4 letras na escala ETDRS e 18%, 14%, 7% e 7% dos doentes ganharam 15 ou mais letras; no que diz respeito à evolução da espessura macular central avaliada pelo OCT, verificou-se uma variação média, desde a *baseline* até à visita final de -68 μm , -22.7 μm , -5.3 μm e +3.7 μm ; necessitaram de fotocoagulação laser 25%, 30%, 40% e 48% dos doentes dos quatro grupos.

Esta foi a primeira evidência demonstrada num ensaio clínico da eficácia dos fármacos anti-VEGF no tratamento do EMD. O grupo de 0.3 mg de pegaptanib foi o que apresentou melhores resultados em termos funcionais e estruturais. Embora fosse a dose já aprovada para a DMI exsudativa, colocava-se a hipótese de estes fármacos serem igualmente eficazes neste tratamento.

Para confirmar estes dados e sua manutenção a longo prazo foi desenhado o estudo de fase II/III - EOP1013, do qual fui investigador principal em Portugal (Sultan et al., 2011).

Os critérios de inclusão de estudo foram semelhantes ao estudo da fase II já descrito. Foram selecionados diabéticos tipo 1 e 2, em que no olho de estudo apresentavam EMD com envolvimento do centro (espessura do ponto central medida no OCT $\geq 250 \mu\text{m}$), melhor acuidade visual corrigida entre 20/50 e 20/200, mas diferente, em relação ao estudo anterior, na medida em que os doentes podiam ter panfotocoagulação ou laser macular prévios.

O desenho inicial do estudo previa quatro braços de tratamento: 0.003 mg, 0.03 mg e 0.3 mg de pegaptanib e o grupo de controlo que recebia injeção simulada. Já no decurso do estudo, foi feita uma alteração ao protocolo e foram eliminados os dois primeiros grupos devido à instabilidade do fármaco nessas concentrações. Os 29 doentes, já randomizados para estes dois braços, concordaram em continuar no estudo, mas alocados ao braço de 0.3 mg de pegaptanib, e os respetivos dados foram utilizados para efeitos de segurança, mas não de eficácia.

Todos os doentes receberam no primeiro ano um total de 9 injeções intravítreas de pegaptanib/simulações, com intervalos de 6 semanas, desde a semana 0 até à semana 48. Mais injeções/simulações seriam possíveis durante o segundo ano de estudo, se a acuidade visual fosse inferior a 20/25 e a espessura do ponto central medida no OCT $\geq 175 \mu\text{m}$. A fotocoagulação laser focal ou em grelha era permitida após a semana 18 de acordo com os critérios ETDRS.

O *endpoint* primário foi a proporção de doentes que melhorou 10 ou mais letras na escala ETDRS desde a visita inicial até à semana 54. Entre os *endpoints* secundários há a destacar a proporção de doentes que melhorou 10 a 15 letras ou mais, a variação da acuidade visual média, a variação da espessura retiniana, a necessidade de laser macular, a evolução no nível de RD na escala ETDRS, a melhoria nos questionários de qualidade de vida e, obviamente, a segurança do fármaco.

Foram randomizados 288 doentes no total (11 na AIBILI), dos quais 145 receberam 0.3 mg de pegaptanib intravítreo e, nos restantes, foi simulada uma injeção.

No final do primeiro ano, 36.5% dos doentes que receberam pegaptanib e 19.7% dos controlos tiveram uma melhoria de 10 ou mais letras da escala ETDRS ($P = 0.0047$). No segundo ano, esta proporção foi de 38.3 e 30% respetivamente ($P = 0.173$). A variação média da acuidade visual durante os 2 anos de estudo foi de + 6.1 letras no grupo de estudo e +1.3 no controlo ($P < 0.01$). Um número significativamente menor de doentes necessitou de laser no grupo pegaptanib em comparação com o grupo controlo, durante os dois anos de estudo ($P \leq 0.032$).

Não houve diferenças significativas na evolução da espessura retiniana, medida por OCT entre os dois grupos, durante todo o estudo. A melhoria de dois ou mais níveis na classificação da gravidade da RD foi significativamente maior nos olhos tratados com pegaptanib, comparativamente aos dos controlos.

As alterações na qualidade de vida dos doentes que participaram neste ensaio clínico foram tratadas numa publicação em separado (Loftus et al., 2011). Para a sua avaliação foram utilizados os questionários da função visual do *National Eye Institute* (NEI-VFQ-25) e o

questionário *EuroQol 5-Dimension* (EQ-5D, versão 2002), embora este último não esteja especificamente dirigido para a qualidade de vida dependente da visão. Estes inquéritos foram feitos telefonicamente (exceto na Índia, onde foram feitos presencialmente) antes da semana 0 e uma semana antes das seguintes visitas: semanas 18, 54 e 102.

As subescalas de atividades com visão de perto, atividades com visão de longe, e o funcionamento social do teste NEI-VFQ-25 mostraram uma melhoria estatística ($P \leq 0.05$) e clinicamente significativa (> 5 pontos diferença entre grupos) da visita inicial até à semana 54 nos indivíduos do grupo pegaptanib em comparação com o do tratamento simulado. As diferenças entre os grupos para a subescala de condução ficaram na fronteira da significância estatística ($P = 0.055$) e verificou-se uma tendência em favor do grupo pegaptanib para o cálculo composto ($P = 0.077$). Na semana 102, verificou-se uma melhoria clínica e estatisticamente significativa nos indivíduos tratados com pegaptanib no cálculo composto e nos resultados das subescalas das atividades com visão de longe, do funcionamento social e da saúde mental. Verificou-se igualmente uma tendência a favor do grupo pegaptanib na maioria das restantes subescalas deste teste, mas as diferenças entre os grupos não foram significativas. Não houve diferenças significativas entre os grupos no teste EQ-5D nas semanas 54 e 102.

Em termos de segurança, este estudo revelou a nível ocular os eventos adversos esperados para esta via de administração de fármacos, não havendo relatos de endoftalmite ou descolamento da retina. A nível sistémico, os eventos adversos foram semelhantes nos dois grupos.

Em representação do *Macugen 1013 Study Group*, apresentei uma subanálise deste estudo no congresso da Sociedade Europeia de Oftalmologia, em Genebra, Suíça, em 2011 (Figueira et al., 2011). Nesta análise retrospectiva avaliou-se o efeito da existência de laser macular prévio à entrada no estudo, na evolução da acuidade visual. Nos olhos sem tratamento laser prévio ao estudo, o subgrupo tratado com pegaptanib melhorou em média +8.3 letras e o subgrupo controlo apenas +1 letra ($P = 0.0014$). Nos olhos que já tinham realizado tratamento laser, o subgrupo tratado com pegaptanib melhorou em média +3.2 letras e o subgrupo controlo apenas +1.3 letra ($P = 0.3173$). No que diz respeito ao *endpoint* primário (melhoria de 10 ou mais letras na escala ETDRS), esta subanálise, embora sempre favorável aos subgrupos tratados com pegaptanib, não atingiu a significância estatística (Figueira et al., 2011).

4.3.2. Contributo pessoal em ensaios clínicos com ranibizumab

4.3.2.1. Participação no estudo RESOLVE

Particpei como subinvestigador no estudo RESOLVE (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00284050) que testou o ranibizumab no tratamento do EMD. Este ensaio clínico de fase II, multicêntrico e randomizado teve a duração de 12 meses e realizou-se na Europa e Austrália (Massin et al., 2010). Os principais critérios de inclusão eram a presença de EMD, com espessura macular central superior a 300 μm medida no Stratus OCT e a melhor acuidade visual corrigida entre 20/40 e 20/160. Os olhos de estudo podiam ter fotocoagulação laser prévia, mas as queimaduras associadas tinham de ser pouco intensas e localizadas a mais de 1000 μm do centro da fóvea.

Foram incluídos 151 doentes (7 na AIBILI) que foram randomizados em três braços de tratamento: injeções intravítreas de ranibizumab 0.3 mg ou 0.5 mg e injeção simulada. Os doentes receberam três injeções/simulações obrigatórias (meses 0, 1 e 2) até ao segundo mês, podendo, a partir dessa visita, repetir a injeção/simulação, se necessário, com base na espessura foveal e na acuidade visual.

Após o primeiro mês, o doente passaria a ser injetado com o dobro da dose de ranibizumab (0.6 mg ou 1.0 mg), se a espessura macular central se mantivesse $> 300 \mu\text{m}$ ou $> 275 \mu\text{m}$ e houvesse uma redução $< 50 \mu\text{m}$ desde a última visita. Caso necessário, todos os olhos poderiam fazer laser como tratamento de resgate após o terceiro mês.

Aos 12 meses, a melhor acuidade visual corrigida variou em média +10.3 letras nos olhos dos dois grupos ranibizumab e -1.4 letras no grupo controlo ($P = 0.0001$) e, pela mesma ordem, a espessura macular central reduziu em média -194.2 μm contra -48.4 μm ($P = 0.001$). A acuidade visual corrigida melhorou 10 ou mais letras em 60.8% dos doentes tratados com ranibizumab, em comparação com apenas 18.4% dos doentes tratados com placebo ($P = 0,001$). O número médio de injeções ranibizumab foi de 10.2 e apenas 4.9% dos doentes dos grupos de ranibizumab, *versus* 34.7% dos doentes do grupo controlo, receberam tratamento laser de resgate. A existência de laser macular prévio à entrada no estudo não teve influência na evolução da acuidade visual, o que contraria os resultados do estudo EOP1013.

A incidência de hipertensão arterial e de eventos tromboembólicos arteriais foi semelhante entre os grupos controlo e ranibizumab (8.8% *versus* 10.2% e 2.9% *versus* 4.1%). Houve dois casos de endoftalmite (2%) nos grupos ranibizumab.

Os resultados deste ensaio foram bastante animadores, pelo que a própria EMA incentivou a companhia farmacêutica a proceder rapidamente a um estudo de fase III, que permitisse a aprovação deste fármaco no tratamento do EMD. Foi de imediato desenhado e

iniciado o estudo RESTORE com a duração de apenas um ano, que foi suficiente para a EMA legalizar o ranibizumab no tratamento do EMD.

4.3.2.2. Participação no estudo RETAIN

Em Portugal, fui o investigador principal do estudo RETAIN de fase IIIb (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01171976), que testou o ranibizumab em monoterapia e associado ao laser em diferentes regimes terapêuticos no EMD e que terminou em 2013. Em representação do RETAIN *study group*, apresentei os resultados pela primeira vez na Europa (Figueira, 2014) e faço parte da comissão que redigiu o manuscrito em processo de submissão à revista *Ophthalmology*.

O objetivo deste estudo era comparar a eficácia e segurança de dois novos regimes de tratamento experimental, do tipo T&E, ou com o regime *Pro Re Nata* (PRN, isto é, quando necessário), na administração do ranibizumab no EMD.

O *endpoint* primário deste estudo era demonstrar a não-inferioridade (com margem de 4 letras) do ranibizumab 0.5 mg em regime do tipo T&E, em monoterapia ou associado à fotocoagulação laser, em comparação com o ranibizumab 0.5 mg em regime PRN; e se for bem sucedido, demonstrar a superioridade dos referidos regimes T&E em relação ao regime PRN, ambos com base na variação média da melhor acuidade visual corrigida, em relação à visita inicial, desde o mês 1 até ao mês 12.

Os *endpoints* secundários mais importantes eram: a variação média da acuidade visual desde a visita inicial até aos meses 12 e 24, a variação da espessura macular central medida pelo OCT, o número médio de tratamentos nos diferentes regimes terapêuticos, o impacto do tratamento laser no número de tratamentos nos regimes T&E e a segurança destes 3 regimes terapêuticos, avaliada pelos eventos adversos reportados.

Foram incluídos doentes diabéticos, com EMD envolvendo o centro da mácula e com uma melhor acuidade visual corrigida entre 20/32 a 20/160. Os olhos destes doentes podiam ter realizado tratamentos intravítreos prévios, desde que há mais de 3 meses, bem como panfotocoagulação e/ou laser macular, desde que há mais de 6 e 3 meses respetivamente, antes da entrada no estudo. Não foram permitidos olhos com RDP ativa, rubeose, ou outra patologia macular que pudesse comprometer a recuperação visual.

Desenho do estudo

Tratou-se de um estudo prospetivo, multicêntrico, controlado, randomizado (na proporção 1:1:1) e com 3 braços paralelos:

- Grupo I: tratamento combinado de 0.5 mg ranibizumab em regime T&E, associado à fotocoagulação laser;
- Grupo II: tratamento com 0.5 mg ranibizumab em monoterapia, em regime de T&E;
- Grupo III: grupo de controlo, que recebeu 0.5 mg ranibizumab em monoterapia, em regime PRN.

Durante os 24 meses de duração do estudo, os doentes tiveram visitas mensais e o tratamento fez-se de acordo com duas fases, A e B. Na fase A, os doentes dos 3 braços receberam ranibizumab mensal até se conseguir a estabilidade da acuidade visual em 3 visitas consecutivas. Depois de conseguir a estabilidade da acuidade visual na fase A, os doentes passavam para a fase B e o intervalo livre de tratamento podia ser aumentado por mais um mês (até um máximo de 3 meses) nos doentes dos grupos T&E que continuassem com a acuidade visual estável. No grupo III, os doentes na fase B recebiam o ranibizumab em regime PRN. Nos 3 grupos, os doentes que tivessem uma redução da acuidade visual devido ao EMD reentravam na fase A.

O grupo I recebia ainda obrigatoriamente fotocoagulação laser no mês 0, podendo repetir este tratamento em regime PRN, de acordo com o protocolo ETDRS.

Resultados

Foram incluídos neste estudo 372 doentes (8 na AIBILI), dos quais 332 (89.2%) completaram 24 meses de seguimento.

Quanto ao *endpoint* primário, os regimes com ranibizumab T&E em associação com laser e ranibizumab T&E em monoterapia não foram inferiores ao ranibizumab PRN no que diz respeito à variação média da acuidade visual em relação à visita inicial, desde o mês 1 até ao mês 12: +5.91 letras e +6.14 letras *versus* +6.20 letras, respetivamente, para cada um dos grupos ($P < 0.0001$). No entanto, não se confirmou a superioridade de nenhum dos regimes de T&E em relação ao regime PRN ($P \geq 0,6052$).

A variação média da acuidade visual desde a visita inicial até ao final do estudo foi de +8.3 e +6.5 letras nos grupos com regime T&E (com e sem laser, respetivamente) e +8.1 letras no grupo tratado em regime PRN.

A melhoria na acuidade visual foi acompanhada pela redução da espessura macular central, cuja variação média em percentagem do valor na visita inicial foi de -32.03% e -24.98% nos grupos com regime T&E (com e sem laser, respetivamente) e -24.97% no grupo PRN.

A mediana de injeções administradas no primeiro ano foi de 7 nos 3 grupos e, nos 2 anos de estudo, de 12 nos grupos com regime T&E e 10 no grupo PRN.

As visitas exigidas pelo regime T&E foram menos 46% do que as visitas mensais necessárias no regime de PRN. Com os regimes T&E, mais de 70% dos doentes mantiveram a sua acuidade visual com uma frequência média de visita ≥ 2 meses.

Os olhos com as mais baixas acuidades visuais na visita inicial, em especial quando ≤ 60 letras ETDRS, tiveram uma maior recuperação da acuidade visual, sendo este achado comum aos 3 grupos.

Nos grupos com ranibizumab, 84.1% dos doentes em regime T&E com laser e 88.9% em T&E em monoterapia tiveram pelo menos um intervalo livre de tratamento de 3 meses, durante os dois anos de estudo.

Quanto ao perfil de segurança, a incidência global de eventos adversos graves foi baixa e semelhante entre os três grupos de tratamento. Ocorreram sete mortes durante o estudo, duas das quais foram, segundo o investigador, relacionadas com o medicamento de estudo (enfarte do miocárdio e acidente cardiovascular). Registou-se um caso (0.8%) de endoftalmite.

Discussão

O conceito de regime de tratamento T&E foi introduzido em 2007 por Spaide (Spaide, 2007) no tratamento da DMI exsudativa e, posteriormente, outros trabalhos vieram também sugerir que este regime terapêutico proativo é superior em termos de eficácia ao regime reativo do tipo PRN, no tratamento da referida doença (Engelbert et al., 2010, 2009; Gupta et al., 2010; Oubraham et al., 2011; Toalster et al., 2013). No entanto, esta opção terapêutica nunca tinha sido testada no tratamento do EMD com anti-VEGF.

O estudo RETAIN confirmou que esta opção de T&E tem o mesmo nível de eficácia que o regime PRN sugerido para o tratamento do EMD e semelhante a outros estudos já publicados (Ford et al., 2013; Mitchell and Wong, 2014), com uma potencial capacidade de redução para quase metade do número de visitas dos doentes, à custa de um ligeiro acréscimo de 2 injeções em média ao fim de 2 anos. Este dado é de extrema importância porque alguns dos problemas atuais dos serviços de oftalmologia não estão só relacionados com o aumento dos custos com estes novos fármacos, mas também na logística e na ocupação de pessoal que obriga a monitorização mensal no regime PRN (Chen et al., 2010; Stewart, 2013).

Para o doente, a vantagem na redução do número de visitas é obviamente importante, mas, também com a programação antecipada das visitas com injeções, como acontece no

regime T&E, elimina-se a ansiedade de não saber se é efetuado ou não o tratamento intravítreo em cada uma das visitas do regime PRN.

Este regime de T&E que foi efetuado no estudo RETAIN não é exatamente igual ao proposto por Spaide (Spaide, 2007). Contrariamente ao que é habitual na DMI, neste estudo, quando se verificava um agravamento da acuidade visual e a necessidade de reduzir o intervalo entre injeções, o protocolo determinava o regresso à fase A, que obrigava a uma dose de carga até atingir novamente a estabilidade da acuidade visual, correspondendo a pelo menos 2 injeções obrigatórias. Na DMI, o habitual é apenas um encurtamento do intervalo entre as injeções, não sendo necessária uma nova dose de carga. Se este regime for aplicado no tratamento do EMD, poderemos eventualmente reduzir ainda mais o número de visitas e injeções necessárias, restando saber se será igualmente eficaz.

4.3.3. Contributo pessoal na avaliação da resposta ao tratamento com ranibizumab

Vários estudos demonstraram que os antiangiogénicos intravítreos são mais eficazes que o laser no tratamento do EMD (Korobelnik et al., 2014; Ollendorf et al., 2013), pelo que se verifica uma verdadeira massificação do seu uso na prática clínica, com o intuito de recuperar a acuidade visual e reduzir a espessura macular dos doentes portadores dessa patologia.

Na prática clínica habitual, assim como nos ensaios clínicos, verifica-se que, embora muitos doentes respondam favoravelmente a esta terapêutica, recuperando a visão para níveis próximos do normal, outros não têm o mesmo benefício, perpetuando o seu EMD e consequentemente a deficiência visual.

Para analisar os fatores que podem influenciar o tipo de resposta ao tratamento anti-VEGF no EMD, o nosso grupo efetuou um estudo que foi alvo de uma publicação recente (Santos et al., 2014).

Trata-se de um estudo retrospectivo, realizado na AIBILI e no CRIO-CHUC, em doentes diabéticos que apresentavam EMD em pelo menos um dos olhos e que foram tratados com ranibizumab.

O objetivo deste trabalho foi caracterizar os fatores morfológicos que podem estar associados a uma resposta ótima ou subótima ao tratamento intravítreo do ranibizumab no EMD.

Material e Métodos

Foram selecionados diabéticos tipo 1 ou 2 com EMCS e com compromisso da área macular central em pelo menos um dos olhos. Todos estes olhos foram submetidos a tratamento intravítreo com ranibizumab.

Foram excluídos os olhos submetidos a injeção intravítrea de esteroides até 18 meses antes da injeção e/ou que tivessem realizado panfotocoagulação ou laser focal ou em grelha há menos de seis meses, que tivessem feito alguma injeção intravítrea prévia com anti-VEGF, que apresentassem edema macular não relacionado com a RD, que tivessem antecedentes de hipertensão ocular ou glaucoma, se existisse outra patologia retiniana ou da coroide concomitante, bem como catarata significativa e/ou outras alterações que impedissem uma boa visão do fundo ocular e, finalmente, se, na opinião do investigador, a diminuição da visão fosse devido a outra causa.

Neste estudo, foram no total avaliados 59 olhos de 51 doentes consecutivos, que cumprissem os critérios de inclusão e exclusão deste estudo, que possuíssem um número suficiente de OCT para a nossa avaliação e que tivessem um seguimento mínimo de 6 meses.

Os olhos selecionados foram tratados com uma dose de carga de três injeções iniciais mensais e consecutivas de ranibizumab (nos meses 0, 1 e 2). Após esta dose de carga, continuou-se o tratamento mensal de ranibizumab até se atingir a estabilidade da acuidade visual. O tratamento também foi suspenso quando, no parecer do médico, não havia melhoria da acuidade visual atribuível ao tratamento com ranibizumab nas últimas duas visitas ou se a acuidade visual atingisse os 20/20 em duas visitas consecutivas. Após a suspensão, as injeções foram retomadas sempre que ocorreu uma diminuição da acuidade visual devido à progressão do EMD, voltando o doente a receber injeções mensais de ranibizumab intravítreo até alcançar novamente a estabilidade da acuidade visual.

Foram avaliados a melhor acuidade visual corrigida na escala ETDRS e os exames de OCT (Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss, Dublin, EUA), realizados antes da primeira injeção, ao 3º e ao 6º mês.

Para caracterizar o EMD baseado no OCT, utilizou-se uma classificação já atrás descrita (Margolis and Kaiser, 2008; Otani et al., 1999; Santos et al., 2014; Sivaprasad et al., 2007) que o subdivide em 5 tipos (Figura 2.2, Capítulo 2):

- Tipo 1 – EMD difuso, sem espaços cistoides (área hiporrefletiva de espessamento da retina, EMD tipo esponja);
- Tipo 2 – EMD cistoide interno (edema macular, com a presença de espaços quísticos vazios, com interior hiporrefletivo, nas camadas internas da retina);

- Tipo 3 – EMD cistoide externo (edema macular, com a presença de espaços quísticos vazios, com interior hiporrefletivo e predominantemente nas camadas externas da retina);
- Tipo 4 – EMD cistoide interno e externo, em que os espaços quísticos acabam por coalescer e formar grandes espaços que envolvem todas as camadas retinianas;
- Tipo 5 – EMD com a presença de descolamento neuro-sensorial.

Também foi avaliada a presença de MER e de tração vítreo-retiniana.

Todos os casos, onde mais do que um tipo de EMD, segundo a classificação anterior, estava presente, foram registados.

Resultados

Os 51 doentes (59 olhos) incluídos neste estudo tinham uma média de idade de 69 anos (desvio-padrão \pm 7.75 anos). Trinta e três eram do sexo masculino e 18 do sexo feminino.

Na visita inicial, a acuidade visual média foi de 49.97 letras, que aumentou no terceiro mês para 54.75 letras ($P < 0.001$) e no 6º mês para 55.49 letras (entre o 3º e o 6º mês: $P = 0.668$). Observou-se um aumento estatisticamente significativo de 5.52 letras entre a visita inicial e a do 6º mês ($P < 0.001$).

Vinte e dois olhos tinham uma acuidade visual inicial < 49 letras ($< 2/10$) e 37 olhos ≥ 49 letras ($\geq 2/10$). Destes dois grupos, o que iniciou o tratamento com menor acuidade visual (< 49 letras) foi o que teve maior recuperação de acuidade visual no final dos 6 meses (+ 9.4 letras *versus* + 3.2 letras no grupo com acuidade visual inicial ≥ 49 letras). Por causa dos diferentes valores da acuidade visual inicial, não foi possível identificar melhores *versus* piores respondedores finais, usando apenas esta variável.

A espessura macular central média na visita inicial foi de 507.6 μm (desvio-padrão \pm 147.36 μm), tendo reduzido no 3º mês para 427.4 μm (-15.8%, $P < 0.001$) e no 6º mês para 401.5 μm (3º ao 6º mês: $P = 0.190$; visita inicial ao 6º mês: $P < 0.001$).

A análise da correlação entre a evolução da acuidade visual e a redução da espessura macular central, 6 meses após o início do tratamento com ranibizumab, mostra que os olhos com uma diminuição da espessura macular central $\geq 20\%$ em relação à visita inicial tiveram uma recuperação muito maior da acuidade visual, mostrando uma boa correlação entre estas duas variáveis.

Por outro lado, os olhos com uma redução na espessura macular central aos 6 meses $< 20\%$ em relação à visita inicial não tiveram uma melhoria significativa da acuidade visual.

Quanto maior era a diminuição da espessura macular central em relação à visita inicial, melhor era a recuperação na acuidade visual, o que nos permite concluir que a percentagem de redução da espessura macular central, em relação ao valor inicial, é um bom biomarcador preditivo da recuperação da acuidade visual no tratamento do EMD com anti-VEGF.

Analisando a evolução da acuidade visual nestes dois grupos, houve uma melhoria média de 10.3 letras no grupo com redução da espessura macular central $\geq 20\%$, enquanto, no grupo com uma diminuição da espessura macular central $< 20\%$, se verificou uma melhoria de apenas 1.8 letras durante os 6 meses de acompanhamento, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($P = 0.002$).

Os resultados mostraram que os doentes com uma redução da espessura macular central $\geq 20\%$ após o tratamento são 3 vezes mais propensos a ter uma melhoria de 10 ou mais letras na acuidade visual do que os doentes com uma diminuição $< 20\%$ ($OR = 3.31$, 95% CI (1.02-10,71)).

Os tipos de EMD que foram encontrados mais frequentemente nos OCT iniciais dos olhos com uma ótima resposta visual ao tratamento (redução da espessura macular central $\geq 20\%$) foram o tipo 3 e o tipo 4 (93.9% e 60.6%, respetivamente). Os tipos 1 e 2 foram mais frequentes nos OCT iniciais dos olhos que tiveram uma recuperação subótima da visão (53.8% e 69.8%, respetivamente). O tipo 5 de EMD e a presença de tração vítreo-retiniana e/ou de MER também foram mais frequentes nos OCT iniciais deste último grupo, e podem estar associados a uma resposta subótima ao tratamento. No entanto, a relação entre todos estes padrões de EMD no OCT inicial e a resposta visual ao tratamento com ranibizumab não atingiu a significância estatística em nenhum dos casos.

Discussão

A recuperação visual e a melhoria da espessura retiniana, que verificamos no nosso estudo retrospectivo, realizado no âmbito da prática clínica habitual, são semelhantes aos resultados dos estudos multicêntricos já publicados (Ollendorf et al., 2013; Stewart, 2014b).

Um achado importante deste estudo é a constatação de que a baixa acuidade visual inicial foi um bom indicador para uma melhor recuperação visual final. Esta relação também já foi encontrada em outros estudos (Bandello et al., 2012; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2010; Mitchell et al., 2011). Uma subanálise recente do estudo READ 2 mostrou, no entanto, que acuidades visuais iniciais $\leq 20/125$ estavam associadas a baixa acuidade final ($\leq 20/100$) (Channa et al., 2014).

Por todos esses motivos, a classificação da resposta terapêutica baseada na acuidade visual, bem como a comparação da eficácia entre diferentes tratamentos e estudos, tem de ter sempre em grande atenção a acuidade visual basal (Quadro 4.2).

A evolução da espessura macular central durante os 6 meses de seguimento foi semelhante à verificada nos estudos já publicados (Lang et al., 2013; Massin et al., 2010; Mitchell et al., 2011; Nguyen et al., 2010, 2009; Schmidt-Erfurth et al., 2014), mas, pela primeira vez, foi feita uma relação entre a resposta obtida na redução da espessura macular e a resposta em termos de acuidade visual.

Os olhos que mostraram uma diminuição da espessura macular central $\geq 20\%$ durante o nosso estudo de 6 meses tiveram uma melhoria de 10.3 letras na acuidade visual, enquanto os olhos com uma diminuição $< 20\%$ tiveram uma recuperação de apenas 1.8 letras ($P = 0.002$). Este achado tem ainda mais relevo porque ambos os grupos tinham uma espessura macular central semelhante no início do estudo ($P = 0.111$).

Este estudo mostra que a resposta ao tratamento do EMD com anti-VEGF pode ser bem caracterizado com base na diminuição da espessura macular. Esta observação pode ser explicada pelo efeito dos fármacos anti-VEGF na rápida estabilização da BHR, com consequente redução na acumulação de fluido na retina (Avery et al., 2006; Kaur et al., 2008; Nguyen et al., 2006; Salam et al., 2010). Além disso, este achado pode indicar que outros mecanismos, para além do VEGF, podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento e na manutenção do EMD nos olhos que não respondem com uma redução satisfatória da espessura macular após o tratamento com anti-VEGF, pelo que a sua identificação precoce é importante para procurar outras terapêuticas mais adequadas.

A espessura macular inicial também tem sido sugerida como bom indicador da recuperação funcional. No estudo RESTORE, os olhos tratados com ranibizumab, que tinham uma espessura macular central $< 300 \mu\text{m}$, recuperaram menos visão que os olhos que receberam o mesmo tratamento, mas apresentavam uma espessura superior (Schmidt-Erfurth et al., 2014). A mesma conclusão foi tirada no estudo DRCR.net Protocolo I (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2010), quando este avaliou as mesmas variáveis com um valor de corte de $400 \mu\text{m}$.

Para além dos fatores que conseguimos associar a uma boa resposta ao tratamento do EMD com anti-VEGF, têm sido recentemente associados outros, como a idade mais jovem dos doentes, os níveis menos graves da RD, a ausência de MER, a ausência de laser prévio na zona justa foveal e o EMD recente (Bressler et al., 2012; Channa et al., 2014; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2012, 2010; Elman et al., 2011).

4.3.3.1. Participação no estudo CHARTRES

Para clarificar estes e eventualmente outros fatores que possam influenciar o resultado visual final dos doentes submetidos a tratamento anti-VEGF para o EMD, desenhamos um estudo prospetivo e institucional, do qual sou o investigador principal.

O estudo CHARTRES (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01947881) é um estudo exploratório e prospetivo, da iniciativa do investigador.

O *spectral domain* OCT (SD-OCT), as retinografias e a angiografia fluoresceínica vão permitir caracterizar o EMD, com base na quantificação da espessura macular central, na presença e localização de quistos, na presença de edema macular difuso e de descolamento da retina neuro-sensorial, na integridade da camada dos segmentos internos/externos dos fotorreceptores, na quantificação de derrame (volume de líquido) nas diferentes camadas da retina e na presença e extensão de oclusão capilar.

Todos os parâmetros serão correlacionados para identificar as características do EMD que possam ser preditivas de bons ou maus resultados funcionais após o tratamento do EMD com anti-VEGF.

O objetivo principal deste estudo será caracterizar os olhos com EMD, antes e após o tratamento com ranibizumab, nos três seguintes grupos:

- Grupo de bons respondedores – Olhos / doentes com um aumento ≥ 10 letras na acuidade visual corrigida após o tratamento;
- Grupo de respondedores – Olhos / doentes com uma recuperação da acuidade visual entre ≥ 5 letras e <10 letras após o tratamento;
- Grupo de não respondedores – Olhos / doentes com um aumento <5 letras ou com uma diminuição da acuidade visual após o tratamento.

O objetivo secundário é correlacionar as diferentes características da retina (morfológicas e estruturais) com a acuidade visual e/ou com a resposta ao tratamento.

Serão incluídos doentes diabéticos tipo 2, que apresentem EMD com envolvimento foveal em pelo menos um dos olhos e com indicação para o tratamento intravítreo com ranibizumab, mas que não tenham realizado tratamentos intravítreos prévios.

Os participantes serão tratados e acompanhados de acordo com a prática clínica habitual para os doentes que são submetidos a injeção intravítrea de ranibizumab devido ao EMD. Todos receberão uma dose de carga inicial de 3 injeções intravítreas de ranibizumab, no mês 0, mês 1 e mês 2, continuando em regime PRN, com mais injeções mensais até haver uma estabilização da acuidade visual em 3 visitas consecutivas. Atingido esse ponto,

poderemos suspender o tratamento, e as injeções só serão retomadas se ocorrer uma diminuição da acuidade visual devido à progressão do EMD. Nesse caso, voltaremos a administrar injeções mensais de ranibizumab, até se alcançar novamente a estabilidade da acuidade visual em 3 visitas consecutivas. Serão efetuadas visitas mensais e o seguimento será feito durante 6 meses.

Este estudo iniciou-se em janeiro de 2014, após a aprovação das entidades reguladoras, e prevê a inclusão de um total de 70 doentes; a 31 de julho de 2014 estavam já 37 doentes incluídos.

4.3.4. Contributo pessoal na avaliação do efeito dos anti-VEGF na espessura da coroide

Apesar de todo o conhecimento existente, a fisiopatologia da RD continua por esclarecer em absoluto. As alterações da permeabilidade vascular da retina, nomeadamente a rotura da BHR interna, são mecanismos fisiopatológicos centrais (Ciulla et al., 2002; Cunha-Vaz et al., 1975). No entanto, a coroide, que assegura a nutrição e oxigenação da retina externa, nomeadamente a elevada atividade metabólica dos fotorreceptores (Bill and Sperber, 1990), tem sido alvo de crescente interesse nos últimos anos, acreditando-se que possa contribuir para a fisiopatologia da diabetes ocular (Cao et al., 1998). Até recentemente, existiam poucos e limitados métodos disponíveis para avaliar a coroide de modo fiável *in vivo*, devido à sua localização profunda, atrás do EPR (Harris et al., 1999). Nesse âmbito, o OCT abriu uma nova janela no estudo da estrutura da coroide, estando disponível na maioria dos aparelhos convencionais uma opção de *software* de aquisição específica para esse efeito, o método *enhanced depth imaging* (EDI) (Spaide et al., 2008). Sendo o EDI-OCT uma ferramenta útil e acessível para estudar a coroide *in vivo*, tem vindo a ser utilizado no estudo de diversas patologias, nomeadamente da RD (Esmaeelpour et al., 2011; Querques et al., 2012; Regatieri et al., 2012; Vujosevic et al., 2012).

A maioria dos trabalhos publicados até ao desenho do nosso estudo sugeria que os olhos de doentes diabéticos apresentavam uma diminuição da EC subfoveal, quando comparados com os de indivíduos saudáveis (Esmaeelpour et al., 2011; Querques et al., 2012; Regatieri et al., 2012; Vujosevic et al., 2012). Já posteriormente ao nosso trabalho, a controvérsia neste tema surgiu. Xu *et al.* (Xu et al., 2013) descreveram um aumento da EC em doentes com DM, embora a presença de RD não tenha sido associada a anomalias na EC. Já Kim *et al.* (Kim et al., 2013) verificaram que olhos com EMD apresentavam uma EC superior aos olhos sem edema e que olhos com RDP também apresentavam uma coroide significativamente mais espessa do que os restantes estádios de RD e do que os olhos controlo.

Considerando as evidências acima descritas do potencial envolvimento da coroide na fisiopatologia da RD, o nosso grupo decidiu, pela primeira vez, estudar o efeito dos tratamentos disponíveis para esta patologia na EC, nomeadamente dos agentes antiangiogénicos que têm vindo a ser utilizados de modo crescente. Estes encontram-se já aprovados para tratamento do EMD (Ford et al., 2012). No caso da RDP, a panfotocoagulação retiniana continua a ser o *gold standard*, embora seja expectável que os antiangiogénicos, como coadjuvantes ou em monoterapia, venham a ser progressivamente considerados (Salam et al., 2011).

Quando administrados por via intravítrea, os anti-VEGF podem atingir a coroide e bloquear o VEGF (Gaudreault et al., 2007) que é essencial para a normal função da vasculatura coroideia (Lowe et al., 2007). Assim, o nosso grupo levantou a hipótese de que os agentes anti-VEGF poderiam ter um impacto na EC, desenvolvendo um estudo transversal que foi recentemente publicado (Laíns and Figueira et al., 2014) e cujos principais resultados passo a descrever e a discutir.

Metodologia

O nosso estudo intitulado “*Choroidal thickness in diabetic retinopathy: the influence of antiangiogenic therapy*” foi um estudo multicêntrico, que envolveu a participação de 4 centros nacionais. Foram apenas incluídos doentes que apresentavam RD bilateral, com os dois olhos classificados com o mesmo estágio, e que tenham sido submetidos a injeções de anti-VEGF em associação com laser no olho de estudo e apenas tratamento convencional com laser no olho adelfo. Vários critérios de exclusão foram adicionalmente considerados, nomeadamente fatores com impacto conhecido na EC, como erro refrativo superior a 3 dioptrias de equivalente esférico, entre outros que são descritos por completo no nosso artigo.

Para efeitos de análise estatística, os doentes foram divididos em dois grupos, de acordo com o estágio de RD e com a história de tratamentos prévios: grupo RDNP + EMD – doentes com RDNP em ambos os olhos e com EMD difuso, que tinham sido submetidos a tratamento com laser macular em ambos os olhos e injeções intravítreas de anti-VEGF em apenas um olho; grupo RDP – doentes com RDP em ambos os olhos, com ou sem história de EMD, tratados com panfotocoagulação nos dois olhos e injeções de anti-VEGF em apenas um olho.

Protocolo do estudo

Todos os doentes foram submetidos a um exame oftalmológico completo e os seus dados demográficos e clínicos prévios recolhidos (nomeadamente o tipo de tratamentos prévios para a RD, como fotocoagulação macular – número de sessões, de *spots* e data da última sessão, panfotocoagulação retiniana – com recolha dos mesmos dados e injeções intravítreas – número de injeções, tipo de agente injetado e data da última injeção).

Na mesma visita, todos os doentes eram também submetidos a SD-OCT (Spectralis HRA+OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) com um protocolo *High Resolution Volume*. Para melhor visualização da coroide, as imagens foram adquiridas utilizando o protocolo EDI (Spaide et al., 2008).

Com os OCT obtidos, a espessura macular central foi obtida de modo semiautomático. Para a medição da EC, todos os volumes de OCT obtidos foram exportados em formato *Extensible Markup Language* e analisados através de um *software* de segmentação manual e cálculo, desenvolvido em MATLAB (The Mathworks, Natick, MA, EUA). Dois observadores independentes, sem acesso ao diagnóstico, efetuaram a segmentação utilizando este *software* – marcaram manualmente pontos de controlo, para calcular as superfícies correspondentes ao complexo EPR/membrana de Bruch, identificável como o limite externo da linha hiper-refletiva, e ao limite interno da interface coroide/esclera. Estes procedimentos foram efetuados nos 5 B-scans centrais de cada volume de OCT (centrofoveal, 2 imediatamente superiores e 2 imediatamente inferiores). Recorrendo a funções *Thin-Plate Splines*, calcularam então as superfícies de menor energia de torção que continham os pontos manualmente identificados para ambos os limites da coroide, de forma a obter as duas interfaces. A partir destas, foram calculados de modo automático os valores de espessura no B-scan centrofoveal em intervalos regulares de 500 μm . Adicionalmente, foram calculados a média e o desvio-padrão de todas as espessuras envolvidas pela circunferência de 500 μm de raio centrada na fóvea, obtendo-se a EC no círculo central submacular de 1 mm de diâmetro, que designámos como espessura da coroide central (ECC). Quando existiam diferenças iguais ou superiores a 20% entre os 2 observadores que efetuaram as medições, eu próprio repeti todas as segmentações, utilizando o mesmo método descrito e também sem acesso ao diagnóstico ou a medições prévias.

Resultados

Foi possível incluir 25 doentes com RD (50 olhos), com idade média de 60.7 (desvio-padrão \pm 10.8 anos). Onze doentes (22 olhos) foram incluídos no grupo RDNP+EMD e os restantes no grupo RDP, embora 79% dos olhos deste último grupo tenham tido em algum

momento EMD. A sua caracterização clínica e demográfica é detalhada no nosso artigo (Laíns and Figueira et al., 2014). Como explicitado, todos estes doentes tinham história de laser em associação com terapêutica anti-VEGF no olho de estudo, tendo recebido apenas laser no olho adelfo. A análise dos registos clínicos prévios revelou que, à data da realização dos referidos tratamentos, não apresentavam diferença estatisticamente significativa na melhor acuidade visual corrigida entre os olhos com diferentes tratamentos em nenhum dos grupos do nosso estudo (RDNP + EMD $P = 0.07$; RDP $P = 0.68$).

○ *Medições da EC*

A EC no B-scan centrofoveal variou significativamente de acordo com a localização das medições ($P < 0.001$), sendo superior na região subfoveal e diminuindo para a periferia, sobretudo nasal. No grupo RDP, 6 dos 28 olhos incluídos não apresentavam história de EMD e nunca tinham sido submetidos a laser focal, o que poderia representar uma variável de confundimento. Assim, foi feita uma comparação entre a EC dos olhos deste grupo, que tinham recebido terapêutica macular, e aqueles que nunca tinham recebido, não se verificando nenhuma diferença significativa em nenhuma das medições nem localizações consideradas ($P \geq 0.40$).

Não se verificou a presença de correlação entre a ECC e a espessura macular central em nenhum dos grupos de estudo.

○ *EC e injeções anti-VEGF*

Para avaliar a influência das injeções anti-VEGF na EC, começámos por efetuar uma comparação entre todos os olhos (25) que tinham recebido injeções e os olhos adelfos apenas submetidos a terapêutica laser. Esta comparação revelou que os primeiros apresentavam uma diminuição estatisticamente significativa da ECC ($248.5 \pm 73.7 \mu\text{m}$ *versus* $285.6 \pm 76.9 \mu\text{m}$, $P = 0.002$) e da EC em 11 das 13 localizações efetuadas ($P < 0.05$), incluindo a subfoveal ($P = 0.004$).

De seguida, efetuámos a mesma análise, separadamente para cada um dos grupos, cujos resultados são apresentados em detalhe no nosso artigo. Em resumo, no grupo RDP, os olhos tratados com anti-VEGF apresentaram uma ECC ($P = 0.02$) e uma EC subfoveal ($P = 0.03$) significativamente reduzidas. Nas restantes localizações do B-scan centrofoveal, estes olhos tinham também uma EC reduzida, embora só atingindo significado estatístico em 4 das 12 localizações ($P < 0.05$). No caso do grupo RDNP+EMD, os olhos tratados com anti-VEGF também apresentavam uma ECC significativamente reduzida, comparados com olhos tratados apenas com laser ($P = 0.04$) (Figura 4.2). No B-scan centrofoveal, embora

apresentassem sempre valores menores de EC, esta redução apenas se revelou significativa em apenas uma das localizações avaliadas.

Considerando que nem todos os doentes tinham recebido o mesmo agente anti-VEGF (pegaptanib n=6, bevacizumab n=5 e ranibizumab n=14), avaliámos a hipótese de se tratar de um possível fator confundidor, o que não se verificou em nenhuma das análises efetuadas.

Investigámos também uma possível correlação entre o número de injeções anti-VEGF e a EC, que se verificou considerando todos os olhos em conjunto (ECC: $P = 0.03$, $R = -0.42$), e que sugeriu que um número maior de administrações intravítreas estava associado a uma EC mais fina. O mesmo aconteceu na análise isolada do grupo RDNP + EMD, mas não no grupo RDP. Também não se verificou uma correlação estatisticamente significativa entre o tempo desde a última injeção e a EC em nenhuma das avaliações efetuadas.

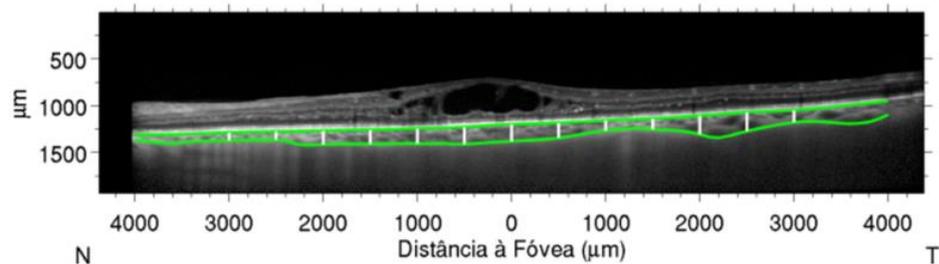


Figura 4.2 – Medições da EC no OCT num olho com RDNP+EMD. N – Nasal; T – Temporal.

Discussão

Previamente ao nosso estudo, outros grupos tinham já avaliado com OCT-EDI a EC de olhos com estádios avançados de RD, verificando, na sua maioria, uma redução da mesma quando comparada com a de olhos de indivíduos saudáveis (Esmaeelpour et al., 2011; Querques et al., 2012; Regatieri et al., 2012; Vujosevic et al., 2012). No entanto, nenhum se tinha focado no potencial efeito das injeções anti-VEGF nesta estrutura ocular. Ora, o nosso estudo permitiu comparar olhos com RD tratados com injeções de anti-VEGF com olhos dos mesmos doentes e com o mesmo nível de RD, exclusivamente tratados com fotocoagulação laser. Trata-se, na verdade, de um dos pontos mais relevantes deste trabalho que, ao incluir olhos dos mesmos doentes, permitiu remover outros fatores potencialmente confundidores que poderiam ter um impacto adicional nas medições da EC.

Tanto quanto temos conhecimento, o nosso grupo foi o primeiro a verificar que olhos com RDP ou com RDNP + EMD, tratados com agentes anti-VEGF e fotocoagulação, apresentavam uma ECC e EC subfoveal mais fina do que olhos apenas tratados com laser. A

análise individual de cada grupo revelou resultados semelhantes. Estes resultados são relevantes, particularmente os da ECC, já que sugerem que as injeções anti-VEGF podem interferir com a EC submacular de olhos diabéticos.

O VEGF desempenha uma função crítica nos tecidos humanos vasculares, sendo robustamente expresso nos estádios embrionários e essencial para manter a fenestração dos tecidos vasculares nos adultos (Maharaj and D'Amore, 2007). A coroide não é exceção. O EPR secreta VEGF para a vasculatura coroideia e este último desempenha uma função trófica, tendo sido os seus recetores identificados tanto na coriocapilar como nos grandes vasos coroideus (Saint-Geniez et al., 2006). Na verdade, tanto estudos *in vitro* (Blaauwgeers et al., 1999) como *in vivo* (Marneros et al., 2005) sugerem que a coroide é altamente dependente de VEGF.

Estudos com modelos animais submetidos a injeções intravítreas de ranibizumab (Gaudreault et al., 2007) e bevacizumab (Heiduschka et al., 2007) demonstraram que estes agentes são capazes de penetrar todas as camadas retinianas e de atingir a coroide, onde podem acumular-se e bloquear o VEGF. Como consequência, podem originar redução da fenestração vascular (Shimomura et al., 2009) e induzir microangiopatia trombótica, alterando assim o fluxo nos vasos coroideus (Schraermeyer and Julien, 2012).

Em humanos, até ao nosso estudo, não existia nenhum outro a avaliar os efeitos dos anti-VEGF na EC na RD. Na DMI estavam publicados resultados contraditórios: Yamazaki *et al.* (Yamazaki et al., 2012) verificaram uma diminuição da EC subfoveal em olhos com DMI exsudativa tratados com ranibizumab intravítreo, mas outros estudos não a reconheceram (Ellabban et al., 2012). Na neovascularização miópica tinha sido descrito um efeito temporário de redução da EC após injeções de bevacizumab intravítreo (Sayanagi et al., 2011). A RD tem uma fisiopatologia distinta da DMI e da neovascularização miópica. No entanto, os resultados obtidos no nosso estudo exploratório são consistentes relativamente a outros previamente descritos nestas patologias (Sayanagi et al., 2011; Yamazaki et al., 2012). Os anti-VEGF, ao atingirem a coroide dos olhos diabéticos, podem bloquear o VEGF, que é essencial para a sua normal fisiologia, e assim induzir uma redução do fluxo vascular coroideu, que pode resultar numa redução da EC submacular avaliada por OCT, nomeadamente a ECC. Se esta redução é dependente ou não do número de injeções, não nos foi possível concluir com o nosso estudo, nomeadamente devido à sua natureza transversal. Considerando todos os olhos em conjunto, ou apenas olhos com RDNP + EMD, verificámos uma correlação entre um maior número de injeções e uma diminuição da EC. No entanto, em olhos com RDP o mesmo não aconteceu.

Importa ainda referir que os doentes do nosso estudo foram tratados com diferentes agentes antiangiogénicos que diferem nas suas características biológicas. Apesar deste facto,

não encontramos no nosso trabalho diferenças significativas entre os três agentes, o que pode dever-se a um verdadeiro efeito indistinto na EC ou a um reduzido número de olhos incluídos tratados com pegaptanib e bevacizumab.

Já posteriormente ao nosso trabalho, outros grupos vieram também a focar-se em questões de investigação semelhantes. Sonoda *et al.* (Sonoda et al., 2014) efetuaram um ensaio clínico randomizado para comparar a eficácia de uma injeção intravítrea de triamcinolona com uma de bevacizumab, em olhos com EMD (com RDNP ou RDP). O *outcome* primário definido foi a redução da EC subfoveal, comparando a visita inicial com todas as subsequentes (desde as 24 horas após injeção até às 12 semanas). Os autores concluíram que esta se encontrava significativamente reduzida nos olhos tratados com triamcinolona intravítrea, não acontecendo o mesmo nos olhos tratados com bevacizumab. São portanto conclusões diferentes das obtidas no nosso trabalho, que podem ser justificadas maioritariamente pelas diferenças de desenho do estudo. Embora se tenha tratado de um ensaio clínico randomizado, estes olhos receberam apenas uma injeção e foi avaliada apenas a EC subfoveal. No nosso estudo, foi escolhida a ECC que representa uma média de todas as EC no círculo central de 1 mm de diâmetro, constituindo assim uma medida com maior relevância clínica. Para além disso, a maioria dos olhos do nosso estudo tinha recebido várias injeções, verificando-se mesmo uma correlação entre o número destas e a redução de EC, quando considerados todos os olhos. Já Lee *et al.* (Lee et al., 2014) publicaram um estudo retrospectivo para avaliar a EC com EDI-OCT antes e 3 meses após tratamento (com avaliações 1 mês após cada tratamento) de olhos diabéticos com RDNP+EMD ou RDP de alto risco. Os olhos incluídos tinham efetuado um de três tratamentos: bevacizumab em monoterapia (olhos só com EMD), panfotocoagulação em monoterapia (olhos com RDP sem EMD) e bevacizumab em associação com panfotocoagulação (olhos com RDP associada a EMD). De modo semelhante ao nosso trabalho, os autores verificaram uma diminuição da EC após as injeções de anti-VEGF.

Limitações

A principal limitação do nosso estudo é o reduzido tamanho da amostra incluída, que se deveu sobretudo aos estritos critérios de inclusão que definimos, que exigiam que apenas fossem considerados doentes com RD bilateral do mesmo estágio, tendo ambos os olhos recebido fotocoagulação laser e apenas um dos olhos injeções de anti-VEGF. No entanto, foi este critério que nos permitiu reduzir potenciais vieses. No que toca à segmentação e medições da coroide, como detalhado, estas foram efetuadas por dois avaliadores independentes e um terceiro sénior interveio em casos de discrepância. No entanto, o facto de se tratar de um processo manual é outra limitação. Entretanto foram já descritas algumas

propostas de segmentação automática da coroide (Alonso-Caneiro et al., 2013), que poderão ter potencial para uso no futuro.

Considerações pessoais e propostas para o futuro

O estudo apresentado sobre o efeito dos agentes antiangiogénicos na EC de olhos diabéticos, desenvolvido pelo nosso grupo, tem na nossa opinião particular relevância. Por um lado, foi o primeiro publicado a abordar esta questão de investigação, dando depois lugar a diversos estudos no mesmo âmbito. Por outro lado, teve um desenho simples e claro, ao comparar olhos dos mesmos doentes com os de doentes de abordagens terapêuticas diferentes, permitindo assim destacar o efeito dos anti-VEGF de outros fatores potencialmente confundidores. Perante os nossos resultados e perante a controvérsia posteriormente gerada em alguns destes tópicos na literatura, será sem dúvida uma área de investigação a explorar no futuro. Um estudo prospetivo, com avaliações seriadas pré e pós-tratamento a longo prazo, poderá contribuir para esclarecer as controvérsias existentes e para compreender melhor a fisiopatologia da RD, nomeadamente o papel da coroidopatia diabética. Novas tecnologias de imagem, nomeadamente com os *Sweep* OCT, parecem facilitar o estudo da coroide, pelo que podem ser úteis para uma melhor clarificação deste tópico.

A coroide é uma estrutura vital para o funcionamento dos fotorreceptores e os anti-VEGF são, cada vez mais, uma realidade na nossa prática clínica diária, pelo que o seu efeito e ações nos tecidos circundantes devem ser esclarecidos.

4.3.5. Discussão sobre o uso dos anti-VEGF no tratamento do EMD

Os anti-VEGF intravítreos foram os responsáveis pela grande mudança ocorrida nos últimos anos no tratamento do EMD. Após décadas, em que a fotocoagulação laser focal ou em grelha eram as únicas armas terapêuticas disponíveis, que apenas se limitavam a estabilizar a visão, passou a ser possível, com estes novos fármacos, melhorar e preservar a longo prazo a acuidade visual dos doentes com EMD.

De uma forma geral, todos os estudos realizados com injeções intravítreas de fármacos anti-VEGF mostraram que estas são eficazes no tratamento do EMD e que têm melhores resultados comparativamente ao laser em monoterapia.

Ainda existe uma grande controvérsia em saber qual das quatro moléculas anti-VEGF atualmente disponíveis é a mais eficaz e segura no tratamento do EMD. Uma recente meta-análise sugere que todas têm uma eficácia semelhante, mas estes autores deixam claro que, à luz dos estudos atuais, a evidência científica que suporta esta conclusão é fraca (Ollendorf et al., 2013).

O pegaptanib, apesar de ter demonstrado, nos estudos de fase II (EOP1005) e fase III (EOP1013), ser mais eficaz que o laser no tratamento do EMD, nunca recebeu aprovação para esta indicação terapêutica. O facto de a sua eficácia ter sido considerada inferior aos outros fármacos anti-VEGF, no tratamento da DMI exsudativa, comprometeu decisivamente o seu desenvolvimento, sendo atualmente apenas residual a sua utilização em oftalmologia (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2012; Zechmeister-Koss and Huic, 2012).

Existe apenas um estudo randomizado e prospetivo que compara o ranibizumab com o bevacizumab no tratamento do EMD. Os 48 doentes (63 olhos) incluídos neste estudo foram seguidos durante um ano (Nepomuceno et al., 2013). Os resultados mostraram um efeito semelhante dos dois fármacos na redução da espessura macular central. Houve também uma melhoria significativa da acuidade visual nos dois grupos, mas significativamente maior no grupo que recebeu o ranibizumab em duas visitas: semana 8 ($P = 0.032$) e semana 32 ($P = 0.042$). O número médio de injeções foi superior nos olhos tratados com bevacizumab, comparativamente com os olhos que receberam ranibizumab (9.84 *versus* 7.67; $P = 0.005$) (Nepomuceno et al., 2013).

Na presente data, o ranibizumab e o aflibercept são os únicos anti-VEGF com aprovação das entidades reguladoras do medicamento para serem utilizados no tratamento do EMD, pelo que o uso de outros antiangiogénicos para este fim é atualmente considerado *off-label*.

O DRCR.net está a efetuar um estudo prospetivo, multicêntrico e randomizado que comparará diretamente o ranibizumab, o bevacizumab e o aflibercept no tratamento do EMD (Protocolo T - ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01627249) (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, 2012). Os resultados deste importante estudo são aguardados para final de 2014 ou início de 2015 e serão certamente essenciais para clarificar a eficácia e, eventualmente, a segurança relativa de cada um destes fármacos no tratamento do EMD.

Alguns estudos prospetivos e randomizados foram realizados para investigar uma eventual sinergia na eficácia terapêutica da associação do antiangiogénico com corticosteroide no tratamento do EMD. A maioria destes trabalhos compara o bevacizumab em monoterapia *versus* associado à triamcinolona e, de uma forma unânime, mostra que não existe superioridade em termos de melhoria da acuidade visual, com o tratamento combinado, embora seja de realçar que se trataram de estudos de reduzidas dimensões e de curta duração (Ahmadieh et al., 2008; Lim et al., 2012; Soheilian et al., 2009, 2007).

Um dado importante é o facto de que todos os ensaios clínicos de fase II e III, que confirmaram, com o mais elevado grau de evidência, a utilidade destes fármacos no

tratamento do EMD, apenas incluíram doentes que tinham compromisso visual devido a um aumento da espessura retiniana que atingia o centro da mácula.

Os ensaios clínicos que comprovaram a eficácia destes fármacos tinham todos como primeiro *endpoint* a melhoria da acuidade visual e, habitualmente, como *endpoints* secundários a evolução da espessura retiniana e a segurança do tratamento. Só mais recentemente se começou a fazer referência a outras vantagens na utilização dos anti-VEGF (Comyn et al., 2014). O estudo LUCIDATE, institucional, prospetivo e realizado no *Moorfields Eye Hospital*, avaliou 33 olhos com EMD, randomizados na proporção 2:1 para o tratamento com ranibizumab e para o tratamento com laser. Ao fim de um ano de seguimento, como era expectável, os olhos tratados com ranibizumab tiveram uma melhor recuperação da acuidade visual (+6 *versus* -0.9 letras). Este estudo também mostrou que o grupo tratado com anti-VEGF teve melhores resultados na diminuição da espessura e na recuperação da normal estrutura macular no OCT, na avaliação da visão cromática, na sensibilidade retiniana avaliada por microperimetria e nas amplitudes centromaculares do eletrorretinograma (ERG) multifocal; por outro lado, os autores concluíram que a preservação do ERG *full-field* pressupõe não haver um efeito prejudicial na função retiniana global com este tipo de tratamento (Comyn et al., 2014).

Alguns destes ensaios demonstraram ainda que a melhor recuperação da visão, verificada com os anti-VEGF, teve um impacto benéfico e significativamente mais favorável nos doentes que receberam estes tratamentos, nomeadamente na sua qualidade de vida, avaliada pelo questionário NEI-VFQ-25 que quantifica aspetos da qualidade de vida dependente da visão do doente (Loftus et al., 2011; Mitchell et al., 2012).

Outra grande vantagem na utilização dos antiangiogénicos no tratamento do EMD é a sua capacidade de melhorar o nível da RD e impedir a progressão para estádios mais graves e mais difíceis de tratar como a RDP (Bressler et al., 2013b; Brown et al., 2013; Campochiaro et al., 2014; Do et al., 2012; Korobelnik et al., 2014; Massin et al., 2010; Nguyen et al., 2012; Sultan et al., 2011). Com estas novas armas terapêuticas deixamos de tratar apenas os sintomas, neste caso a perda visual, passando a intervir na própria doença, controlando mais eficazmente a RD. Os benefícios desta grande mudança não estão, na minha opinião, ainda bem valorizados mas, muito provavelmente no futuro, teremos percentualmente menos casos de situações graves de RD nos doentes que tenham recebido terapêutica anti-VEGF para o controlo do EMD.

Aparentemente, os ensaios que tiveram um maior número de injeções obtiveram as melhores recuperações de visão (Quadro 4.2), no entanto, não existe um consenso quanto ao melhor regime terapêutico para tratar os doentes. O ranibizumab refere, no seu Resumo das Características do Medicamento (RCM), a realização de injeções mensais, até se atingir a

acuidade visual máxima, sendo suspenso o tratamento quando essa visão se mantém estável em três visitas consecutivas. A partir desse momento, o doente passa a realizar controlos mensais da acuidade visual, sendo retomado o tratamento mensal se houver agravamento da visão devido ao EMD, até se atingir nova estabilização. No entanto, para cumprir esta recomendação, a logística dos serviços de oftalmologia passa por momentos difíceis, dado o elevado número de doentes em tratamento e/ou vigilância, nas diferentes patologias retinianas atualmente tratadas com injeções intravítreas. Certamente que este é um assunto que merecerá a atenção de muitos investigadores, para otimizar a eficácia destes tratamentos, com um menor número possível de visitas e injeções. O estudo RETAIN já introduziu o conceito do regime T&E neste tipo de patologia, conseguindo reduzir significativamente as deslocações e consultas do doente. O aflibercept, recentemente aprovado para o tratamento do EMD, pela sua ação mais prolongada, poderá também proporcionar regimes terapêuticos mais vantajosos. Nos estudos VIVID e VISTA era recomendada uma dose de carga de 5 injeções mensais, seguida de retratamentos a cada 2 meses.

Os preços destes novos fármacos aumentaram exponencialmente os custos e orçamentos dos sistemas de saúde. Por este motivo, algumas entidades limitam, de forma precisa, a sua utilização.

O *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, no Reino Unido, apenas autoriza a administração do ranibizumab nos casos de EMD com espessura macular central > 400 μm (National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2013). Esta decisão baseou-se nos resultados do estudo RESTORE em que os olhos com < 300 μm tiveram uma resposta semelhante ao laser e, entre 300 a 400 μm , tiveram melhorias mínimas (Mitchell et al., 2011).

A questão económica é também a principal, se não a única, justificação para o uso do bevacizumab em oftalmologia. O seu custo, após divisão da ampola, pode chegar a 5-10% do preço do ranibizumab, o que torna sem dúvida atrativa esta opção, apesar dos aspetos legais relacionados com o uso *off-label* de fármacos.

Numa altura em que os recursos são cada vez mais escassos, torna-se crucial a individualização terapêutica, tentando ajustar o tratamento mais eficaz e adequado a cada doente em particular. A identificação de marcadores que nos ajudem a identificar antecipadamente os doentes que possam vir a beneficiar destas terapêuticas mais onerosas será fundamental nesta caminhada.

A importância do controlo metabólico da DM já foi investigada em alguns ensaios clínicos, não havendo aparentemente relação dos níveis de HbA1c com a recuperação visual dos olhos com EMD tratados com ranibizumab (Nguyen et al., 2012). No entanto, não nos

podemos esquecer de que os doentes incluídos nestes ensaios clínicos não correspondem à população da prática clínica, sendo excluídos aqueles com pior controlo metabólico, hipertensão descontrolada, insuficiência renal, doença coronária grave, entre outros, pelo que o efeito que estas variáveis sistémicas podem ter na resposta terapêutica aos anti-VEGF ainda continua por esclarecer.

A acuidade visual inicial, a espessura macular central inicial e a sua variação nos primeiros meses, os padrões do edema no OCT, a idade do doente, o nível de RD, a presença de laser prévio e a duração do edema têm sido referidos como potenciais fatores preditivos da acuidade visual final nos olhos com EMD tratados com anti-VEGF (Bressler et al., 2012; Channa et al., 2014; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2012, 2010; Elman et al., 2011; Mitchell et al., 2011; Santos et al., 2014). Estamos esperançados de que o nosso estudo CHARTRES seja importante para clarificar a validade de algumas destas variáveis.

A questão da segurança no tratamento desta patologia é fundamental, porque estes fármacos poderão estar teoricamente associados a efeitos adversos, em especial ligados ao foro cardiovascular, o que é mais delicado quando se administram a diabéticos com RD que têm à partida maior fator de risco para este tipo de complicações. Até à data não existem dados suficientes que permitam clarificar este receio, nem tão-pouco dados concretos que permitam saber se existe alguma molécula mais segura em relação às outras. Provavelmente só com mais ensaios clínicos, de muito grande dimensão, de preferência com comparação direta entre fármacos, vai ser possível chegar a alguma conclusão.

Os eventos adversos oculares estão mais frequentemente associados à via de administração e, segundo os dados disponíveis, de acordo com a frequência habitual das outras patologias, como a DMI.

A EC parece estar mais reduzida nos estádios mais avançados da RD, mas o nosso grupo demonstrou, pela primeira vez, que os anti-VEGF parecem agravar ainda mais este efeito e que o número de injeções pode influenciar a magnitude desta redução (Laíns and Figueira et al., 2014). O impacto que este achado terá na fisiopatologia e progressão da RD ainda está por esclarecer. Novas técnicas imagiológicas serão certamente importantes para permitir melhor avaliação da estrutura coroideia.

4.3.6. Publicações sobre o tema

- Cunningham, E.T., Adamis, A.P., Altaweel, M., Aiello, L.P., Bressler, N.M., D’Amico, D.J., Goldbaum, M., Guyer, D.R., Katz, B., Patel, M., Schwartz, S.D., Macugen Diabetic Retinopathy Study Group, 2005. A phase II randomized double-masked trial of

- pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 112, 1747–57. doi:10.1016/j.opthta.2005.06.007
- Loftus, J. V, Sultan, M.B., Pleil, A.M., Macugen 1013 Study Group, 2011. Changes in vision- and health-related quality of life in patients with diabetic macular edema treated with pegaptanib sodium or sham. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 52, 7498–505. doi:10.1167/iovs.11-7613
 - Sultan, M.B., Zhou, D., Loftus, J., Dombi, T., Ice, K.S., Macugen 1013 Study Group, 2011. A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118, 1107–18. doi:10.1016/j.opthta.2011.02.0453.
 - Santos, A.R., Gomes, S.C., Figueira, J., Nunes, S., Lobo, C.L., Cunha-Vaz, J.G., 2014. Degree of decrease in central retinal thickness predicts visual acuity response to intravitreal ranibizumab in diabetic macular edema. *Ophthalmologica.* 231, 16–22. doi:10.1159/000355487
 - Láíns and Figueira, J., Santos, A.R., Baltar, A., Costa, M., Nunes, S., Farinha, C., Pinto, R., Henriques, J., Silva, R., 2014. Choroidal thickness in diabetic retinopathy: the influence of antiangiogenic therapy. *Retina* 34, 1199–207. doi:10.1097/IAE.0000000000000053

TRATAMENTO DO EMD COM CORTICOSTEROIDES

4.4. Tratamento do EMD com corticosteroides

Desde há longa data que se sabe que a inflamação desempenha um papel importante na patogénese da RD, sendo o EMD considerado por muitos um processo inflamatório de baixa intensidade, no qual participam numerosos mediadores celulares e humorais (Capítulo 2, secção 2.2) (Adamis, 2002).

Assim, o racional para a utilização dos corticosteroides no tratamento do EMD é o bloqueio da cadeia pró-inflamatória. Os principais mecanismos conhecidos que explicam a eficácia destes fármacos no tratamento do EMD são a estabilização da BHR nos vasos retinianos e consequente regulação da sua permeabilidade por indução das *tight junctions* entre as células endoteliais (Antonetti et al., 2002; Bhagat et al., 2009; Stefánsson, 2009), o bloqueio da produção de VEGF e de outros mediadores pró-inflamatórios (Edelman et al., 2005; Fischer et al., 2001; Nauck et al., 1998, 1997) e a inibição da leucostasis (Tamura et al., 2005).

Múltiplas publicações da década passada reportaram incontestáveis benefícios a curto prazo dos corticosteroides no tratamento *off-label* do EMD resistente à fotocoagulação laser. A via intravítrea, apesar de invasiva, permitia um fácil acesso dos esteroides ao local onde era desejada a sua ação, evitando os efeitos sistémicos altamente nocivos que produzem nos diabéticos. Os corticosteroides mais utilizados para tratamentos oftalmológicos intravítreos são o acetono de triamcinolona, a dexametasona e a fluocinolona. Estes fármacos, pela potência relativa que apresentam, necessitam apenas de pequenas concentrações administradas de forma intraocular para obter um efeito terapêutico (Quadro 4.4).

A triamcinolona, na forma de cristais, tem uma duração de ação mais longa, o que, aliada ao baixo custo, contribuiu para a sua grande popularidade na oftalmologia durante a última década. No entanto, cedo se percebeu que esta terapêutica tinha as suas limitações. O efeito transitório obrigava a injeções repetidas e os efeitos secundários associados não eram desprezíveis, como a endoftalmite, a catarata, o glaucoma, a inflamação ocular, o descolamento da retina, as hemorragias vítreas, entre outras (Sarao et al., 2014).

Só após a realização de estudos controlados, randomizados e de longa duração, comparando esta terapêutica com o laser convencional, o único aprovado na altura, foi possível avaliar a segurança e eficácia a longo prazo da triamcinolona no tratamento do EMD. Os resultados dos dois estudos mais importantes neste tópico – DRCR.net protocolo B (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, 2008; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2009a) e DRCR.net protocolo I (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2012, 2010; Elman et al., 2011) – foram no entanto decepcionantes.

Quadro 4.4 – Potência relativa dos corticosteroides

Corticosteroide	Potências relativas
Cortisona	0.8
Cortisol	1
Prednisolona	4
Metilprednisolona	5
Triamcinolona	5
Betametasona	25
Dexametasona	25
Fluocinolona	25

Fonte: Brunton et al., 2010

No DRCR.net protocolo B, foi comparado o tratamento do EMD com triamcinolona intravítrea em monoterapia, na dose de 1 mg ou 4 mg *versus* o laser convencional. Verificou-se que, na avaliação aos 4 meses, existia uma significativa melhoria da acuidade visual e da espessura macular central a favor dos grupos tratados com o fármaco de estudo em comparação com o grupo laser ($P \leq 0.001$); no entanto, aos 12 meses, a acuidade visual era semelhante nos 3 grupos, não havendo diferença estatisticamente significativa. Na avaliação aos 2 anos a tendência inicial já se tinha invertido, sendo a acuidade visual superior no grupo laser quando comparado com os tratados com a triamcinolona ($P \leq 0.02$).

Este pior resultado em termos visuais nos grupos tratados com o corticosteroide não parece estar apenas relacionado com o desenvolvimento de catarata, porque, se analisarmos apenas a subpopulação pseudofáquica desde o início do estudo, verificamos que a acuidade visual melhorou 2 letras nos grupos laser e 1 mg de triamcinolona e reduziu 1 letra no grupo de 4 mg, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os três (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, 2008; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2009a).

Em termos da evolução do edema, a espessura macular central medida por OCT também acompanhou os resultados visuais, sendo significativamente menor aos 2 anos no grupo laser, comparativamente aos 2 grupos do corticosteroide ($P \leq 0.001$) (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, 2008; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2009a).

Na altura, era prática corrente não a utilização da triamcinolona em monoterapia, mas sim associada à fotocoagulação laser, numa técnica que ficou conhecida por tratamento

combinado aproveitando a janela terapêutica. Após a administração de triamcinolona, era realizada nas semanas seguintes a fotocoagulação laser, aproveitando o rápido efeito deste fármaco na redução da espessura retiniana logo após a injeção – janela terapêutica – julgando que, desta forma, a fotocoagulação se tornava mais efetiva (Tao and Jonas, 2011).

Para testar esta abordagem terapêutica, o DRCR.net, no estudo conhecido por protocolo I, que também serviu para testar o ranibizumab *versus* o laser convencional no EMD, incluiu um grupo tratado com 4 mg de triamcinolona intravítrea e laser. Os resultados vieram, no entanto, confirmar os dados do protocolo B. Aos 2 anos a acuidade visual do grupo que recebeu o tratamento combinado era semelhante à do grupo tratado com laser convencional. Apenas a subpopulação dos olhos pseudofáquicos desde o início do estudo mostrou que a recuperação visual aos 24 meses nos olhos tratados com triamcinolona e laser era significativamente superior ao grupo só de laser e ao nível dos grupos que receberam o ranibizumab (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2012, 2010; Elman et al., 2011).

Um dado curioso e comum nos dois estudos é o facto de os doentes tratados com a dose de 4 mg de triamcinolona terem menor probabilidade de agravar o nível da sua RD (Bressler et al., 2009, 2013b; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2012, 2009a).

A nível de segurança, para além dos efeitos indesejados relacionados com a via intravítrea para administração do fármaco, ambos os estudos confirmaram a forte associação dos corticosteroides intraoculares ao aumento da tensão intraocular e ao desenvolvimento de catarata (Quadro 4.5) (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, 2008; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2012, 2010, 2009a; Elman et al., 2011).

Estes dois estudos acabaram por clarificar que a triamcinolona, em monoterapia ou associada ao laser, não é superior ao laser convencional no tratamento do EMD e, devido aos efeitos secundários associados a esta terapêutica intravítrea, a mesma deve ser abandonada. Apenas os doentes pseudofáquicos poderão eventualmente beneficiar desta abordagem terapêutica, de acordo com o estudo DRCR.net Protocolo I.

A dexametasona solúvel injetada por via intravítrea, devido à curta semivida, nunca foi considerada opção para o tratamento do EMD.

Com o objetivo de diminuir o número de injeções e permitir a libertação do fármaco durante um longo período de tempo, surgiram, nos últimos anos, novos implantes de libertação lenta de corticosteroides. O Ozurdex[®] e o Iluvien[®], além da sua fácil aplicação intraocular, permitem libertar respetivamente dexametasona e fluocinolona, de uma forma controlada, previsível e por um período de tempo considerável.

Tivemos oportunidade de acompanhar em vários ensaios clínicos o desenvolvimento destes implantes, muito antes da sua aprovação e entrada no mercado. Os ensaios clínicos em causa são os protocolos 206207-016 na DMI (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00511706), 206207-014 nas uveítes não infecciosas (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00333814), 206207-008 – GENEVA nas oclusões venosas (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00168324) e, por fim, no EMD, os estudos 206207-010 – MEAD (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00168389) e protocolo C-01-05-001 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00344968).

4.4.1. Contributo pessoal em estudos com a triamcinolona

Como já mencionado, o acetinado de triamcinolona, apesar de não ter nenhuma indicação terapêutica ocular, foi largamente utilizado na década passada. Nomeadamente no CRIO-CHUC, tivemos oportunidade de aplicar este fármaco no EMD e rapidamente nos apercebemos das suas limitações, mais tarde confirmadas pelos estudos do DRCR.net já descritos (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, 2008; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2012, 2010, 2009a; Elman et al., 2011).

A cirurgia de catarata num doente com RD, em especial com EMD, é um desafio para o oftalmologista, mas a sua remoção é muitas vezes importante para recuperar a visão, bem como para permitir controlar e tratar adequadamente a RD. No entanto, está comprovado que, nos diabéticos, ocorre mais frequentemente edema macular pós-cirúrgico ou, quando ele existe pré-operatoriamente, está associado a um risco acrescido de agravamento, com consequente impacto visual (Gupta and Gupta, 2001; Hayashi et al., 2009; Kim et al., 2007; Lobo, 2012; Menchini et al., 2003; Murtha and Cavallerano, 2007).

Neste âmbito realizámos na nossa instituição – CRIO-CHUC – entre 2007 e 2008, um outro estudo, prospetivo, randomizado e controlado, cujo objetivo era testar a eficácia e segurança da triamcinolona intravítrea em doentes com EMD refratário submetidos a cirurgia de catarata.

Foram incluídos 38 diabéticos com EMD, confirmado por OCT (OCT Stratus, Zeiss), os quais necessitavam de realizar cirurgia de catarata. Estes doentes foram randomizados em dois grupos.

Quadro 4.5 – Comparação dos resultados de diferentes estudos com corticosteroides no tratamento do EMD: Estudos DRCR.net (apenas as doses de 4 mg de triamcinolona do Protocolo B e I), Estudo FAME (dose de 0.2 µg/dia fluocinolona) e Estudo MEAD (dose 0.7mg/dia dexametasona)

ESTUDO VARIÁVEL	DRCR.net Prot. B 4 mg Triamcinolona	DRCR.net Prot. I 4 mg Triamcinolona + Laser	FAME study 0.2 µg/dia fluocinolona	MEAD study 0.7 mg/dia dexametasona
Nº de doentes neste braço de tratamento e duração do estudo	n = 254 2 anos	n = 186 2 anos	n = 375 3 anos	n = 351 3 anos
% de doentes com ganho ≥ 15 letras da visita inicial até fim estudo	17%	22%	28.7% 34% (se EMD ≥ 3 anos)	22.2%
Δ média da MAVC da visita inicial até final do estudo (letras ETDRS)	-3L	2	5.3	3.5
Δ média da espessura macular central no OCT (µm)	-77	-107	-181 (espessura do ponto central)	-111.6
% de olhos pseudofáquicos na visita inicial e com ganho ≥15 letras	ND	23%	28.7%	23.3%
Nº médio de implantes ou injeções durante o estudo	3.1 (2 anos) 4.1 (3 anos)	6.5 (2 anos)	1.3	4.1
% de olhos fáquicos que desenvolveram catarata	ND	ND	81.7%	67.9%
% de olhos fáquicos submetidos a cirurgia de catarata	51% 83% (3 anos)	59%	80%	59.2%
% de olhos que necessitaram de medicação hipotensora ocular	ND	ND	38.4%	41.5%
% de olhos submetidos a cirurgia incisional de glaucoma	1%	1.1%	4.8%	0.3%
% de olhos que desenvolveram glaucoma e/ou HTIO	40% *	50% *	37.1% #	32% &

Quadro construído com base nas seguintes referências: Boyer et al., 2014; Campochiaro et al., 2012, 2011; Cunha-Vaz et al., 2014a; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, 2008; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2009a; Elman et al., 2011

Δ – Variação; MAVC – Melhor acuidade visual corrigida; ND – Não disponível; HTIO – Hipertensão intraocular; *Considerado quando uma das seguintes condições se verificava: tensão intraocular > 30 mmHg; subida da tensão intraocular > 10 mmHg; ou qualquer nova medicação anti-hipertensora ocular; # - Evento adverso classificado pelo investigador como hipertensão ocular; & - Tensão intraocular > a 25 mmHg.

No grupo A (19 olhos) realizou-se facoemulsificação do cristalino, seguida de colocação de lente intraocular e, no final da cirurgia, uma injeção intravítrea de 4 mg/mL de triamcinolona (Trigon 40 mg/mL- BRISTOL-MYERS SQUIBB). O grupo B (19 olhos) realizou apenas o procedimento já descrito para a cirurgia de catarata. Nenhum dos grupos recebeu medicação pré-operatória e, no pós-operatório, ambos os grupos foram medicados com ofloxacina colírio durante 1 semana e com colírios de dexametasona, timolol e cetorolac durante 4 semanas. Os doentes foram reavaliados no 1º dia e, posteriormente, na 1ª, 6ª e 12ª semana após a cirurgia.

Os resultados mostraram que a acuidade visual teve uma progressiva melhoria nos dois grupos. O grupo A, com uma acuidade pré-operatória de 1.01 logMAR, subiu para 0.66 logMAR na 1ª semana ($P = 0.005$), 0.41 logMAR na 6ª semana ($P = 0.000$) e 0.38 logMAR na última visita ($P = 0.000$). O grupo controlo, seguindo a mesma ordem de visitas, apresentou 0.74 logMAR, 0.62 logMAR ($P = 0.155$), 0.41 ($P = 0.002$) e 0.36 logMAR ($P = 0.006$).

Quando comparamos os dois grupos, verificamos no grupo A uma recuperação mais rápida da visão, significativamente superior nesse grupo na semana 6 ($P = 0.026$) e 12 ($P = 0.036$). Na última avaliação, 90% dos olhos do grupo A e 57% dos olhos do grupo B tinham recuperado pelo menos 0.3 logMAR, ou seja, dobrado o ângulo de visão, em relação à visita inicial.

Relativamente à evolução da espessura macular central avaliada pelo OCT, verificou-se no grupo A uma redução de 346.8 μm no pré-operatório para 309.3 na 1ª semana ($P = 0.020$), 286.0 μm na 6ª semana ($P = 0.001$) e 299.9 μm na 12ª semana ($P = 0.015$). No grupo controlo, seguindo a mesma ordem das visitas, as medições da espessura macular central foram: 333.6 μm , 333.5 μm ($P = 0.155$), 413.5 μm ($P = 0.002$) e 378.6 μm ($P = 0.006$). Enquanto no grupo A se verificou uma significativa redução da espessura macular central até ao final do estudo, no grupo controlo constatou-se um significativo agravamento após a 6ª semana.

Apenas 2 doentes, um em cada grupo, apresentaram, durante o seguimento, uma tensão intraocular superior a 25 mmHg, tendo sido controlados apenas com medicação tópica.

A conclusão que obtivemos com este estudo foi a seguinte: a triamcinolona intraoperatória nos diabéticos com EMD, submetidos a cirurgia de catarata, aparenta ser um tratamento seguro e eficaz na recuperação da acuidade visual e melhoria do edema macular até aos 3 meses após o tratamento.

O racional para a utilização da triamcinolona intraoperatória na cirurgia de catarata em doentes com RD está relacionado com o facto de estes doentes terem um risco acrescido de desenvolver ou agravar o EMD pré-existente, devido à produção de mediadores

pró-inflamatórios libertados na sequência do trauma cirúrgico. A triamcinolona, com uma ação anti-inflamatória esteroide potente, não só vai bloquear essa resposta inflamatória, impedindo a produção dos referidos mediadores, como também exercer um efeito terapêutico para o EMD, caso este já exista.

Os resultados deste trabalho foram apresentados no Congresso da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia em 2008, onde recebeu uma menção honrosa no prémio Novartis para a melhor apresentação na área da retina, e publicados na revista *Oftalmologia* (Leal et al., 2009). Posteriormente foram também apresentados no congresso da *European Association for the Study of Diabetic Eye Complications*, realizado em Paris em 2010 (Figueira et al., 2010b).

Existe um outro estudo prospetivo randomizado na literatura que avalia a eficácia da triamcinolona administrada durante a cirurgia de catarata em doentes com EMD (Takata et al., 2010). Nesta série de 24 olhos, metade recebeu 4 mg do fármaco por via intravítrea e os restantes 40 mg via subtenoniana. Este estudo não só confirma os nossos resultados para a triamcinolona intravítrea, como demonstra que esta via de administração é significativamente mais eficaz na recuperação da visão e do EMD, quando comparada com a via subtenoniana.

Outros artigos foram publicados, utilizando o bevacizumab (Cheema et al., 2009; Chen et al., 2009; Fard et al., 2011; Lanzagorta-Aresti et al., 2009; Takamura et al., 2009), o ranibizumab (Rauen et al., 2012) e a combinação bevacizumab com triamcinolona (Akinci et al., 2011), no tratamento ou prevenção do EMD nos diabéticos submetidos a cirurgia de catarata. Os estudos são muito heterogéneos e de pequena dimensão, o que os torna difíceis de comparar, mas não apresentam resultados superiores aos da triamcinolona intravítrea em monoterapia.

Exatamente para avaliar a vantagem da utilização dos corticosteroides e/ou anti-VEGF intraoperatórios na prevenção do edema pós-cirúrgico, está a decorrer um estudo prospetivo de grande dimensão, promovido pela *European Society of Cataract and Refractive Surgeons*, no qual o CRIO-CHUC também participa (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01774474). Neste ensaio clínico com o nome de PREMEDI (*PREvention of Macular EDema after cataract surgery*), participam doentes não diabéticos e diabéticos e estes últimos recebem, durante a cirurgia de catarata, as seguintes hipóteses de tratamento: triamcinolona (40mg, subtenoniana), bevacizumab (1.25 mg, intravítreo), combinação de ambos ou nenhum dos tratamentos referidos (grupo controlo). Os quatro grupos mencionados recebem a mesma terapêutica pós-operatória, constituída por corticosteroides e anti-inflamatórios não esteroides tópicos. Esperamos que os resultados deste estudo nos esclareçam as dúvidas sobre o melhor esquema terapêutico a utilizar nestas situações.

Outros fármacos, de aplicação tópica, têm sido testados na cirurgia de catarata de doentes com RD, em particular o nepafenac. Este fármaco mostrou vantagem na profilaxia do edema macular cistoide pós-cirúrgico nestes doentes, quando comparado com placebo (Callanan and Williams, 2008; Singh et al., 2012). Outros anti-inflamatórios não esteroides também têm sido investigados, mas as publicações são muito escassas e os resultados ainda pouco conclusivos, pelo que, até à data, estes fármacos têm sido apenas encarados como tratamento complementar à terapêutica intravítrea na cirurgia da catarata em doentes com RD e EMD, como no caso do nosso estudo (Cable, 2012; Elsayy et al., 2013; Endo et al., 2010; Shimura et al., 2007; Yasuda et al., 2012).

4.4.2. Contributo pessoal em estudos com implante de libertação lenta de dexametasona

Um dispositivo recentemente disponível em oftalmologia é o Ozurdex[®] (Allergan, EUA), já aprovado para o tratamento do edema macular associado a oclusões venosas e das uveítes posteriores não infecciosas e, em julho de 2014, recebeu da FDA a aprovação para o tratamento do EMD nos olhos já submetidos à cirurgia de catarata ou com aquela intervenção programada. Aguarda-se para breve a resposta da EMA sobre esta indicação terapêutica.

Trata-se de um implante com uma matriz biodegradável de ácido polilático e poliglicólico que, pela sua degradação, permite uma libertação lenta da dexametasona por um período que se estima entre 4 a 6 meses. A sua introdução na cavidade vítrea faz-se por uma entrada 22 gauge autoestaque e via pars plana.

O nosso centro participou no ensaio clínico de fase III que testou a eficácia e segurança deste implante no tratamento do EMD (protocolo 206207-010 – estudo MEAD (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00168389), tendo sido eu o investigador principal. Os resultados deste estudo de 3 anos foram conhecidos no final de 2013 e publicados muito recentemente (D. S. Boyer, 2013; Boyer et al., 2014).

Participaram neste estudo 1048 doentes diabéticos (tendo a AIBILI incluído 18) com EMD, envolvendo a fóvea e resistente a tratamento médico e/ou laser prévio. Os doentes foram randomizados em 3 grupos: Ozurdex[®] na dose de 0.35 mg/dia, Ozurdex[®] na dose de 0.7 mg/dia e um grupo de controlo que apenas recebia injeção simulada.

Neste estudo, houve uma taxa de abandono de cerca de 35% nos grupos tratados com Ozurdex[®] e de 57% no grupo de controlo que apenas podia receber injeções simuladas, não sendo permitido outro tipo de tratamento de resgate para o EMD. Esta condicionante do protocolo poderá explicar a alta taxa de abandono, em especial no último grupo.

Aos três anos, a percentagem de doentes com uma melhoria de pelo menos 15 letras na acuidade visual foi significativamente maior nos doentes tratados com Ozurdex[®], comparativamente com os do grupo controlo ($P \leq 0.018$). No entanto, se analisarmos a variação média da acuidade visual ao longo dos 3 anos, constatamos que os grupos que receberam o implante tiveram uma rápida e significativa melhoria nos primeiros meses, que progressivamente foi desaparecendo, deixando de ser significativa essa diferença (para o grupo de controlo) a partir do mês 15. Esse facto estará provavelmente relacionado com o desenvolvimento de catarata, que ocorreu em 68% e 64% dos doentes do grupo 0.7 mg e 0.35 mg respetivamente, e em apenas 20% do grupo de controlo. A recuperação da acuidade visual no final do estudo, nos grupos que receberam o implante, estará muito provavelmente relacionada com a melhoria da visão após a cirurgia de catarata (Boyer et al., 2014).

Se analisarmos a subpopulação dos doentes pseudofáquicos no início do estudo, verificamos que a rápida recuperação da visão nos primeiros meses nos dois grupos que receberam Ozurdex[®] se mantém durante os três anos do estudo e, na visita final, a melhoria média da acuidade visual foi de aproximadamente 6 letras nestes doentes, *versus* 1.1 letras no grupo de controlo desta subpopulação (Boyer et al., 2014).

Verificou-se uma redução na espessura macular central nos 3 grupos, que foi significativamente maior nos doentes que receberam Ozurdex[®] 0.7 mg.

Os doentes que completaram os três anos do estudo receberam em média 5 implantes nos dois grupos de Ozurdex[®] (Boyer et al., 2014).

Juntamente com a catarata, o aumento da tensão intraocular foi o evento adverso mais importante neste estudo. Tratou-se de um aumento transitório, com pico tensional por volta dos 2 meses após a colocação do implante e retorno aos valores da *baseline* aos 6 meses. Apenas 5.2% dos doentes no grupo 0.35 mg e 6.6% no grupo 0.7 mg tiveram em algum momento do estudo uma tensão intraocular superior a 35 mmHg, e apenas um (0.3%) em cada grupo de Ozurdex[®] necessitou de cirurgia incisional para controlo do glaucoma (Boyer et al., 2014).

O estudo PLACIDO, prospetivo, randomizado e multicêntrico, incluiu 253 doentes com EMD e teve a duração de 1 ano. Comparou o Ozurdex[®] combinado com fotocoagulação laser *versus* laser em monoterapia no tratamento do EMD. Ao final de um ano de estudo, a melhoria da acuidade visual era semelhante nos dois grupos, embora, nos doentes com EMD difuso, fosse superior no grupo que recebeu o tratamento combinado (Callanan et al., 2013).

Outros estudos que testaram o Ozurdex[®] no tratamento do EMD têm sido recentemente publicados, mas, atendendo ao número limitado de doentes e ao curto tempo de seguimento, ainda não nos dão informações muito úteis para os comparar com o estudo

MEAD (Dutra Medeiros et al., 2014; Guigou et al., 2014; Pacella et al., 2013; Rishi et al., 2012; Zucchiatti et al., 2012).

Participei como investigador principal num outro importante estudo, com a duração de 1 ano, que comparou diretamente o Ozurdex[®] com o ranibizumab no tratamento do EMD (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01492400). O grupo tratado com Ozurdex[®] recebeu este implante no mês 0, 5 e 10, enquanto o grupo tratado com ranibizumab recebeu 3 injeções obrigatórias no mês 0, 1 e 2, passando posteriormente a regime PRN. A componente clínica deste ensaio já terminou e encontra-se atualmente numa fase de recolha e análise de dados, pelo que aguardamos com muita curiosidade os resultados deste combate direto entre dois fármacos promissores para o tratamento do EMD no futuro.

4.4.3. Contributo pessoal em estudos com implante de libertação lenta de fluocinolona

A fluocinolona é um potente corticosteroide que está atualmente disponível em dois implantes de libertação lenta para aplicação intravítrea (Retisert[®] e Iluvien[®]).

O Retisert[®] (Bausch & Lomb, EUA) foi o primeiro implante disponível e liberta 0.59 µg/dia de fluocinolona, com duração estimada para dois anos e meio. Foi testado no tratamento do EMD num estudo de fase II, com 97 doentes diabéticos, e os resultados mostraram aos 3 anos uma percentagem significativamente maior de doentes tratados com Retisert[®] a obterem uma resolução do EMD e melhoria da acuidade visual, comparativamente ao tratamento padrão na altura (laser ou vigilância) ($P < 0.001$). No entanto, este implante estava associado a um elevado número de efeitos adversos, em especial a catarata e o glaucoma, havendo inclusive necessidade de o remover cirurgicamente em 5% dos casos (Hsu, 2007). O seu elevado custo, a necessidade de uma intervenção cirúrgica complexa para a sua aplicação e os efeitos secundários associados contribuíram certamente para que não progredisse a sua investigação no tratamento desta patologia.

O Iluvien[®] (Alimera Sciences, EUA) é o mais recente dispositivo de libertação lenta disponível para este fármaco. Trata-se de um implante não degradável na forma de um tubo cilíndrico de 3.5 mm de comprimento e 0.37 mm de diâmetro. Uma ou as duas extremidades deste cilindro contêm uma membrana porosa que permite a libertação lenta e controlada de fluocinolona armazenada no referido cilindro, nas doses de 0.5 µg/dia ou 0.2 µg/dia, prevendo-se para esta última uma duração de ação de 3 anos.

A sua colocação na cavidade vítrea faz-se com recurso a um aplicador, cuja extremidade possui uma agulha 25 gauge, que é introduzida via pars plana, num procedimento semelhante a uma injeção intravítrea.

Particpei, como subinvestigador, no estudo FAME, de fase III, que testou este implante no tratamento do EMD durante 3 anos (Campochiaro et al., 2012, 2011; Cunha-Vaz et al., 2014a). Na AIBILL acompanhei 16 doentes deste ensaio clínico e, em representação do FAME *study group*, apresentei, pela primeira vez na Europa, os resultados finais no congresso do EURETINA em 2010 (Figueira, 2010b).

Foram incluídos neste ensaio 956 doentes, randomizados na proporção 1:2:2 em 3 braços: grupo de controlo (injeção simulada), 0.2 µg/dia e 0.5 µg/dia de fluocinolona. O *endpoint* primário foi a percentagem de doentes que recuperou 15 ou mais letras desde a visita inicial até ao mês 24, continuando o estudo mais um ano, por motivos de segurança.

Este estudo demonstrou aos 2 anos uma recuperação na acuidade visual de pelo menos 15 letras ETDRS em aproximadamente 28% dos doentes dos grupos que receberam fluocinolona, contra apenas 16% no grupo de controlo ($P = 0.002$). Esta melhoria significativa na visão a favor dos grupos tratados com Iluvien[®] prolongou-se até ao terceiro ano ($P = 0.018$).

Esta melhoria foi ainda mais significativa na subpopulação com EMD com duração igual ou superior a 3 anos antes do início do estudo. Neste subgrupo, 34% ganharam pelo menos 15 letras na dose 0.2 µg/dia, 28.8% na dose 0.5 µg/dia e 13.4 % no grupo de controlo ($p < 0.002$). No subgrupo com EMD, há menos de 3 anos, o ganho de pelo menos 15 letras na acuidade visual não foi estatisticamente significativo em nenhum dos grupos.

A espessura do ponto central, avaliada pelo OCT Stratus, sofreu uma rápida melhoria logo nas primeiras semanas nos grupos que receberam o Iluvien[®]. No entanto, na visita final, não foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos.

No grupo tratado com o implante 0.2 µg, verificou-se uma significativa maior percentagem de doentes a melhorar dois ou mais níveis na classificação da RD, bem como a não necessitar de panfotocoagulação comparativamente ao grupo controlo, especialmente na subpopulação com EMD há 3 ou mais anos.

A necessidade de laser macular de resgate para tratamento do EMD ocorreu em 61% dos olhos do grupo controlo *versus* 41% e 35% dos grupos 0.2 µg e 0.5 µg de fluocinolona, respetivamente, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($P = 0.002$ e $P < 0.001$, respetivamente).

Um único dispositivo foi suficiente para todo o estudo na grande maioria dos doentes, no entanto, cerca de um quarto recebeu mais implantes.

No que diz respeito à segurança, há a salientar as taxas de cirurgia de catarata de 80%, 87.2% e 27.3%, respetivamente nos grupos fluocinolona 0.2 µg, 0.5 µg e controlo, e o aumento da tensão intraocular (qualquer evento adverso definido pelo investigador como

glaucoma) em 37%, 46% e 12%, respetivamente. As taxas de cirurgia incisional para controlo do glaucoma foram de 4.8%, 8.1% e 0.5%, relativas à ordem dos grupos atrás apresentada (Campochiaro et al., 2012, 2011; Cunha-Vaz et al., 2014a).

A dose mais baixa, por apresentar os melhores resultados funcionais e menos efeitos secundários, foi a escolhida pelo laboratório para comercialização. Embora tenha tido uma primeira resposta indeferida da FDA, este fármaco, seguindo um processo de submissão descentralizada, conseguiu aprovação pelas entidades competentes em diversos países europeus, incluindo Portugal, para o tratamento do EMD crónico refratário. O organismo NICE do Reino Unido, conceituado na avaliação do custo/benefício das novas terapêuticas, aprovou-o em novembro de 2013, salientando o facto de se tratar de um tratamento considerado “fim de linha” para doentes com EMD crónico, em que um só implante poderia ser suficiente para controlar a patologia por vários anos (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2013).

4.4.4. Considerações sobre o tratamento do EMD com corticosteroides

A DM e as suas complicações são patologias crónicas que acompanham o doente até ao final da sua vida. Qualquer tratamento proposto deve garantir que o risco/benefício seja claramente a favor do seu uso, não só a curto, mas também a longo prazo. No caso dos corticosteroides intravítreos utilizados para o tratamento do EMD, esta garantia ainda não é clara a longo prazo, especialmente porque são muitas vezes acompanhados de complicações que podem colocar em risco a própria visão do doente.

Na presente data o Iluvien® é a única apresentação com corticosteroides, que se encontra atualmente aprovada na Europa para esta indicação. Mesmo assim, só deverá ser utilizada num subgrupo específico de doentes com EMD crónico há pelo menos 3 anos, resistente aos outros tratamentos, e de preferência já operados a cirurgia de catarata.

Com base no estudo MEAD o Ozurdex® já recebeu a aprovação pela FDA para o tratamento do EMD nos olhos pseudofáquicos ou com cirurgia de catarata programada. Aguardamos para breve a resposta da EMA sobre esta matéria.

A triamcinolona, de acordo com os estudos do DRCR.net (protocolo B e I), não traz nenhum benefício em relação ao laser, no entanto, fica por clarificar a hipótese da sua utilização nos doentes pseudofáquicos.

Em Portugal, existem duas apresentações comerciais de triamcinolona (Triecensis - Alcon, e Vitreal S - Sooft italia) para aplicação intraocular, registadas como dispositivos médicos para uso intraoperatório, mas não como fármacos, pelo que o seu uso para o tratamento do EMD continua a ser considerado *off-label*. No entanto, ambos os produtos são

isentos de conservantes, pelo que são provavelmente mais adequados a uso intravítreo, comparativamente às apresentações não oftalmológicas com excipientes oleosos que foram associados no passado a várias complicações inflamatórias (Maia et al., 2007; Otsuka et al., 2013).

A via subtenoniana é uma via alternativa de administração da triamcinolona, utilizada por alguns oftalmologistas para evitar a injeção intraocular, no entanto, continua a estar associada a efeitos indesejáveis, como a catarata e o glaucoma. Esta alternativa torna também menos previsível o efeito terapêutico do fármaco (Kawamura et al., 2011; Qi et al., 2012).

A comparação de diferentes ensaios clínicos é difícil, pelas diferenças nos protocolos e desenhos dos estudos, fármacos e populações envolvidas, mas, no quadro 4.5 são comparados os resultados dos principais estudos com corticosteroides para o EMD. Verificamos que as grandes diferenças se notam no número de tratamentos efetuados, muito menor nos estudos com implantes de libertação lenta, em especial com o Iluvien[®], e que este último está mais associado às cirurgias de catarata e glaucoma.

A dexametasona é um fármaco mais hidrossolúvel e aparenta ser menos tóxica sobre a malha trabecular, comparativamente com a triamcinolona e a fluocinolona, o que pode eventualmente justificar uma menor taxa de complicações associadas a hipertensão ocular (Thakur et al., 2011).

A catarata é uma complicação quase incontornável a longo prazo com o uso de corticosteroides intravítreos nos doentes fáquicos. Muitos oftalmologistas consideram este efeito secundário de menor importância, porque os avanços, neste tipo de cirurgia, permitem a sua resolução de forma simples e segura. No entanto, num doente com EMD, este raciocínio não nos parece tão linear, porque existe um sério risco de agravamento desse edema após a cirurgia, que se torna muitas vezes resistente ao tratamento e com consequente impacto negativo na visão do doente.

Um artigo já publicado sugere que os doentes com EMD, tratados previamente com triamcinolona, teriam pior prognóstico visual após a cirurgia de catarata (Mitchell and Wong, 2014). No entanto, nos estudos FAME e MEAD, os doentes, tratados com corticosteroide e submetidos a cirurgia de catarata durante o ensaio, recuperaram a visão e, inclusivamente no estudo MEAD, tiveram significativamente menos agravamento do EMD após a cirurgia, comparativamente aos doentes do grupo de controlo submetidos ao mesmo procedimento (Boyer et al., 2014; Campochiaro et al., 2012, 2011). O facto de estarem sob o efeito dos respetivos implantes no momento da cirurgia contribuiu provavelmente para esta situação.

Em suma, parece-nos importante resolver primeiramente o EMD antes da cirurgia de catarata. Caso não seja possível, devemos tratar adequadamente estes olhos na altura da referida cirurgia. Assim, como mostrou o nosso estudo, a triamcinolona, ou eventualmente o Ozurdex[®], ou ainda um anti-VEGF poderão ser opções a considerar. Após o período pós-operatório imediato, a opção terapêutica a escolher para a continuação do tratamento do EMD terá que ser adaptada a cada caso. O estudo PREMED será importante para clarificar as dúvidas que recaem na escolha da melhor estratégia terapêutica nestes casos.

4.4.5. Publicações sobre o tema

- Boyer, D.S., Yoon, Y.H., Belfort, R., Bandello, F., Maturi, R.K., Augustin, A.J., Li, X.-Y., Cui, H., Hashad, Y., Whitcup, S.M., Ozurdex MEAD Study Group, 2014. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. [*Epub ahead of print*]
doi:10.1016/j.ophtha.2014.04.024

TRATAMENTO DA RDP

4.5. Tratamento da RDP

A RDP corresponde a uma fase avançada da RD, em que a isquemia e os fatores angioproliferativos são determinantes para o seu aparecimento. Os níveis de VEGF no vítreo estão anormalmente elevados e em concentrações muito superiores, comparativamente às outras fases menos graves da RD (Aiello et al., 1994). Julga-se que este mediador tem um papel-chave na angiogénese e no aparecimento dos neovasos (NVD ou NVE) que caracterizam esta fase da RD.

Os neovasos aparecem e desenvolvem-se inicialmente no espaço entre a retina e a hialoide posterior, em especial nas zonas onde a adesão vítreo-retiniana é maior, no disco ótico, na base do vítreo e nas arcadas vasculares. A preferência por estas zonas deve-se, provavelmente, à tração mecânica que estimula, nesses locais, a libertação de mediadores inflamatórios. A persistência desta tração, após a formação dos neovasos, promove o sangramento que origina as hemorragias vítreas ou pré-retinianas.

A proliferação glial também é frequente e muitas vezes substitui progressivamente a área dos neovasos. A contração desta componente exerce forças de tração à superfície da retina, que podem ocasionar descolamentos tracionais da retina (The Royal College of Ophthalmologists, 2012).

Os neovasos podem ocasionalmente sofrer um processo de autoenferme espontâneo, mas, na maioria das vezes, o tratamento da RDP é fundamental, especialmente se cumpre os critérios de alto risco, porque, caso contrário, a evolução natural cursa frequentemente com perda severa de visão (Quadro 2.4, Capítulo 2) (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008).

Nesta fase da doença, o tratamento tem como objetivo regredir completamente os neovasos ou, caso não seja possível, tentar inativar os mesmos (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008), com redução parcial da área de neovascularização, redução do lúmen distal, formação de tecido glial e absorção das hemorragias (The Royal College of Ophthalmologists, 2012).

Os mecanismos de ação do laser na RDP ainda não estão completamente esclarecidos, mas existem várias teorias para explicar a sua eficácia:

- A destruição da retina isquémica, responsável pela produção dos mediadores pró-angiogénicos, faria diminuir a concentração dos mesmos, em especial o VEGF (British Multicenter Study Group, 1977; Cheng, 1976; Ezra, 1979; Patz, 1982, 1980);
- A destruição seletiva das células do EPR e fotorrecetoras, grandes consumidoras de oxigénio, tornaria este elemento mais disponível para a carente retina interna

isquémica que reduziria assim a produção de fatores angiogénicos (Wolbarsht and Landers, 1985);

- Ao destruir a retina externa e o EPR, o laser reduz a espessura da retina e cria pontos de passagem facilitada de oxigénio da coroide para a retina interna, o que a torna menos isquémica (Stefánsson et al., 1992);
- O laser provocaria um descolamento posterior do vítreo, que ocorre em 53% dos olhos panfotocoagulados *versus* 7% nos controlos ao fim de um ano, promovendo a regressão dos neovasos e as hemorragias por tração vítrea (Sebag et al., 1990; Wong et al., 1989).

A panfotocoagulação tornou-se, após a publicação dos resultados do estudo DRS no final da década de 70, o tratamento padrão para os doentes com RDP de alto risco, porque provou, naquela subpopulação, estar associada a uma redução para metade da possibilidade de perda severa de visão aos 2 e aos 5 anos (Quadro 2.4, Capítulo 2) (The Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1978). No entanto, não foi possível, com este estudo, obter conclusões sobre o benefício deste tratamento em estádios mais precoces da doença, nem sobre o procedimento a adotar quando existia EMD associado.

Essa informação foi apenas fornecida pelo estudo ETDRS que sugeriu que os olhos com RDNP grave e RDP sem critérios de alto risco poderiam eventualmente beneficiar de panfotocoagulação precoce, especialmente se existir um ou mais dos seguintes requisitos: DM tipo 2, gravidez, dúvida no cumprimento das visitas de controlo, necessidade de cirurgia de catarata ou compromisso visual do outro olho (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991b, 1987a, 1987b). Simultaneamente, tanto o estudo DRS como o ETDRS mostraram que a panfotocoagulação pode exacerbar o EMD pré-existente, provocando uma perda de visão (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991b; Shimura et al., 2003). No entanto, este último estudo forneceu informações úteis de como proceder nestas situações. Sempre que um doente apresente EMCS, deverá receber logo que possível o laser focal e só posteriormente a panfotocoagulação. Nos casos de RDP de alto risco, devido à urgência do tratamento, os dois tipos de laser poderão ser realizados na mesma sessão (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008; Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991b).

Existem algumas teorias que explicam o agravamento do EMD com a panfotocoagulação laser na RDP, como a acumulação de líquido oncótico após a destruição dos tecidos ou a libertação de citocinas que alteram a permeabilidade vascular (Dharma et al., 1991).

Segundo o protocolo original do estudo DRS, a panfotocoagulação poderia ser realizada com laser árgon ou xénon e deveria ser aplicada na retina com *spots* de 500 ou 1000 µm de diâmetro, com 0.1 segundos de duração. A intensidade do laser deveria ser regulada de forma a obter uma queimadura branco-amarelada. O número de queimaduras deveria estar entre 800-1600 (500 µm) e 500-1000 (1000 µm), as quais poderiam ser aplicadas numa ou em duas sessões. A área a tratar incluiria toda a retina, desde o equador até às arcadas vasculares temporais. Estaria prevista a fotocoagulação direta dos neovasos, incluindo os NVD (The Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1976).

Foram progressivamente feitas algumas modificações a este protocolo e as atuais recomendações sugerem uma menor intensidade do laser, reduzindo em especial o seu tempo de duração (porque ajuda também a reduzir as queixas dolorosas), de forma a ser apenas suficiente para produzir uma queimadura ligeiramente esbranquiçada. É aconselhável deixar uma margem de um disco de diâmetro de retina livre na margem nasal da papila e, pelo menos, 2 discos de diâmetro no lado temporal à fóvea. Deve ainda evitar-se a fotocoagulação direta dos neovasos e das proliferações fibrosas, devido ao risco de hemorragia e de descolamento tracional da retina (Davies, 1999; Gómez-Ulla, 2010; Neubauer and Ulbig, 2007).

Outros tipos de laser, inclusive usando tecnologia subliminar micropulsada (Luttrull et al., 2008), mostraram uma eficácia semelhante ao árgon (Neubauer and Ulbig, 2007). Como já referido anteriormente (Capítulo 4, secção 4.2), a evolução nos equipamentos laser permite atualmente reduzir a duração de exposição do laser para tempos muito baixos, diminuindo as queixas dolorosas associadas ao tratamento. Os lasers, conhecidos como *multispots*, permitem também tratamentos muito mais rápidos e confortáveis, não só para o doente, mas também para o médico. No entanto, existem alguns trabalhos que põem em causa a sua eficácia (Chappelow et al., 2012), sendo provavelmente necessário o correto ajustamento dos parâmetros do equipamento para obter resultados semelhantes ao árgon convencional (Alasil and Waheed, 2014).

Existe alguma controvérsia no que diz respeito ao número de sessões em que deve ser efetuado todo o tratamento. O estudo ETDRS recomendava duas ou mais sessões, mas atualmente este é um tema polémico (Blankenship, 1988; Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991b). Se, por um lado, temos a vantagem de reduzir o número de visitas e deslocações, por outro, as sessões, ao tornarem-se mais longas, são menos toleradas pelos doentes. Também por esclarecer está a eventual relação entre o número de sessões e o risco de provocar ou agravar o EMD (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2009b). Num recente estudo prospetivo, não randomizado com 155 doentes, efetuado pelo DRCR.net, foi comparada a panfotocoagulação realizada numa única

sessão *versus* 4 sessões. Embora à quarta semana de seguimento se tenha verificado uma diferença significativamente maior na espessura macular central (avaliada por OCT) do grupo de uma única sessão ($P = 0.003$), às 34 semanas essa tendência tinha-se invertido a favor do outro grupo ($P = 0.06$). A acuidade visual seguiu a mesma tendência da espessura macular (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2009b).

Alguns efeitos secundários estão associados à panfotocoagulação, como a dor, a diminuição da acuidade visual, a nictalopia, a alteração da visão cromática e da sensibilidade de contraste, a redução do campo visual periférico, o agravamento do EMD, a efusão uveal e, em cerca de 4.5% dos casos, mesmo quando realizada de forma adequada, não evita a progressão da doença (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991b; Fong et al., 2007a; Preti et al., 2013a; The Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1981; Tremolada et al., 2012).

Em algumas situações, infelizmente não muito raras, a panfotocoagulação não é eficaz ou não tem indicação isoladamente, sendo necessária a vitrectomia. O estudo DRVS estabeleceu, na década de 80, orientações para o tratamento cirúrgico dos doentes com RDP, no entanto, com o desenvolvimento tecnológico e das técnicas cirúrgicas, foram sendo progressivamente ajustadas. Atualmente, as indicações mais frequentes para a cirurgia são: a hemorragia vítrea persistente ou recorrente, o descolamento tracional da retina, em especial se atinge ou ameaça a mácula, o glaucoma neovascular impossível de controlar medicamente e com laser, a RDP com neovascularização em progressão, apesar do tratamento laser (Figueira and Cunha-Vaz, 2012; Figueira and Martinho, 2012).

4.5.1. Anti-VEGF no tratamento da RDP

Com a utilização rotineira dos anti-VEGF na prática clínica em oftalmologia, começaram a surgir relatos de casos clínicos e pequenas publicações a sugerir a utilidade destes fármacos em doenças vaso-proliferativas, como a RDP, o glaucoma neovascular, a retinopatia da prematuridade, entre outras (Adamis et al., 2006; Avery et al., 2006; Beutel et al., 2010; Iliev et al., 2006; Jorge et al., 2006; Ryu et al., 2014; Wakabayashi et al., 2008; Wallace and Wu, 2013). O racional para a sua utilização deve-se à capacidade que têm de bloquear a via do VEGF, inibindo a angiogénese, fenómeno-chave na fisiopatologia destas doenças (Abu El-Asrar et al., 2013; Kalka et al., 2000; Li et al., 2006; Witmer et al., 2003).

Existem já várias publicações, e inclusive meta-análises, a avaliar a eficácia e segurança dos anti-VEGF na RDP (Abdallah and Fawzi, 2009; Osaadon et al., 2014; Salam et al., 2011; Tremolada et al., 2012). Existem 4 moléculas anti-VEGF disponíveis para a utilização em oftalmologia – o pegaptanib, o ranibizumab, o aflibercept e o bevacizumab – e, embora as 3

primeiras estejam autorizadas para utilização intraocular, na realidade, nenhuma delas tem indicação para o tratamento da RDP, pelo que a sua utilização nesta patologia é considerada *off-label*. Relativamente ao aflibercept, provavelmente por ser o mais recente a chegar ao mercado, existem poucos relatos sobre a sua utilização na RDP (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01813773).

A utilização destes fármacos na RDP tem tido os seguintes propósitos: serem coadjuvantes cirúrgicos antes da vitrectomia, no tratamento da hemorragia vítrea, no tratamento do glaucoma neovascular, no tratamento do EMD associado à RDP, no tratamento dos neovasos resistentes à panfotocoagulação e ainda no tratamento combinado com a panfotocoagulação (Osaadon et al., 2014).

Utilização dos anti-VEGF como coadjuvantes da vitrectomia em doentes com RDP

A meta-análise, realizada por Zhao *et al.* em 2011, avaliou 6 estudos, controlados e randomizados, com 281 olhos, com o objetivo de apurar o potencial benefício do uso pré-operatório do bevacizumab em doentes submetidos a vitrectomia por RPD grave (Zhao et al., 2011). As principais conclusões desta meta-análise foram que a injeção pré-operatória de bevacizumab apresentava muitos benefícios, nomeadamente: uma redução do tempo operatório, uma redução das hemorragias intraoperatórias, uma menor utilização da endodiatermia, uma mais rápida absorção da hemossolução pós-operatória, uma menor incidência ou recorrência de hemorragia vítrea no pós-operatório e uma melhor acuidade visual final, quando comparada com o grupo controlo (Zhao et al., 2011).

A contrariar esta meta-análise, existe um estudo publicado posteriormente que avaliou o efeito do bevacizumab na incidência da hemorragia vítrea pós-vitrectomia. Para tal, este estudo subdividiu os 107 olhos incluídos em três grupos de tratamento: grupo com bevacizumab pré-operatório, grupo com bevacizumab intraoperatório e grupo controlo sem anti-VEGF. Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre grupos relativamente à incidência ou à recorrência das hemorragias precoces e tardias, assim como em relação à acuidade visual final (Ahn et al., 2011).

Utilização dos anti-VEGF no tratamento da hemorragia vítrea

A hemorragia vítrea é uma complicação frequente da RDP que pode dificultar ou impedir a monitorização da doença e o tratamento com panfotocoagulação. A persistência, recorrência ou necessidade de limpeza desta hemorragia, para uma mais rápida reabilitação visual, pode obrigar ao recurso à cirurgia.

Alguns trabalhos têm sugerido que a injeção intravítrea de anti-VEGF pode ser útil na reabsorção mais rápida dessas hemorragias, reduzindo também o recurso à vitrectomia (Hornan et al., 2010; Huang et al., 2009; Jonas et al., 2008; Sinawat et al., 2013).

O DRCR.net apresentou os resultados de um estudo que compara o efeito da injeção intravítrea de ranibizumab *versus* injeção intravítrea de solução salina, na necessidade de recurso à vitrectomia, em doentes com RDP e hemovítreo denso. A taxa de vitrectomia foi de 12% no grupo ranibizumab *versus* 17% na solução salina, mantendo-se esta pequena diferença a favor do grupo que recebeu o anti-VEGF na possibilidade de completar a panfotocoagulação, na recuperação da acuidade visual e na recorrência de hemorragia até às 16 semanas (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, 2013).

É conveniente considerar que, apesar do facto de existir um ligeiro benefício a favor do grupo que recebeu ranibizumab, não podemos tirar conclusões quanto aos benefícios a longo prazo, nem comparar com a história natural da doença, atendendo a que não houve nenhum grupo controlo com injeção simulada.

Utilização dos anti-VEGF no tratamento do glaucoma neovascular

A rubeose da íris, com neovascularização do ângulo irido-corneano, e consequente glaucoma neovascular são complicações graves da RDP que estão associadas a um grande grau de isquemia ocular (Aiello et al., 1994). O seu tratamento é fundamental e urgente, no sentido de controlar a tensão intraocular e reduzir a produção de VEGF. Os fármacos anti-VEGF têm-se mostrado eficazes na involução dos neovasos da íris, podendo inclusive, nos casos precoces em que ainda não existem sinequias ao nível do ângulo, possibilitar o controlo tensional sem recurso à cirurgia. Atendendo ao efeito limitado no tempo dos antiangiogénicos, é recomendado proceder rapidamente à panfotocoagulação, o mais completa possível, para obter um efeito mais duradouro (Eid et al., 2009). Estes procedimentos podem não evitar a necessidade de recurso a cirurgia de glaucoma ou mesmo vitrectomia, no entanto, caso sejam necessárias, as mesmas têm taxas de complicações aparentemente menores após injeção dos referidos fármacos (Beutel et al., 2010; Chalam et al., 2008; Costagliola et al., 2008; Eid et al., 2009; Iliev et al., 2006; Lim et al., 2009).

Utilização dos anti-VEGF no tratamento do EMD associado à RDP

Como descrito num capítulo anterior (Capítulo 3, secção 3.3.2), todos os fármacos anti-VEGF usados em oftalmologia já confirmaram com o mais alto grau de evidência científica a sua eficácia no tratamento do EMD (Bandello et al., 2012; Mitchell and Wong, 2014; Stewart, 2014b). Por outro lado, como vimos, os doentes com RDP que necessitam de

panfotocoagulação laser têm um risco acrescido de desenvolver ou agravar o EMD pré-existente, tendo inclusive o estudo ETDRS aconselhado a fazer antecipadamente o laser focal neste último caso (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991b).

Vários estudos já publicados confirmam que o tratamento com os anti-VEGF, em combinação com a panfotocoagulação laser em doentes com RDP e EMD, reduz mais eficazmente a espessura macular e melhora a acuidade visual, quando comparado ao tratamento convencional, pelo menos a curto prazo (Cho et al., 2009; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2011; Filho et al., 2011). Efeitos semelhantes foram obtidos com o tratamento combinado de panfotocoagulação e triamcinolona intravítrea, tendo estado associado, no entanto, a mais efeitos secundários, como a hipertensão ocular e a catarata (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2011; Lopez-Lopez et al., 2012).

Utilização dos anti-VEGF no tratamento dos neovasos resistentes à panfotocoagulação

A panfotocoagulação laser mostrou-se eficaz a reduzir a perda de visão nos doentes com RDP (The Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1978), mas cerca de 40% permanecem com neovasos (Vander et al., 1991) e inclusive cerca de 4.5% necessitam do recurso à vitrectomia (Flynn et al., 1992).

Várias pequenas séries institucionais têm sido publicadas, mostrando a utilidade do bevacizumab intravítreo na regressão dos neovasos persistentes após o laser, embora a maioria delas com um curto período de seguimento (Cintra et al., 2013; Erdol et al., 2010; Jorge et al., 2006; Moradian et al., 2008).

Utilização dos anti-VEGF no tratamento combinado com a panfotocoagulação

Existem alguns estudos publicados que comparam a terapêutica combinada de anti-VEGF com panfotocoagulação *versus* a panfotocoagulação clássica, em doentes com RDP. Estas pequenas séries institucionais sugerem que esta combinação de tratamentos pode conseguir melhores resultados na redução da área de neovascularização e na evolução da acuidade visual, comparativamente aos do laser convencional em monoterapia (Bressler et al., 2013b; Cho et al., 2009; Filho et al., 2011; Ishikawa et al., 2009; Mason et al., 2008; Tonello et al., 2008; Yang et al., 2013).

Limitações e efeitos secundários associados ao uso dos anti-VEGF na RDP

O efeito biológico dos anti-VEGF na redução da neovascularização é conseguido às 24 horas após a injeção (Avery et al., 2006). No entanto, a sua curta duração de ação está associada a uma alta taxa de recorrência que, segundo a literatura, pode variar entre 2 semanas (Avery, 2006) e 3 meses (Spaide and Fisher, 2006; Thew, 2009). As diferentes potências relativas e semividas dos diferentes fármacos, bem como as diferentes doses utilizadas, podem explicar esta variação tão grande.

Para além dos efeitos secundários associados à administração intravítrea de fármacos e aos efeitos conhecidos com uso oftalmológico dos anti-VEGF, que já foram discutidos em outro capítulo (Capítulo 3, secção 3.3.2), existem outros, porventura mais específicos, quando são tratados doentes com RDP. São esses que iremos agora abordar.

Uma complicação conhecida é o agravamento da fibrose e sua contractura, com consequente formação ou agravamento de descolamento tracional da retina (Osaadon et al., 2014; Salam et al., 2011; Wu et al., 2008). Existem várias hipóteses que tentam explicar esta complicação, nomeadamente o facto de o anti-VEGF poder induzir uma rápida oclusão fibrótica dos neovasos cuja contração levaria ao referido descolamento (Jonas et al., 2009; Kuiper et al., 2008; Yeh et al., 2009). Após a injeção de anti-VEGF, ocorre uma subida do fator de crescimento do tecido conectivo (CTGF), que promove uma mudança da angiogénese, bloqueada pelos anti-VEGF, para a fibrose (Kuiper et al., 2008). Outras hipóteses, menos prováveis, poderão estar relacionadas com a variação brusca da tensão intraocular, já referida anteriormente (Capítulo 3, secção 3.3.2) (Arevalo et al., 2008), que deformaria o olho ou provocaria o encarceramento do vítreo no local da injeção, o que desencadearia o referido descolamento (Tranos et al., 2008).

O aumento do intervalo de tempo entre a injeção e a cirurgia parece ser um importante fator de risco para esta ocorrência (Arevalo et al., 2008). Por esse motivo, quando está prevista a utilização destes fármacos como coadjuvantes antes da vitrectomia, recomenda-se, em especial se existir proliferação fibrovascular, que o intervalo entre a injeção e a cirurgia seja de 3 a 5 dias. A associação desta complicação com a duração da DM, o estado metabólico do doente e a presença de hemorragia vítrea, necessita de estudos prospetivos e randomizados para a sua clarificação (Zhao et al., 2011).

Embora nos estudos sobre a utilização dos anti-VEGF no tratamento do EMD não tenha sido demonstrado agravamento da área de isquemia retiniana (Michaelides et al., 2010a), existem raros casos descritos na literatura em que os doentes, um deles com RDP, tiveram agravamento da isquemia macular após injeção de bevacizumab (Goel et al., 2011; Lee and Koh, 2009).

Quanto aos efeitos secundários não oculares, importa salientar que, nesta população específica com DM e RDP, existem frequentemente outras comorbidades presentes que podem aumentar os riscos sistémicos dos anti-VEGF, nomeadamente do foro cardiovascular. No entanto, as séries publicadas são muito pequenas e institucionais, não sendo possível uma correta avaliação desses riscos. Só estudos multicêntricos, randomizados, controlados e de muito maior dimensão poderão clarificá-los.

4.5.2. Contributo pessoal em estudos com pegaptanib na RDP

4.5.2.1. Avaliação retrospectiva da subpopulação com RDP no estudo de fase II do pegaptanib no EMD (EOP 1005). Primeira evidência clínica do efeito dos anti-VEGF na regressão dos neovasos retinianos na RDP

Participámos num estudo de fase II, no qual fui subinvestigador, que comparou o pegaptanib em diferentes doses (0.3, 1 e 3 mg) com a injeção simulada no tratamento do EMD, tendo o mesmo sido descrito no capítulo 4 (Cunningham et al., 2005).

Neste ensaio, em que todos os doentes tinham EMD, foram administradas 3 injeções/simulações obrigatórias (nos meses 0, 6 e 12), podendo os doentes receber até mais 3, com 6 semanas de intervalo, nas 18 semanas seguintes. O laser focal também era permitido a partir da semana 12.

Fez-se uma avaliação retrospectiva dos 172 doentes participantes neste ensaio, dos quais foram identificados 19 olhos de estudo com RDP e neovasos ativos na visita inicial. Um deles foi excluído desta análise por ter realizado panfotocoagulação 13 dias antes da inclusão no estudo, outros dois foram também eliminados por não haver retinografias de seguimento. Dos 16 doentes restantes, 13 estavam incluídos nos grupos tratados com pegaptanib (7 no grupo 0.3 mg, 3 no grupo 1 mg e 3 no de 3 mg) e os restantes 3 receberam injeção simulada. Nove deles já tinham recebido panfotocoagulação prévia, mas nenhum dos 3 do grupo de injeção simulada tinha feito este tipo de laser. Um dos doentes, do grupo 1 mg de pegapatnib, recebeu panfotocoagulação na semana 13 do estudo.

Dos doentes dos grupos tratados com pegaptanib, 9 receberam este fármaco até à semana 30, 2 até à semana 24 e 2 até à semana 12.

Na semana 36, 8 dos 13 olhos (62%) dos grupos tratados com pegaptanib mostraram regressão da neovascularização (incluindo o olho que recebeu panfotocoagulação durante o estudo), o que não ocorreu em nenhum dos olhos do grupo controlo. Esse efeito também não se verificou em nenhum dos 4 olhos adelfos que apresentavam neovasos na visita inicial, sendo que 3 deles estavam nos grupos pegaptanib.

Na semana 52, passadas 22 semanas após a última injeção de pegaptanib, 3 dos 8 olhos (38%) que tinham apresentado regressão na semana 36 mostraram uma recorrência dessa neovascularização.

O facto de só os olhos de estudo, que receberam o pegaptanib, terem tido a possibilidade de regressão dos neovasos e de cerca de 40% destes apresentarem uma recorrência dos mesmos após a suspensão do fármaco, evidenciou uma relação de causa/efeito.

Ficou assim demonstrado, neste estudo, não só a eficácia do pegaptanib na regressão dos neovasos, como também o seu efeito limitado no tempo.

Embora atualmente nos possa parecer um dado adquirido, esta foi a primeira publicação a relatar o efeito dos anti-VEGF na regressão dos neovasos associados à RDP na prática clínica (Adamis et al., 2006).

4.5.2.2. Estudo da iniciativa do investigador com tratamento combinado de pegaptanib e panfotocoagulação progressiva na RDP

O único tratamento aprovado e que mostrou eficácia para o tratamento da RDP a longo prazo é a panfotocoagulação laser (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991b, 1987a, 1987b; The Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1978).

No entanto, apesar de conseguir a regressão dos neovasos em 60% dos olhos ao fim de 3 meses, alguns continuam a progredir, podendo ser necessário o reforço do tratamento laser e eventualmente o recurso à cirurgia em alguns dos casos (Vander et al., 1991). Por outro lado, a destruição irreversível de extensas áreas da retina, associada a este tipo de tratamento, é acompanhada de efeitos secundários não desprezíveis, como já referido anteriormente (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991b; Fong et al., 2007a; Preti et al., 2013a; The Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1981; Tremolada et al., 2012).

Têm sido sugeridas algumas novas opções com o objetivo de efetuar a panfotocoagulação de uma forma mais dirigida, queimando apenas as áreas isquémicas, mas preservando aquelas ainda com uma adequada perfusão. Com esta estratégia tenta obter-se o efeito desejado deste tipo de tratamento ao atuar na retina isquémica, e simultaneamente reduzir os seus efeitos secundários, preservando a retina teoricamente mais saudável.

Uma técnica descrita por Madeira *et al.* (Madeira et al., 2007) consiste em realizar a panfotocoagulação de uma forma progressiva. Como a retina mais periférica é habitualmente a mais isquémica na RDP, estes investigadores sugerem a realização da panfotocoagulação dividida em 3 sessões, iniciando-se na periferia e progredindo, caso necessário, para a retina

mais central. O tratamento é iniciado, efetuando o laser num anel periférico da retina, que corresponde ao terceiro anel do DRS e que se estende desde a ora serrata até à média periferia. Caso este tratamento não seja eficaz, numa segunda sessão, é realizado laser num segundo anel, mais posterior em relação ao primeiro, correspondente ao segundo anel DRS e estendendo-se desde a média periferia até às veias do vórtex. Finalmente, se esta opção não for suficiente para controlar a doença, é realizado o laser num anel mais interno, correspondente ao primeiro anel DRS, completando a panfotocoagulação até às arcadas temporais e aos restantes limites nasais e temporais do tratamento convencional. Com esta técnica, aparentemente menos agressiva, os autores conseguiram controlar a RDP, preservando, sempre que possível, o máximo da retina posterior, mais campo periférico e uma melhor visão noturna, com menos riscos de desenvolver EMD associado ao tratamento (Madeira et al., 2007).

O pegaptanib foi o primeiro antiangiogénico aprovado para uso intraocular e, num estudo retrospectivo em que fui coautor (Adamis et al., 2006), foi possível demonstrar a sua contribuição na regressão da neovascularização associada à RDP. Num outro estudo prospetivo realizado por Gonzalez *et al.*, confirmou-se também a eficácia desta molécula em monoterapia no tratamento da RDP. Os autores verificaram a presença de regressão completa dos neovasos em todos os olhos tratados com pegaptanib à semana 12, mantendo-se até à semana 36, embora com uma taxa de recidiva significativa após a suspensão do antiangiogénico (González et al., 2009).

Com base nestes pressupostos, desenhamos em 2009 um estudo com o objetivo de comparar o tratamento combinado do pegaptanib associado à panfotocoagulação laser progressiva, como descrita por Madeira *et al.* (Madeira et al., 2007), com a fotocoagulação convencional para o tratamento da RDP. A hipótese que colocámos visava potencializar o efeito dos dois tratamentos no controlo da RDP, favorecendo a regressão da neovascularização e evitando a progressão da doença e as complicações associadas, como o aparecimento de hemorragias densas, a rubeose da íris ou outras com necessidade de vitrectomia. Simultaneamente, ao utilizar a técnica de laser progressivo, tentaríamos preservar a retina posterior, reduzindo os efeitos iatrogénicos associados à panfotocoagulação clássica e, assim, conservar ao máximo a função visual. O tratamento laser também poderia prolongar no tempo o efeito potente, mas transitório, do antiangiogénico.

Este ensaio clínico randomizado, exploratório, de fase II, com a duração de 12 meses, foi um dos primeiros ensaios clínicos da iniciativa do investigador em toda a área médica, ao abrigo da nova legislação que regulamenta este tipo de atividade, a ser aprovado em Portugal. Apenas olhos com RDP de alto risco, *naïves*, que não tinham ainda recebido qualquer sessão de panfotocoagulação, eram elegíveis. Assim, foi possível incluir 22 olhos

de 22 doentes, que foram randomizados em dois grupos: o grupo controlo (grupo 1), que recebeu panfotocoagulação segundo o protocolo ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991c), e o grupo de terapêutica combinada (grupo 2), no qual era efetuada panfotocoagulação progressiva de acordo com a técnica já descrita por Madeira *et al.*, associada a injeções intravítreas de pegaptanib (0.3 mg). Neste último grupo, os doentes receberam 3 injeções obrigatórias nas semanas 0, 6 e 12, e uma sessão de laser 15 (+/- 7) dias após a primeira injeção, onde era efetuada a fotocoagulação do anel periférico. Após a semana 12, se houvesse persistência ou recorrência da neovascularização, seria realizada mais uma injeção, associada à panfotocoagulação do anel intermédio, e, se novamente persistisse ou houvesse recorrência dos neovasos, seria efetuada uma quinta injeção e completar-se-ia a panfotocoagulação com a realização do anel mais interno. Mais tratamentos combinados de pegaptanib e laser poderiam ser realizados, caso necessário, desde que fosse respeitado um intervalo mínimo de 6 semanas entre as injeções e 12 semanas entre as sessões de laser.

Resultados

Foi extremamente difícil identificar doentes que preenchessem todos os critérios de inclusão e exclusão do estudo, em especial porque só era possível incluir doentes diabéticos com RDP de alto risco, sem qualquer tratamento prévio para esta patologia. Apesar do enorme esforço feito por toda a equipa de investigação e de sucessivos adiamentos na data-limite de inclusão, apenas conseguimos randomizar 22 doentes, quando o número previsto era de 30. Esta condicionante comprometeu certamente a avaliação estatística dos nossos resultados. Contudo, obtivemos resultados concretos neste ensaio clínico, os quais passamos a expor.

Um dos nossos *outcomes* primários foi a regressão da área total de neovascularização desde a visita inicial até à visita final (12 meses). Verificou-se que esta regressão, avaliada em unidades de DA, foi ligeiramente maior no grupo 2 (-0.4 DA), quando comparada com o grupo 1 (-0.33 DA). No entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa ($P = 0.870$), embora este facto se possa explicar pelo reduzido tamanho da amostra.

O outro *outcome* primário definido para este estudo foi a ocorrência de efeitos adversos relacionados com a progressão da RDP, considerando-se como presente quando, no decurso dos 12 meses do ensaio, os doentes desenvolviam rubeose ou necessitavam de cirurgia (vitrectomia), por hemovítreo denso ou outra complicação relacionada com a RDP. Curiosamente, dos 11 doentes incluídos no grupo 1, apenas tratado com panfotocoagulação convencional, 3 deles desenvolveram um destes efeitos adversos e, destes, 2 necessitaram mesmo de cirurgia. Pelo contrário, no grupo de terapêutica

combinada, apenas 1 doente desenvolveu rubeose e nenhum teve de ser submetido a vitrectomia. Apesar desta diferença, também não se atingiu o significado estatístico ($P = 0.293$).

Um dos resultados de maior relevância clínica no nosso estudo foi a evolução dos campos visuais, utilizando o teste *Peripheral 60* que avalia o campo visual entre os 30 e 60 graus (Humphrey Field Analyzer II, Zeiss Humphrey Systems, 2001, Dublin). Nos olhos tratados com o laser convencional, verificou-se um agravamento dos campos visuais desde a visita inicial até ao mês 12 (40 *versus* 27 pontos observados, $P = 0.032$) e, pelo contrário, no grupo com o tratamento combinado os campos visuais mantiveram-se estáveis ($P = 0.547$).

A espessura macular central avaliada por SD-OCT mostrou um aumento significativo de 40 μm (286 μm contra 326 μm , $P = 0.046$) entre a visita inicial e a semana 48 no grupo que recebeu o tratamento convencional, mas manteve-se constante no grupo de tratamento combinado durante o mesmo período.

No que diz respeito à melhor acuidade visual corrigida, esta manteve-se estável durante todo o estudo em ambos os grupos ($P \geq 0.221$), não havendo também diferença entre os dois grupos em nenhuma das visitas ($P \geq 0.136$).

A taxa de recorrência da neovascularização foi de 44.4% nos olhos que receberam tratamento convencional e de 63.6% nos olhos do grupo de estudo, o que não revelou uma diferença estatisticamente significativa ($P = 0.391$). Esta diferença na taxa de recorrência não mostrou também qualquer efeito na área de neovascularização na visita final.

Os eventos adversos observados neste estudo foram os esperados para a população que foi incluída, bem como para os tratamentos utilizados. O número de eventos adversos clinicamente relevantes para esta patologia e para os tratamentos efetuados (hemorragia vítrea, tração vítreo-retiniana, hemorragia sub-hialoideia e rubeose da íris) foi semelhante nos dois grupos (6 em cada grupo).

O mais frequente foi a ocorrência de hemorragia vítrea, tendo sido registada, como mencionado, em 3 olhos que receberam panfotocoagulação convencional, 2 deles necessitando de cirurgia. No grupo de estudo (grupo 2), 5 olhos desenvolveram hemovítreo, mas nenhum deles necessitou de vitrectomia.

Registaram-se também 3 casos de hipertensão intraocular transitória, todos no grupo de tratamento combinado, que estiveram provavelmente relacionados com a injeção intravítrea. Não se verificaram casos de endoftalmite ou de descolamentos tracionais da retina no nosso estudo.

Houve apenas um evento adverso sistémico grave, nomeadamente uma doença cardiovascular (angina de peito), mas que ocorreu num doente que recebeu a

panfotocoagulação convencional. A preocupação em termos de segurança, relativamente ao uso de fármacos anti-VEGF no tratamento de doentes com RDP, não pôde ser comprovada neste estudo.

Discussão

O estudo foi desenhado em 2009, com o objetivo de explorar a potencial vantagem da terapêutica combinada de injeções de anti-VEGF com fotocoagulação progressiva a partir da periferia, quando comparada com a panfotocoagulação convencional. O tempo de inclusão de doentes foi superior ao inicialmente planeado, devido a uma extrema dificuldade em incluir doentes capazes de cumprir todos os critérios exigidos. Por isso, o número incluído ficou aquém do cálculo efetuado, o que poderá ter limitado os nossos resultados e as conclusões que pudemos retirar.

Em relação a um dos nossos objetivos primários, a regressão da neovascularização aos 12 meses, não se verificou uma diferença significativa entre os 2 grupos, apesar de esta ter sido ligeiramente superior nos olhos com terapêutica combinada. Num estudo recente, Cho *et al.* também testaram a associação da panfotocoagulação laser com a injeção intravítrea de anti-VEGF no tratamento da RDP. Os olhos tratados com laser associado a bevacizumab intravítreo tiveram um aumento significativamente menor na neovascularização, comparativamente ao grupo da panfotocoagulação convencional (Cho *et al.*, 2009). Tonello *et al.* realizaram um estudo prospetivo e comparativo, que incluiu olhos com RDP de alto risco tratados com bevacizumab seguido de panfotocoagulação ou apenas com tratamento convencional. De acordo com os autores, os doentes da terapia combinada tiveram uma regressão da neovascularização significativamente maior até ao final do estudo, às 16 semanas (Tonello *et al.*, 2008). Yang *et al.*, num estudo não comparativo, no mesmo tipo de população e com a mesma associação terapêutica, relatam uma regressão dos neovasos em todos os doentes, mas também com um seguimento curto, de apenas 3 meses (Yang *et al.*, 2013).

Embora o nosso estudo tenha mostrado uma tendência para uma maior regressão dos neovasos no grupo de tratamento combinado, comparativamente à panfotocoagulação convencional, a mesma não foi tão evidente quanto nos estudos que mencionei anteriormente (Cho *et al.*, 2009; Tonello *et al.*, 2008; Yang *et al.*, 2013). As explicações para este facto podem estar relacionadas, como já referi, com o tamanho insuficiente da nossa amostra ou com a técnica de panfotocoagulação progressiva utilizada no tratamento combinado, eventualmente não tão eficaz quanto a panfotocoagulação convencional usada nas outras séries. O fármaco anti-VEGF selecionado para o nosso estudo, o pegaptanib, pode também ter tido alguma influência. O pegaptanib apenas se liga seletivamente à isoforma 165

do VEGF (Abdallah and Fawzi, 2009), enquanto o ranibizumab se liga a todos os tipos de recetores VEGF e o bevacizumab atua em todas as formas ativas de VEGF-A2 (Zechmeister-Koss and Huic, 2012). Assim, estas últimas duas moléculas podem ser fármacos mais potentes e/ou eficazes, como aliás se provou na DMI e no EMD (Zechmeister-Koss and Huic, 2012).

Em relação ao nosso outro *outcome* primário, a ocorrência de eventos adversos relacionados com a progressão da RDP, a diferença também não foi estatisticamente significativa entre os 2 grupos de doentes. No entanto, os nossos resultados sugeriram conclusões relevantes. De facto, dos olhos com tratamento convencional, 3 tiveram eventos adversos graves associados à RDP e 2 deles necessitaram mesmo de ser submetidos a vitrectomia. Pelo contrário, estes eventos apenas ocorreram num dos doentes do grupo com tratamento combinado. Curiosamente, neste grupo, os 5 casos de hemovítreo foram considerados ligeiros, não tendo sido necessário intervir cirurgicamente em nenhum deles.

Estes resultados podem ser justificados por um efeito benéfico das injeções de anti-VEGF. Na verdade, *Yang et al.* (Yang et al., 2013) já tinham sugerido que um tratamento combinado de pantofotocoagulação com bevacizumab permitiria um desaparecimento rápido das hemorragias vítreas. Uma revisão recente nesta área também sublinhou que os agentes anti-VEGF podem reduzir o tempo necessário para a resolução de hemovítreo e, conseqüentemente, diminuir o número de vitrectomias necessárias em cerca de 30% (Salam et al., 2011). Se apenas tivermos ao dispor o tratamento convencional com pantofotocoagulação, muitas vezes o hemovítreo impede que esta seja efetuada por deficiente visualização e, assim, a probabilidade de o doente vir a necessitar de cirurgia aumenta. Pelo contrário, considera-se atualmente que as injeções de anti-VEGF, ao causar regressão dos neovasos, podem prevenir a ocorrência de novas hemorragias na cavidade vítrea, enquanto a reabsorção do hemovítreo prévio se resolve (Spaide and Fisher, 2006).

Os nossos resultados vão ao encontro das considerações acima descritas. De facto, os 5 olhos do grupo de terapêutica combinada, em que se verificou a ocorrência de hemovítreo, acabaram por não necessitar de cirurgia, ao contrário do que aconteceu nos olhos do grupo de monoterapia.

Quanto às alterações campimétricas, no nosso estudo verificou-se que existia uma deterioração significativa no campo visual periférico apenas nos olhos tratados com pantofotocoagulação. Esta situação deve-se provavelmente à maior área de retina destruída pelo tratamento convencional, visto que mais de metade dos olhos (54.5%) do grupo de tratamento com panfotocoagulação progressiva associada ao pegaptanib não necessitaram de laser no anel interno, o que lhes permitiu poupar a retina mais posterior, extremamente importante para a função visual.

Já foram tentadas várias técnicas para reduzir a perda de visão periférica com a constrição dos campos visuais associada à fotocoagulação convencional. Uma das técnicas descritas por Davies *et al.* consistia em reduzir o espaçamento entre as queimaduras e condensar o tratamento apenas na retina periférica, permitindo o controlo da doença, sem invadir o polo posterior (Davies, 1999). Mais recentemente, e utilizando a tecnologia de angiografia *wide-field*, é possível identificar na RDP exatamente as áreas isquémicas, habitualmente localizadas mais à periferia, o que permite o tratamento seletivo dessas zonas com laser, poupando a retina com boa perfusão (Muqit *et al.*, 2013; Reddy *et al.*, 2009). Ambas as técnicas descritas seguem o mesmo princípio utilizado na nossa panfotocoagulação progressiva que, ao preservar a retina mais posterior, permite uma melhor preservação do campo visual, comparativamente ao tratamento convencional.

Tanto quanto é do nosso conhecimento, este foi o primeiro estudo que comparou o impacto nos campos visuais do tratamento da RDP com a associação de anti-VEGF com panfotocoagulação *versus* a panfotocoagulação em monoterapia. A nossa técnica de tratamento combinado poderá ser uma solução interessante para reduzir a panfotocoagulação no polo posterior e evitar a construção dos campos visuais, preservando a visão noturna e a capacidade de condução.

Curiosamente, Messias *et al.*, utilizando o ERG, compararam a função retiniana em doentes com RDP, submetidos ao tratamento com associação de laser e ranibizumab *versus* laser em monoterapia. Neste estudo, os olhos que receberam a terapêutica combinada e tratamentos menos agressivos de panfotocoagulação tiveram menor perda da função retiniana (Messias *et al.*, 2012).

No que toca à evolução da espessura retiniana ao longo dos 12 meses de estudo, verificou-se que esta apenas aumentava significativamente no grupo com terapêutica combinada ($P = 0.046$), mantendo-se estável nos olhos que também recebiam injeções de anti-VEGF. Este efeito protetor para o edema macular pode ser atribuído à administração do pegaptanib que é um anticorpo anti-VEGF com ação reconhecida no tratamento do EMD (Sultan *et al.*, 2011), e/ou devido ao menor número médio de *spots* de laser efetuados durante o estudo no grupo de terapia combinada (2313 *versus* 1400, $P = 0.030$). Outros estudos semelhantes, que comparam a variação da espessura macular após o tratamento combinado anti-VEGF e panfotocoagulação *versus* panfotocoagulação, também relataram um aumento significativo da mesma nos olhos tratados com laser em monoterapia e sem alteração significativa nos olhos que receberam o tratamento combinado (Cho *et al.*, 2009; Filho *et al.*, 2011; Preti *et al.*, 2013b).

Curiosamente, no nosso ensaio, verificámos que a taxa de recorrência era ligeiramente superior no segundo grupo, embora de modo não significativo (63.6% comparada com 44.4%

no grupo 1). Este resultado pode ser explicado pelo desenho do estudo que, nos olhos do grupo combinado, apenas permitia completar a panfotocoagulação mais tarde do que no tratamento convencional, tendo terminado com um menor número de *spots* no final do estudo. Está provado que as injeções anti-VEGF têm um efeito menos duradouro em relação à panfotocoagulação clássica (Salam et al., 2011; Yang et al., 2013), pelo que o efeito transitório do pegaptanib utilizado no nosso grupo de terapêutica combinada pode ter contribuído para esta taxa de recorrência. Yang *et al.* relataram uma taxa de recorrência de 30% aos três meses, que se resolveu após repetidas injeções de bevacizumab (Yang et al., 2013). Jorge *et al.* também relataram observações semelhantes (Jorge et al., 2006). Outros fatores, que podem ter influenciado esta taxa de recorrência e que não foram avaliados neste estudo, são a área de isquemia e o estágio dos neovasos pré-existentes.

Em relação aos eventos adversos, os registados, para além das hemorragias vítreas já discutidas anteriormente, foram os previstos para os tratamentos efetuados e para a população em estudo. O segundo mais comum, apenas verificado no grupo de tratamento combinado, foi a ocorrência de hipertensão intraocular. Tal como foi sugerido por alguns autores, a realização de injeções intravítreas, de qualquer natureza, pode ser responsável por um aumento temporário no volume de vítreo que conduz a um aumento da tensão intraocular (Salam et al., 2011).

Considerações finais

Apesar das limitações referidas, a terapêutica combinada de pegaptanib com pantofotocoagulação progressiva demonstrou uma tendência, embora não estatisticamente significativa, para uma maior regressão da neovascularização e uma menor ocorrência de eventos adversos graves relacionados com a progressão da RDP, nomeadamente o desenvolvimento de rubeose e a necessidade de vitrectomia, quando comparada com a fotocoagulação convencional. O tratamento testado também esteve associado a uma melhor preservação do campo visual periférico e a um efeito protetor sobre a ocorrência de edema macular.

Uma das nossas grandes limitações foi o tamanho da amostra, no entanto, este estudo teve a vantagem de poder servir de base para outros ensaios que desenvolvemos posteriormente, nomeadamente aqueles que passamos a descrever seguidamente.

4.5.3. Contributo pessoal em estudos com ranibizumab na RDP

4.5.3.1. Estudo multicêntrico com ranibizumab na RDP em Portugal

Participámos num outro estudo multicêntrico nacional, que testa o ranibizumab no tratamento da RDP, no qual fui o investigador principal. Trata-se de um estudo da iniciativa do investigador, que recebeu a autorização das autoridades regulamentares nacionais para o seu início em 2009 (protocolo CRFB002DPT04T; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01280929).

Já em 2009, altura em que foi elaborado o protocolo deste estudo, havia várias evidências científicas que apontavam para a eficácia dos anti-VEGF no tratamento do EMD e também na RDP, demonstrando a capacidade de promover a regressão da neovascularização destes doentes (Adamis et al., 2006).

Foi com base nestes conhecimentos que desenhamos este ensaio clínico com o objetivo de comparar o tratamento convencional na altura (panfotocoagulação laser) com ranibizumab em monoterapia ou associado ao referido tratamento laser, em doentes com RDP, que ainda não tinham efetuado nenhum tratamento ou cuja terapêutica convencional não tinha sido eficaz.

O *outcome* primário deste estudo era a avaliação da regressão dos neovasos, bem como do aparecimento de complicações associadas à progressão da RDP, como hemorragias vítreas densas, rubeose e necessidade de vitrectomia.

Os *outcomes* secundários eram: a variação da acuidade visual e da espessura macular central (avaliada por OCT), a taxa de recorrência dos neovasos, o número de tratamentos necessários, a necessidade de tratamento com laser focal ou em grelha para o EMD e a segurança do ranibizumab no tratamento destes doentes.

Foram incluídos doentes em que pelo menos um dos olhos (olho de estudo) apresentava uma RDP com critérios de alto risco e uma acuidade visual superior a 20/320.

Esses olhos podiam já ter realizado panfotocoagulação ou laser focal/grelha, desde que a última sessão de laser tivesse sido há mais de 6 meses. Por questões de segurança, não poderiam apresentar proliferação fibrovascular com tração retiniana.

Participaram 4 centros nacionais, o que permitiu a inclusão de 43 doentes, embora 8, por não cumprirem os critérios de inclusão/exclusão, não chegassem a ser randomizados. A AIBILI/CRIO-CHUC incluiu 22 doentes (investigador principal: João Figueira), o Instituto de Retina de Lisboa incluiu 7 doentes (investigador principal: José Henriques), Espaço Médico de Coimbra – 5 doentes (investigador principal: Rufino Silva) e, finalmente, o Instituto de Oftalmologia Gama Pinto – 1 doente (investigador principal: Paulo Rosa).

Os doentes foram randomizados em 3 grupos na proporção 1:1:1, nos seguintes grupos e nas seguintes modalidades de tratamento:

- Grupo 1: Grupo controlo que recebeu panfotocoagulação de acordo com o protocolo ETDRS.
Após a randomização, era obrigatória a realização da panfotocoagulação completa destes olhos, podendo eventualmente reforçar o tratamento com este tipo de laser, após o terceiro mês, de acordo com o protocolo ETDRS.
- Grupo 2: Olhos que receberam ranibizumab (0.5 mg) intravítreo em monoterapia.
Estes olhos receberam 3 injeções obrigatórias de ranibizumab, com 4 semanas de intervalo, nos meses 0, 1 e 2. Até ao final do estudo poderiam receber injeções adicionais do mesmo fármaco se houvesse persistência ou recorrência da neovascularização. Se ao fim de 3 meses de tratamentos não houvesse sinais de regressão da neovascularização, estes olhos poderiam receber panfotocoagulação laser como tratamento de resgate.
- Grupo 3: Olhos que receberam tratamento combinado de ranibizumab (0.5 mg) intravítreo associado a panfotocoagulação.
Estes olhos receberam 3 tratamentos combinados obrigatórios de ranibizumab, seguidos de panfotocoagulação 2 (+/-1) semanas após a injeção, nos meses 0, 1 e 2. Até ao final do estudo, poderiam receber tratamentos combinados adicionais, como descrito anteriormente, se houvesse persistência ou recorrência da neovascularização.

O estudo teve a duração de 1 ano, mas, por medida de segurança, a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) solicitou que os doentes do grupo 2 (ranibizumab em monoterapia) permanecessem em vigilância durante mais um ano, para monitorizar as eventuais recorrências da neovascularização após a suspensão do tratamento com o antiangiogénico.

A fase clínica deste ensaio já terminou e estamos neste momento a recolher e a processar a informação para posterior análise dos dados e publicação dos resultados.

4.5.3.2. Estudo multicêntrico europeu – PROTEUS

Com base na experiência obtida nos estudos com anti-VEGF na RDP, e apercebendo-nos da necessidade de um ensaio clínico de muito maior dimensão para tornar conclusivas as dúvidas sobre a eficácia dos antiangiogénicos na RDP, propusemos à rede europeia *European Vision Institute Clinical Research Network* (EVICR.net) a realização de um novo estudo europeu com essas características, que recebeu um parecer favorável do seu *Expert Committee for Diabetic Retinopathy*.

Após a resposta positiva da companhia farmacêutica para o seu financiamento, elaborámos o protocolo para este ensaio clínico da iniciativa do investigador, sendo eu o investigador coordenador. Este estudo, com o acrónimo de PROTEUS (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01941329), foi submetido e aprovado pelas autoridades regulamentares dos 4 países dos 12 centros participantes: Portugal – Coimbra (João Figueira e Rufino Silva) e Lisboa (João Nascimento); França – Paris (Sarah Ayello-Scheer e Pascale Massin) e Dijon (Catherine Creuzot-Garcher); Itália – Milão (Francesco Bandello), Roma (Monica Varano) e Padova (Edoardo Midena); Reino Unido – Gloucestershire (Peter Scanlon), Frimley (Geeta Menon) e Londres (Sobha Sivaprasad).

O objetivo deste estudo é comparar a eficácia e avaliar a segurança do tratamento intravítreo do ranibizumab (0.5 mg), associado à panfotocoagulação laser *versus* a panfotocoagulação isolada, na regressão da neovascularização da retina, em olhos com RDP de alto risco.

O *outcome* principal é avaliar a regressão dos neovasos, bem como o aparecimento de rubeose, hemorragia vítrea densa ou outra complicação devido à progressão da RDP em que seja necessário o recurso à vitrectomia, durante os 12 meses de tratamento.

Os *outcomes* secundários são: a variação da acuidade visual e da espessura macular central (avaliada por OCT), o tempo necessário para a completa regressão dos neovasos, a taxa de recorrência dos neovasos, o número de tratamentos necessários, a necessidade de tratamento para o EMD e a segurança do ranibizumab no tratamento destes doentes.

Estima-se a inclusão de 94 doentes com RDP e critérios de alto risco e uma acuidade visual superior a 20/320 no olho de estudo. Poderão ser incluídos olhos que já tenham realizado panfotocoagulação no olho de estudo, desde que a última sessão de laser tenha sido há mais de 6 meses.

Em relação aos protocolos dos anteriores estudos em que participámos com pegaptanib e ranibizumab na RDP, no PROTEUS, há a salientar que foram excluídos os olhos com EMD com atingimento centromacular, o que nos tem criado uma maior dificuldade na inclusão de doentes. À data da elaboração do protocolo, em todos os países participantes, já tinha sido aprovado o ranibizumab para o tratamento do EMD, pelo que, na nossa perspetiva, não era eticamente correto o facto de os olhos com EMD que fossem alocados ao braço de panfotocoagulação em monoterapia serem privados desta terapêutica.

Após a confirmação da elegibilidade do doente para este estudo, feita pelo centro de leitura – *Coimbra Ophthalmology Reading Center*, ele será randomizado na proporção 1:1 num dos dois braços de tratamento:

- Grupo de estudo: os olhos deste grupo receberão 3 injeções obrigatórias de ranibizumab, uma no mês 0, outra no mês 1 e, finalmente, outra no mês 2 – dose de carga. Receberão obrigatoriamente pelo menos uma sessão de panfotocoagulação após a primeira injeção, que poderá ser repetida após a 2ª e/ou a 3ª injeção, de forma a garantir que o laser fica completo de acordo com o protocolo do ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991c). A partir do mês 3 e até ao mês 11, novos tratamentos combinados, compostos por uma injeção de ranibizumab seguida de um reforço da panfotocoagulação, poderão ser realizados se houver persistência ou recidiva da neovascularização e o investigador considerar que um novo tratamento pode trazer benefícios para o doente e ajudar a reduzir a área de neovasos. O tratamento laser deverá ser realizado 2 (\pm 1) semanas após a injeção.
- Grupo controlo: os olhos deste grupo receberão, entre o mês 0 e o mês 2, o tratamento laser convencional para a RDP, com pelo menos uma sessão de panfotocoagulação obrigatória, que poderá ser subdividida em mais sessões, desde que, durante este período, seja efetuado o tratamento completo de acordo com o protocolo ETDRS. Mais sessões de panfotocoagulação poderão ser realizadas após o 3º mês, se o investigador considerar que pode ser benéfico para o doente e respeitando sempre o protocolo já referido.

Só em junho deste ano todos os centros estavam prontos para iniciar o recrutamento de doentes e, na presente data, já estão incluídos 33 (7 na AIBILI), pelo que contamos até ao final do ano ter a fase de inclusão terminada.

4.5.4. Discussão sobre a utilização de anti-VEGF na RDP

A panfotocoagulação mostrou durante décadas que era eficaz no controlo da RDP, reduzindo para, pelo menos, metade o risco de perda severa de visão, em especial nas formas de alto risco (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991b, 1987a, 1987b; The Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1978), pelo que até à presente data continua a ser o tratamento recomendado para esta fase da RD.

Num trabalho realizado pelo nosso grupo e também já discutido noutra capítulo (Capítulo 4, secção 4.3.4) (Lains and Figueira et al., 2014), verificámos que o número de *spots* efetuado na periferia da retina, associado à panfotocoagulação laser, estava positivamente correlacionado com a ECC. Tratando-se de um estudo transversal, as conclusões que podemos retirar são limitadas. No entanto, estes resultados podem ser interpretados à luz dos princípios da pantofotocoagulação, que consistem primariamente na ablação da retina periférica, com o objetivo de melhorar a tensão de oxigénio na região macular central. Embora o principal local de absorção da radiação seja o EPR, o processo de fotocoagulação

parece também afetar a retina externa e a vasculatura coroideia por dissipação do calor (Mainster, 1999). Estudos ultra-estruturais (Stitt et al., 1995) sugeriram que, apesar de a membrana de Bruch permanecer intacta, a coroide localizada abaixo das zonas submetidas a pantofotocoagulação apresenta uma clara disrupção, com extensa fibrose e ausência de perfusão. Nas áreas não fotocoaguladas, a coroide não apresenta as mesmas alterações morfológicas. Estudos efetuados com angiografia com verde de indocianina em animais (Flower et al., 1995) e com fluometria *doppler* em humanos (Takahashi et al., 2008) confirmam estas observações, descrevendo que a pantofotocoagulação induz um aumento significativo do fluxo sanguíneo na região foveal, provavelmente devido à sua redução nas áreas periféricas fotocoaguladas e/ou devido à melhoria da oxigenação coroideia, com uma subsequente vasodilatação da coriocapilar. Este último mecanismo, já demonstrado em animais (Nonaka et al., 2002), pode justificar a inflamação nas áreas de retina não tratada, que pode conduzir à vasodilatação via ON sintetase. Podemos assim inferir que a correlação positiva, verificada no nosso estudo entre o número de *spots* de pantofotocoagulação na retina periférica e o aumento da ECC, pode levar a um aumento do fluxo coroideu na região macular central, induzido pela fotocoagulação periférica. O número de sessões de pantofotocoagulação não apresentou uma correlação semelhante com a ECC, provavelmente porque não há um número-padrão de *spots* efetuados por sessão, estando este dependente das preferências do médico que efetua o laser e da tolerância do doente.

Lee *et al.* publicaram um estudo retrospectivo para avaliar a EC com EDI-OCT, antes e 3 meses após o tratamento (com avaliações 1 mês após cada tratamento). Na subpopulação com RDP foram efetuados os seguintes tratamentos: só panfotocoagulação (olhos com RDP sem EMD) ou bevacizumab associado a panfotocoagulação (olhos com RDP associada a EMD) (Lee et al., 2014). Curiosamente, ambos os tratamentos mostraram uma diminuição da EC. Kim *et al.*, num estudo transversal, verificaram também que olhos com pantofotocoagulação tinham uma EC inferior a olhos com RDP não tratados (Kim et al., 2013).

Apesar dos resultados contrários dos estudos supra descritos (Kim et al., 2013; Lee et al., 2014), após o nosso trabalho, um grupo da Coreia (Cho et al., 2013) publicou um estudo prospetivo, especificamente com o intuito de avaliar a EC após pantofotocoagulação. Tal como nós, verificaram também que a EC submacular aumentava uma semana depois de terem sido completadas 3 sessões de panfotocoagulação. Trata-se de um período de *follow-up* muito curto, pelo que todos estes resultados e a controvérsia gerada justificam certamente novos estudos prospetivos no futuro, inclusive para nos certificarmos se a variação da EC pode ter impacto na função visual e na evolução da RD.

Apesar dos aspetos positivos da panfotocoagulação, não nos podemos esquecer de que se trata de um tratamento destrutivo e irreversível, associado a efeitos secundários que comprometem irreversivelmente a visão e a qualidade de vida dos doentes.

Novos tratamentos com anti-VEGF têm mostrado resultados promissores na RDP, demonstrando eficácia no controlo e regressão da neovascularização, na ajuda da reabsorção das hemorragias vítreas, na proteção contra o EMD pós-laser, no tratamento do glaucoma neovascular e na preparação pré-operatória dos doentes (Abdallah and Fawzi, 2009; Osaadon et al., 2014; Salam et al., 2011; Zhao et al., 2011). Os resultados, embora promissores, baseiam-se, na maior parte dos casos, em estudos institucionais, com séries muito pequenas e grau de evidência científica baixo, pelo que ainda não permitiram confirmar estes fármacos como opção terapêutica para a RDP.

Provavelmente, estes fármacos antiangiogénicos em monoterapia serão insuficientes, porque a sua curta semivida está habitualmente associada a uma alta taxa de recidiva da neovascularização, pelo que a combinação do efeito da panfotocoagulação, reconhecidamente mais duradouro, poderá ser indispensável. O nosso estudo multicêntrico, realizado em Portugal, que testa o ranibizumab na RDP, em monoterapia e associado à panfotocoagulação, poderá ajudar a clarificar esta dúvida.

No estudo em que testamos o pegaptanib associado à panfotocoagulação progressiva, embora com um número limitado de doentes, verificamos que esta técnica é, no mínimo, semelhante ao tratamento convencional na regressão da neovascularização em olhos com RDP de alto risco, mas com vantagens na preservação do campo visual e na prevenção do EMD. Atendendo aos problemas associados à constrição campimétrica, com forte impacto na qualidade de vida, na visão noturna e na capacidade de condução, esta opção de tratamento poderá ser útil para doentes jovens e/ou que necessitem do campo visual preservado para as suas atividades, como por exemplo os condutores profissionais de veículos.

Embora existam fortes indicadores para a utilidade dos antiangiogénicos intravítreos no tratamento da RDP, a sua eficácia e a sua segurança só poderão ser confirmadas em estudos prospetivos de maior dimensão, como o estudo PROTEUS, e outros semelhantes como o estudo PRIDE a decorrer na Alemanha e o protocolo S, a ser desenvolvido pelo DRCCR.net. Até lá, a panfotocoagulação deve continuar a ser o tratamento-padrão na prática clínica.

Considerando todos esses fatores, este estudo sugere que o tratamento combinado com anti-VEGF pode oferecer uma alternativa melhor do que a panfotocoagulação, no tratamento dos olhos com RDP de alto risco, mas estudos prospetivos maiores são necessários para confirmar esta opção de tratamento.

4.5.5. Publicações sobre o tema

- Adamis, A.P., Altaweel, M., Bressler, N.M., Cunningham, E.T., Davis, M.D., Goldbaum, M., Gonzales, C., Guyer, D.R., Barrett, K., Patel, M., Macugen Diabetic Retinopathy Study Group, 2006. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology* 113, 23–8. doi:10.1016/j.optha.2005.10.012
- Figueira, J., Cunha-Vaz, J., 2012. Severe macular ischemia in a poorly controlled diabetic patient. *Diabetes Manag.* 2, 21–23.

PROPOSTA PESSOAL PARA UM ALGORITMO DE
TRATAMENTO DAS FORMAS DA RD ASSOCIADAS À PERDA
DE VISÃO

4.6. Proposta pessoal para um algoritmo de tratamento das formas da RD associadas à perda de visão

A avaliação regular dos olhos dos diabéticos é, na minha opinião, fundamental para um diagnóstico precoce e monitorização das formas de RD. Embora a prevenção e o tratamento das fases iniciais da RD pareçam desenquadrados do tópico deste capítulo, é fundamental alertar para o facto de que o tratamento adequado e precoce da RD permite melhores resultados, com menos custos e melhor prognóstico funcional final.

Torna-se pois crucial um adequado sistema de vigilância oftalmológica da população diabética, sempre que possível através de programas de rastreio, bem como um adequado sistema de referenciação que permita o encaminhamento e tratamento atempado das formas de RD que necessitem de controlo e/ou intervenção em centros mais diferenciados (Figura 4.3) (João Figueira et al., 2009; Hansson-Lundblad et al., 2002; Henricsson et al., 1996; Jeppesen and Bek, 2004; Olafsdottir et al., 2007; Ribeiro et al., 2011).

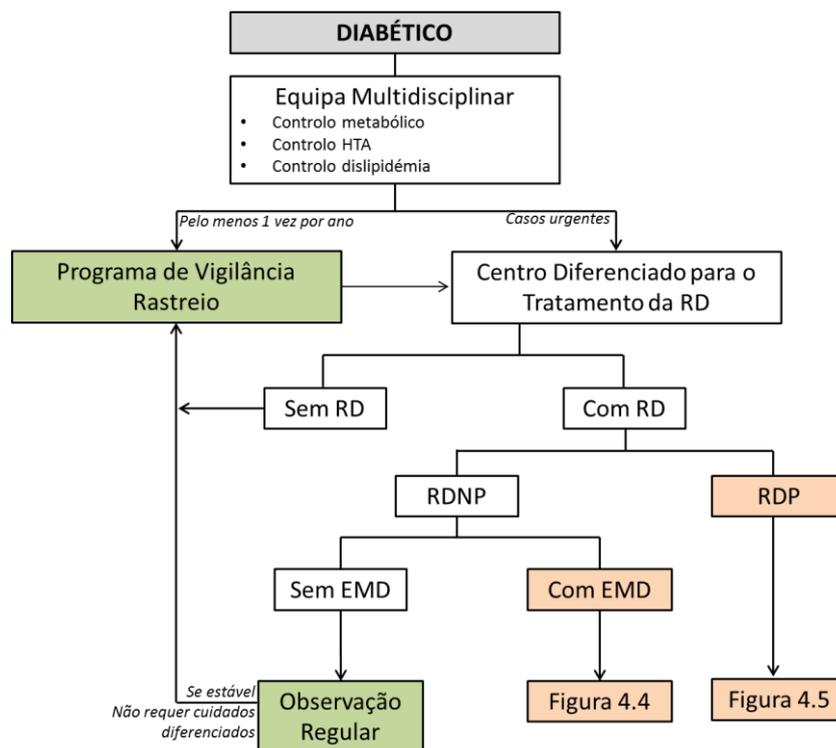


Figura 4.3 – Controlo oftalmológico do doente diabético e tratamento da RD.

Muitos tratamentos têm sido testados e propostos para o controlo da DM e das suas complicações, no entanto, não nos devemos esquecer de que a diabetes é uma doença crónica que necessita de vigilância e acompanhamento durante toda a vida. É, por

consequente, fundamental que qualquer tratamento para estes doentes deva ter eficácia comprovada e que seja seguro, dado ser muitas vezes necessária a sua utilização por longos períodos de tempo.

Profilaxia e tratamento das fases precoces da RD

Para a prevenção e tratamento das fases precoces da RD não associadas a perda de visão não existem ainda, infelizmente, tratamentos disponíveis que tenham demonstrado benefício na progressão da retinopatia. Todas as tentativas de tratamento sistémico dirigidas a esta complicação da DM revelaram-se, até à data, pouco eficazes ou associadas a efeitos secundários que os tornam inadequados para tratamentos crónicos (Campochiaro and The C99-PKC412-003 Study Group, 2004; Sheetz et al., 2013).

Resta-nos, para estas fases da doença, apenas a evidência suportada por vários ensaios clínicos que demonstraram a importância do controlo metabólico, bem como de alguns fatores de risco, na prevenção e/ou retardamento da progressão da RD (ADVANCE Management Committee, 2001; Klein et al., 1998, 1984c; Stratton et al., 2000; The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1995a; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998).

Normalmente, a atuação terapêutica a este nível ultrapassa a fronteira da ação do oftalmologista, mas é sua obrigação estar vigilante relativamente aos parâmetros clínicos que podem influenciar as complicações oculares desta doença e, sempre que necessário, deve pedir apoio a outros profissionais de saúde para, numa colaboração multidisciplinar, promover o melhor tratamento, acompanhamento e esclarecimento possível dos doentes diabéticos.

As recomendações fundamentais que faço a este nível são:

- Promover um bom controlo glicémico, com valores de HbA1c próximos de 7%. Esforços na tentativa de obtenção de valores ainda mais baixos parecem estar associados a um aumento da mortalidade, pelo que não são recomendados (Stratton et al., 2000; The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1995a);
- Controlar a tensão arterial para limites inferiores a 145/85mm Hg, em especial se existe EMD (Stratton et al., 2000; The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998);
- Prestar atenção à presença de dislipidémias e considerar o recurso aos fenofibratos que mostraram algum efeito favorável na evolução do EMD (Chew et al., 2010; Keech et al., 2007);

- Ter em atenção as tiazolidinedionas (glitazonas), porque parecem estar associadas a um maior risco de EMD, quando comparadas com outros antidiabéticos orais (Merante et al., 2010).

Tratamento das formas da RD associadas à perda de visão

Contrariamente às fases iniciais da RD, estão disponíveis, no momento atual, várias opções terapêuticas para o tratamento ocular das formas mais avançadas da RD, especialmente quando associadas à perda de visão.

Para a RDP e em especial para o EMD, surgiram recentemente alternativas terapêuticas que revolucionaram a forma de abordar estas complicações oculares. Os resultados, especialmente ao nível da visão, são incomparavelmente superiores aos que eram obtidos na era do laser, no entanto, são tratamentos invasivos, com riscos, que não são eficazes em todos os doentes e, na sua grande maioria, muito dispendiosos. Por todos esses motivos, é de crucial importância conhecer bem as suas indicações e limitações, de forma a promover uma solução individualizada para cada caso de RD.

Numa conjuntura económica em que estão em causa os sistemas de saúde de acesso universal, é obrigação do médico oferecer a solução terapêutica que simultaneamente seja mais eficaz, mais económica, mas especialmente mais segura, para cada caso em concreto. Não é admissível gastar recursos em tratamentos que sabemos *a priori* que não terão sucesso, quando existem outras soluções eventualmente mais económicas, igualmente eficazes ou mesmo com melhores possibilidades de êxito.

Tratamento do EMD

Em 1996, quando iniciei o meu internato complementar, nunca imaginei que iríamos ter uma evolução tão rápida no tratamento de algumas doenças retinianas, como a DMI exsudativa e o EMD. Nessa altura, pouco mais havia para além da fotocoagulação laser, mas, no início deste século, com a chegada dos tratamentos intravítreos com antiangiogénicos e corticosteroides ao arsenal terapêutico da oftalmologia, modificou-se radicalmente a forma de tratar e monitorizar estas doenças. As injeções intravítreas, que inicialmente nos pareciam extremamente invasivas, passaram a fazer parte da rotina dos serviços de oftalmologia, e até os próprios doentes, que pensávamos que não iriam tolerá-las, acabaram muitas vezes por preferi-las em relação a outros tratamentos considerados menos “agressivos”, como é o caso do laser.

Estão atualmente disponíveis para o tratamento do EMD a fotocoagulação laser, as injeções intravítreas de anti-VEGF, injeções e implantes de libertação lenta de corticosteroides e ainda a cirurgia (Figura 4.4). O ranibizumab e, muito recentemente, o

aflibercept são os únicos farmacos anti-VEGF disponíveis para uso ocular, que se encontram aprovados para esta indicação terapêutica até à presente data. No entanto, não existe evidência científica que comprove a melhor eficácia ou mesmo segurança de um fármaco em relação aos restantes nesta patologia (Ollendorf et al., 2013). Assim, passarei a designar a minha opção terapêutica por este tipo de fármacos de uma forma genérica (anti-VEGF) (Figura 4.4).

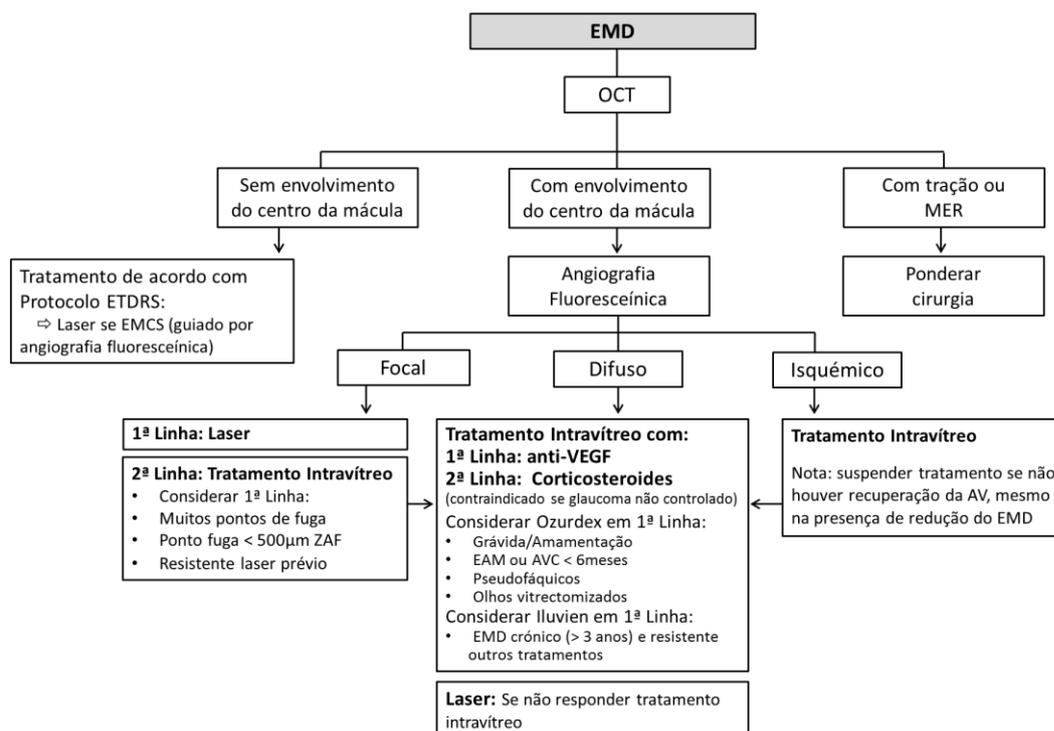


Figura 4.4 – Algoritmo para o tratamento do EMD. EAM – enfarte agudo do miocárdio; AVC – acidente vascular cerebral.

Os corticosteroides atualmente disponíveis para uso oftalmológico são os dispositivos de libertação lenta de dexametasona (Ozurdex[®]) e fluocinolona (Iluvien[®]), bem como a triamcinolona. O Iluvien[®] tem aprovação para o tratamento do EMD, na sua forma crónica, com mais de 3 anos de duração e resistente a outros tratamentos.

O Ozurdex[®], com base nos resultados recentes do estudo MEAD, já recebeu a aprovação pelo FDA para o tratamento do EMD em olhos já submetidos a cirurgia de catarata ou com esta cirurgia já programada. Aguarda-se também para breve uma resposta positiva da EMA.

A triamcinolona está disponível sob várias marcas comerciais, mas duas delas foram desenvolvidas como dispositivos para uso intraoperatório da cirurgia oftalmológica (Triecensis

- Alcon, e Vitreal S[®] - Sooft Itália). Estas apresentações, embora não estejam licenciadas como fármacos, são, na minha opinião, as mais recomendadas, porque o facto de estarem livres de conservantes reduz-lhes alguns dos efeitos secundários associados ao excipiente das outras apresentações não oftalmológicas deste fármaco (Maia et al., 2007; Otsuka et al., 2013). Estudos de longa duração demonstraram que a triamcinolona não é superior ao laser no tratamento do EMD (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, 2008; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2012, 2010, 2009a; Elman et al., 2011), pelo que o seu uso deve ser reservado a casos muito pontuais ou quando não houver acesso a outros corticosteroides de libertação lenta, aparentemente mais eficazes e seguros, nomeadamente o Ozurdex[®] (Kiddee et al., 2013).

Como nota de segurança, convém salientar que o uso de corticosteroides intraoculares está contraindicado nos casos de glaucoma não controlado, bem como nos casos em que existem antecedentes de hipertensão ocular com o uso prévio destes fármacos. O teste de provocação com dexametasona tópica tem sido aconselhado, por alguns autores, antes da injeção de corticosteroides intravítreos para identificar os doentes em risco de desenvolver hipertensão ocular (Breusegem et al., 2009). Este teste demonstrou uma alta especificidade mas, atendendo à baixa sensibilidade, ao baixo valor preditivo negativo do mesmo, bem como à possibilidade de o próprio teste provocar uma hipertensão ocular de longa duração, na minha opinião, só terá eventualmente indicação nos casos em que existe um maior risco de desenvolvimento de hipertensão ocular e/ou quando a duração de ação do implante é muito longa, como no caso do Iluvien[®].

Existe uma ideia generalizada de que o edema macular associado à RD não é tão grave e tão urgente de tratar quanto o que está associado, por exemplo, à DMI exsudativa, pelo que surgem frequentemente as seguintes dúvidas:

- Quando iniciar o tratamento do EMD?
- Com que urgência o mesmo deve ser feito?

Quanto à primeira questão, parece não haver dúvidas de que o EMD que atinge o centro da mácula deverá ser tratado. Desde o tratamento laser no estudo ETDRS e mais recentemente com os ensaios clínicos com anti-VEGF e corticosteroides, ficou provada a vantagem em tratar o EMD quando ele atinge o centro da fóvea.

Os casos em que o edema não atinge o centro da mácula não foram incluídos nos ensaios clínicos com terapêuticas intravítreas, pelo que não é possível tirar conclusões sobre a sua utilidade nestas situações. No entanto, no estudo ETDRS os doentes com EMCS, embora não tendo envolvimento da fóvea, beneficiaram do tratamento laser, pelo que recomendo

esta terapêutica para os casos de EMD que, embora não envolvendo a área central, a coloquem sob ameaça (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1985).

Não está bem definida a acuidade visual abaixo da qual devemos iniciar o tratamento do EMD. Os ensaios clínicos com os mais recentes tratamentos intravítreos apenas incluíram olhos com baixa de visão devido ao EMD, no entanto, o limite superior da acuidade visual varia nos diversos estudos. À exceção do estudo RESTORE (que permitia a inclusão de doentes com uma acuidade visual até 78 letras ETDRS), todos os restantes apenas permitiram acuidades visuais inferiores a 20/32 (75 letras ETDRS). Assim, a utilização destas novas armas terapêuticas nos casos de EMD com acuidades visuais abaixo dos referidos limites não parece ser motivo de controvérsia, mas para os casos de muito boa acuidade visual é necessário ponderar para cada doente em particular as queixas visuais que apresenta e a exigência visual que a sua atividade exige, bem como o risco/benefício destas terapêuticas.

Quanto à urgência do tratamento, os estudos RESTORE e o DRCR.net protocolo I demonstraram que os olhos com EMD mais recente tinham maior probabilidade de recuperação da visão (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2012, 2010; Elman et al., 2011; Mitchell et al., 2011). O estudo RISE/RIDE demonstrou que um retardamento de dois anos no tratamento do EMD com anti-VEGF, nos olhos que durante esse período tinham apenas recebido laser, não permitia uma recuperação da visão no final do estudo, ao nível dos olhos que tinham iniciado logo com injeções intravítreas (Brown et al., 2013; Do et al., 2013). Na extensão do estudo RESTORE, os olhos do grupo tratado apenas com laser durante 1 ano passaram a ser tratados, nos dois anos seguintes, com ranibizumab e, no final do estudo, chegaram aproximadamente até aos 75% da recuperação que tinham conseguido os olhos tratados com antiangiogénicos desde o início (Schmidt-Erfurth et al., 2014).

Em relação aos corticosteroides, o Ozurdex[®] também se mostrou bastante eficaz no tratamento de olhos *naïves* e com EMD recente (Udaondo et al., 2013), mas, em sentido oposto, o estudo FAME, com o Iluvien[®], demonstrou ser especialmente eficaz na recuperação visual dos olhos com EMD há mais de 3 anos (Campochiaro et al., 2012).

Em resumo, embora existam dados que apontem para uma boa recuperação funcional nos casos de EMD mais prolongado, em especial no estudo FAME com o Iluvien[®], a maioria dos resultados parece indicar que o tratamento mais precoce está associado a uma melhor recuperação visual.

O OCT é uma ferramenta fundamental para a orientação terapêutica do EMD, porque é objetivo e permite quantificar a espessura e o volume retinianos, determinar a sua localização e o envolvimento do centro da mácula, caracterizar o padrão estrutural do edema, avaliar a

interface vítreo-retiniana e a eventual presença de tração ou MER, bem como a integridade das camadas mais externas. Por todas estas razões, este exame não invasivo é indispensável para muitas decisões terapêuticas, assim como para a monitorização da resposta ao tratamento.

A angiografia fluoresceínica é um exame invasivo que tem sido progressivamente substituído pelo OCT na avaliação do EMD. No entanto, existem informações que só ela nos pode dar e que também são essenciais para a correta caracterização da RD e do EMD, nomeadamente: o estado de perfusão e isquemia retiniana (em geral) e da área macular (em particular), a integridade da BHR, a presença de neovascularização, o tipo de EMD (focal e/ou difuso), bem como a exata localização dos microaneurismas e zonas de derrame angiográfico. Recomendo este exame angiográfico antes de iniciar o tratamento do EMD e, posteriormente, sempre que necessário para esclarecer potenciais etiologias da perda de visão não associada ao EMD e para avaliar a presença de isquemia macular ou periférica.

No EMD focal, recomendo a fotocoagulação laser focal, desde que existam microaneurismas bem identificados na angiografia, responsáveis pelos pontos de fuga de fluoresceína, que não sejam em número excessivo, se situem a mais de 500 μm da ZAF, e que o olho não tenha sido submetido a tratamento laser anterior que se tenha revelado ineficaz. Embora esta opinião pessoal possa ser discutível, porque os anti-VEGF e corticosteroides se mostraram igualmente eficazes no EMD focal e difuso, o tratamento laser focal nestes olhos tem uma maior eficácia comparativamente ao laser em grelha nas formas difusas (Neubauer and Ulbig, 2007). A distância de 500 μm da ZAF parece-me adequada para poupar a zona macular central das sequelas deste tipo de intervenção. Caso estas condições não se verifiquem, sugiro o tratamento com fármacos intravítreos de que falarei mais adiante.

Não recomendo a fotocoagulação em grelha para o EMD difuso, porque apresenta pior recuperação visual em relação aos tratamentos intravítreos de anti-VEGF e de corticosteroides, e implica a destruição irreversível de uma parte significativa da retina macular. O tratamento com laser subliminar poderia contornar a componente destrutiva do tratamento anterior mas, como a recuperação funcional é semelhante com as duas técnicas, continua a ser vantajoso o recurso aos tratamentos intravítreos.

Nos casos de EMD difuso, proponho em primeiro lugar o tratamento intravítreo com anti-VEGF que se têm mostrado seguros e eficazes na recuperação visual, mesmo a longo prazo. O regime recomendado para o ranibizumab é de uma dose de carga com 3 injeções intervaladas por um mês. Após a 3ª injeção, o doente inicia uma monitorização mensal, onde se realiza um OCT e determina a acuidade visual, passando o tratamento para um regime PRN, que deve continuar com a periodicidade mensal até haver uma estabilização da visão. Após essa suspensão as monitorizações mensais devem continuar, mas o tratamento só é

retomado se houver um agravamento da visão devido ao EMD. Este regime PRN, conhecido por “reativo”, tem as vantagens de não tratar e não desperdiçar medicação, quando aparentemente não é necessário, mas obriga a pelo menos uma deslocação mensal para consulta e eventual tratamento.

Para os serviços em que a logística não permite o adequado cumprimento deste protocolo, sugiro um regime conhecido por T&E, do tipo “proativo”. Neste regime, o doente tem uma dose de carga de 3 injeções mensais que deverão continuar até atingir uma estabilidade da visão. Atingido este ponto, o intervalo entre as injeções será aumentado para um mês, mas nessa visita receberá obrigatoriamente um novo tratamento e fará o controlo da acuidade visual, bem como um OCT. Se mantiver a estabilidade da visão, um novo aumento no intervalo entre tratamentos poderá ocorrer até um máximo de 3 meses. Se houver um agravamento da visão, as injeções voltam à periodicidade mensal até conseguir nova estabilidade e, só posteriormente, haverá lugar a novo alargamento do intervalo entre tratamentos de acordo com o já descrito. Este regime foi testado no estudo RETAIN que confirmou a sua não-inferioridade em relação ao regime PRN, possibilitando uma redução para cerca de metade das consultas necessárias neste último regime, mas com um incremento médio de 2 injeções no período de 2 anos (Figueira, 2014).

Estes regimes são propostos para o ranibizumab, mas para os restantes anti-VEGF poderão ser ligeiramente diferentes. O bevacizumab tem poucos estudos no EMD que permitam comparar diferentes regimes terapêuticos. Qualquer sugestão carece de fundamentação científica, embora a maioria dos oftalmologistas utilize um regime PRN, semelhante ao descrito anteriormente para o ranibizumab, baseada na experiência e nos ensaios clínicos que compararam os dois fármacos em outras patologias (CATT Research Group et al., 2011; Chakravarthy et al., 2013, 2012).

O pegabtanib, embora em desuso, foi injetado, no estudo EOP1013, com intervalos de 6 semanas durante o primeiro ano e em regime PRN no segundo (Sultan et al., 2011).

O aflibercept obteve recentemente a sua aprovação nos EUA e na Europa para o tratamento do EMD e o regime proposto foi baseado nos resultados dos estudos VIVID e VISTA, pelo que é sugerida uma dose de carga com 5 injeções mensais de aflibercept (2 mg), seguidas de injeções bimensais no primeiro ano (Korobelnik et al., 2014).

Nos casos de EMD em que se verifica uma isquemia macular associada, as opções terapêuticas continuam a ser controversas. Os estudos multicêntricos que confirmaram a eficácia dos anti-VEGF no EMD excluíram os olhos com isquemia macular, pelo que não é possível tirar conclusões sobre a eficácia dos referidos fármacos nestes casos em concreto. Embora o estudo ETDRS recomende a fotocoagulação laser nestas situações (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991b, 1985), o prognóstico visual é pior

comparativamente aos casos sem isquemia (Faria de Abreu et al., 1979; McDonald and Schatz, 1985; Ticho and Patz, 1973), não sendo inclusivamente recomendada por alguns autores (Hamilton et al., 1996). Apesar do mau prognóstico, a minha sugestão é a de realizar o tratamento com fármacos anti-VEGF e monitorizar mensalmente a acuidade visual e a evolução do EMD com OCT. Caso não se verifique uma melhoria da acuidade visual após a resolução do edema, o tratamento deverá ser abandonado. Os corticosteroides intravítreos poderão ser uma alternativa nos casos em que os anti-VEGF estão contraindicados ou quando estes últimos se mostraram ineficazes na redução do EMD. Tal como com os anti-VEGF, também nestes casos, se a resolução do EMD não for acompanhada de recuperação da acuidade visual, o tratamento deve ser suspenso.

Um problema que se coloca nos doentes diabéticos é encontrar a melhor forma de tratar os muitos casos de EMD bilateral. Alguns autores sugerem o tratamento bilateral no mesmo dia (Bakri et al., 2009; Davis et al., 2010; Lima et al., 2009), mas, na minha opinião, não o devemos fazer. O risco de endoftalmite é muito baixo, mas não desprezível, com uma frequência de cerca de 0.04%/injeção (Nguyen et al., 2012) e, até mesmo cumprindo com todos os cuidados recomendados, não é possível garantir que não possa ocorrer no mesmo doente. Adicionalmente, são conhecidos alguns casos de efeitos adversos nos dois olhos após injeção intravítrea bilateral no mesmo dia, estando a utilização do bevacizumab mais sujeita a este tipo de complicações, provavelmente por estar associada a uma maior manipulação e ser usada a mesma ampola para vários olhos.

Por outro lado, a injeção bilateral do anti-VEGF aumentará provavelmente para o dobro a concentração plasmática habitual do fármaco após uma injeção monocular, o que poderá constituir um problema de segurança acrescido nos doentes diabéticos (Halperin and Khwaja, 2012).

Os corticosteroides intravítreos podem ser importantes no tratamento do EMD, em especial quando a resposta aos anti-VEGF é insuficiente ou estes fármacos estão contraindicados.

Os estudos do DRCR.net (protocolo B e I) mostraram que a triamcinolona não era superior ao laser e estava associada a mais efeitos secundários (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, 2008; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2010), pelo que a sua utilização, a partir desse momento, ficou reduzida a casos excecionais (Gonzalez et al., 2012; Stewart et al., 2011; Tabatabaai et al., 2013). Os novos dispositivos de libertação lenta de corticosteroides vieram, no entanto, ressuscitar esta opção terapêutica.

Os resultados dos estudos FAME e MEAD demonstraram que os olhos tratados com implantes recuperaram mais visão que os olhos do grupo controlo, no entanto, essa recuperação não parece ser superior à dos estudos com anti-VEGF, ressalvando que a

comparação entre diferentes estudos deve ser feita de forma muito prudente (Quadros 4.2 e 4.5, Capítulo 4, secções 4.3 e 4.4). Apesar da sua introdução simples na cavidade vítrea e de uma libertação muito lenta do corticosteroide, estes dispositivos estão muitas vezes associados a complicações como a formação de catarata e a elevação da tensão intraocular. A grande vantagem destes implantes é a sua longa duração de ação (3 a 6 meses no Ozurdex[®] e cerca de 3 anos no Iluvien[®]) que permite reduzir substancialmente o número de tratamentos (Boyer et al., 2014; Campochiaro et al., 2011).

Pelo exposto, considero os corticosteroides e os respetivos implantes como opções de segunda linha no tratamento intravítreo do EMD, seguidamente aos anti-VEGF. No entanto, existem exceções que podem fazer inverter esta ordem, tornando os corticosteroides mais adequados no tratamento do EMD. São os casos de: doentes grávidas ou em amamentação, doentes com eventos tromboembólicos recentes e olhos não respondedores aos anti-VEGF, pseudofáquicos ou já vitrectomizados.

O tratamento dos olhos previamente vitrectomizados, que persistam ou desenvolvam posteriormente um EMD, deve ser considerado como caso especial. Em olhos vitrectomizados a semivida vítrea de um anti-VEGF é de apenas algumas horas, pelo que este tipo de fármacos não está indicado para o tratamento destes olhos, como comprova um artigo já publicado (Yanyali et al., 2007). Por outro lado, devido à capacidade de libertação lenta e prolongada de dexametasona do implante Ozurdex[®], mesmo em olhos vitrectomizados, existem algumas publicações que confirmam a sua eficácia nestes olhos (Adán et al., 2013; Boyer et al., 2011; Reibaldi et al., 2012). Assim, a minha recomendação para olhos com EMD já submetidos a vitrectomia é o tratamento inicial com Ozurdex[®], ao qual se deve associar, se for insuficiente ou ineficaz, a fotocoagulação laser.

O tratamento com Iluvien[®] é especialmente indicado para os casos de EMD crónico, com mais de 3 anos de duração e resistente aos outros tratamentos disponíveis, pelo que é considerado como terapêutica fim-de-linha para casos sem outro tipo de solução. Esta é, no meu entender, a única indicação para a utilização deste implante no tratamento do EMD.

Embora exista uma significativa redução do número de tratamentos com a utilização de implantes de corticosteroides, quando comparados com os anti-VEGF, a monitorização destes doentes deve ser mantida, para detetar e tratar precocemente alguns dos efeitos secundários que lhes estão associados.

Após cada implante de Ozurdex[®], o doente deve ser monitorizado entre o 1º e o 2º meses porque neste período ocorre a fase de maior eficácia, mas também de maior probabilidade de subida da tensão intraocular. Posteriormente, deve ser reobservado por

volta do 4º e do 6º meses para avaliar a necessidade de retratamento após o fim da ação do fármaco.

No Iluvien[®], a duração de ação pode chegar aos 3 anos, no entanto, devido aos efeitos secundários associados, em especial a hipertensão intraocular, recomendo uma monitorização periódica, com visitas trimestrais, após uma primeira visita entre a 4ª e a 8ª semanas.

A combinação dos anti-VEGF ou dos corticosteroides com o laser não está associada a uma melhoria da eficácia comparativamente ao tratamento intravítreo em monoterapia, havendo inclusive uma tendência, embora não significativa, para o oposto (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2012; Do et al., 2013; Figueira, 2014; Mitchell et al., 2011; Schmidt-Erfurth et al., 2014) A única vantagem da terapêutica combinada parece ser a redução do número de injeções necessárias a longo prazo (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2012; Do et al., 2013).

Apenas recomendo esta estratégia combinada quando o tratamento intravítreo em monoterapia não for suficientemente eficaz para a resolução do EMD. O laser, a realizar de forma diferida, seria então considerado como uma terapêutica de resgate.

Sempre que for necessária a fotocoagulação laser no EMD, sugiro a técnica conhecida por ETDRS modificada (Fong et al., 2007b) ou, se possível, o laser subliminar micropulsado, porque estas opções terapêuticas danificam menos o tecido retiniano e reduzem alguns dos efeitos indesejados associados a este tipo de tratamento (J Figueira et al., 2009) (Capítulo 4, secção 4.2).

Os tratamentos intravítreos com anti-VEGF ou corticosteroides vieram, sem dúvida, melhorar o prognóstico visual dos doentes com EMD. No entanto, uma percentagem significativa destes doentes continua a perder visão com as novas terapêuticas, estimando-se que cerca de 3 a 5% dos olhos tratados com ranibizumab diminuem 10 ou mais letras no primeiro ano (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2010; Massin et al., 2010; Mitchell et al., 2011). Nestes casos, os referidos tratamentos, pelo menos em monoterapia, são inadequados e terapêuticas alternativas devem ser equacionadas.

Tendo presente a necessidade de avaliação custo/benefício e a necessidade de manter viáveis os sistemas de saúde de acesso universal, é importante selecionar o tratamento mais eficaz e adequado a cada doente em particular, porque as terapêuticas são quase sempre muito onerosas para os sistemas de saúde.

Assim, proponho uma série de limitações, perante as quais, na minha opinião, os tratamentos intravítreos deveriam ser bem equacionados, se não mesmo contraindicados. Com esta atitude, reduzimos os custos com a medicação e a sobrecarga dos serviços, mas

evitamos, em especial, riscos desnecessários quando sabemos que o benefício é *a priori* muito reduzido ou nulo. No tratamento do EMD, não devemos injetar se: não houver evidência de EMD no OCT, a melhor acuidade visual corrigida for superior a 20/25 ou existir qualquer patologia macular que previsivelmente impeça a recuperação visual.

Da mesma forma, uma resposta insuficiente ao tratamento também deve motivar a sua suspensão e a procura de uma melhor alternativa. Os doentes que não apresentem uma melhoria da acuidade visual durante os primeiros meses de tratamento com anti-VEGF devem suspendê-lo. Não existem recomendações bem estabelecidas para os corticosteroides, mas admito que possam ser utilizados os mesmos critérios anteriormente referidos para a sua suspensão, se bem que, neste tipo de fármacos em particular, o desenvolvimento de hipertensão ocular não controlável medicamente deve contraindicar a sua reinjeção.

Nos casos em que o OCT evidencie a presença de tração macular causada por hialoide posterior espessada, de tração vítreo-macular ou de MER, deve ponderar-se o tratamento cirúrgico, porque esta terapêutica está associada a uma melhoria da acuidade visual e a uma redução do EMD (Christoforidis and D'Amico, 2004; Gupta and Arevalo, 2013; Haller et al., 2010).

A presença de MER bem como uma pior acuidade visual pré-operatória estão aparentemente associadas a melhores resultados funcionais, pelo que são provavelmente os bons indicadores para a decisão cirúrgica (Flaxel et al., 2010).

Quando for necessária a vitrectomia, recomendo o uso de triamcinolona intraoperatória para facilitar as manobras cirúrgicas, nomeadamente o descolamento mecânico da hialoide posterior, pelagem de membranas e vitrectomia periférica, mas também para aproveitar o corticosteroide residual na cavidade vítrea no final da cirurgia, para um efeito farmacológico no tratamento do EMD no período pós-operatório. Devido ao perigo de hipertensão ocular, devem manter-se estes doentes sob vigilância.

A pelagem da MLI nos doentes submetidos a vitrectomia para tratamento do EMD continua a ser controversa. Os artigos publicados parecem mostrar uma mais rápida e significativa redução da espessura macular, embora não necessariamente associada a uma melhoria da acuidade visual, quando a mesma é realizada (Hartley et al., 2008). Por esse motivo, a decisão desse passo cirúrgico vai depender de cada caso e da habilidade e experiência do cirurgião para a realizar.

Em doentes com EMD, mas sem evidência de tração macular no OCT, não está indicada a VPPP, já que os resultados funcionais são muitas vezes decepcionantes (Gupta and Arevalo, 2013).

A ocriplasmina está disponível no mercado e indicada para o tratamento das trações vítreo-maculares sintomáticas. Podemos assim equacionar a administração intravítrea deste fármaco na presença de EMD associado a tração vítreo-macular, desde que não exista MER concomitante e, preferencialmente, se a tração for do tipo focal, com a hialoide posterior pouco espessa e em doente fáquico. Existem relatos que confirmam a utilidade da vitreolise química no tratamento do EMD associado a tração vítrea (Diaz-Llopis et al., 2013, 2009; El-Asrar and Al-Mezain, 2011; Elbendary et al., 2011).

A catarata é mais frequente e ocorre mais precocemente nos doentes diabéticos (Datta et al., 1997), sendo quase incontornável se forem utilizados corticosteroides intraoculares para o tratamento da RD (Boyer et al., 2014; Campochiaro et al., 2011; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, 2008; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2010).

A evolução na cirurgia da catarata tornou este procedimento relativamente simples e seguro, no entanto, num doente com RD e em especial se apresentar EMD, os mediadores pró-inflamatórios associados ao trauma cirúrgico favorecem o aparecimento ou agravamento desse edema após a cirurgia, que se torna muitas vezes de difícil resolução, comprometendo o sucesso funcional da intervenção. (Gupta and Gupta, 2001; Hayashi et al., 2009; Kim et al., 2007; Lobo, 2012; Menchini et al., 2003; Murtha and Cavallerano, 2007). Por esse motivo, recomendo a proteção dos doentes diabéticos que vão ser submetidos a cirurgia de catarata, para evitar este tipo de complicação.

Assim, sugiro que os doentes diabéticos, sem EMD, devam efetuar profilaxia do edema macular pós-cirúrgico com a aplicação tópica de um anti-inflamatório não esteroide a iniciar pré-operatoriamente. O nepafenac provou a sua eficácia na redução do risco de aparecimento desta complicação em doentes com RD num estudo prospetivo, randomizado, mas a sua superioridade em relação aos outros anti-inflamatórios não esteroides tópicos não está esclarecida (Callanan and Williams, 2008; Singh et al., 2012).

Nos casos em que a cirurgia se realiza em olhos já com EMD, recomendo, para além do tratamento tópico atrás proposto, a injeção intraoperatória de um corticosteroide (triamcinolona ou Ozurdex[®]) ou eventualmente de um anti-VEGF intravítreo, porque parecem estar associados a uma maior redução da espessura macular e a uma melhor recuperação visual no pós-operatório imediato (Akinci et al., 2011; Figueira et al., 2010b; Rauen et al., 2012; Takata et al., 2010). O estudo PREMED será importante para clarificar qual destes fármacos em monoterapia ou em associação é mais eficaz no controlo do EMD associado à cirurgia de catarata.

Após a cirurgia de catarata, o tratamento do EMD deverá ser feito de acordo com cada caso em particular.

Tratamento da RDP

A RDP corresponde a um estágio avançado da RD, que necessita de tratamento, muitas vezes urgente, e/ou de vigilância muito apertada para evitar perdas severas na acuidade visual, com consequências muito graves para o doente (Figura 4.5).

Com base nos resultados dos estudos DRS e ETDRS, desde longa data que a panfotocoagulação laser é considerada o tratamento padrão para esta fase da doença (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991b, 1987a; The Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1978).

Para orientação da terapêutica e urgência da sua execução, devemos, com base no exame do fundo ocular ou, caso existam, nos exames imagiológicos, como a retinografia e/ou a angiografia fluoresceínica, pesquisar a existência de critérios de alto risco da RDP. Se esses critérios não estiverem presentes, a situação é menos grave e o tratamento menos urgente, pelo que duas atitudes são possíveis. Podemos optar por uma vigilância apertada, com controlos entre 2 a 4 meses de intervalo, e pela realização de panfotocoagulação laser quando houver progressão da doença para a fase de alto risco. Outra hipótese é a realização imediata deste tratamento laser, sendo esta atitude recomendada em especial se for um caso de RD tipo 2, se houver dificuldade em cumprir a vigilância recomendada ou se for uma jovem grávida ou a tentar engravidar.

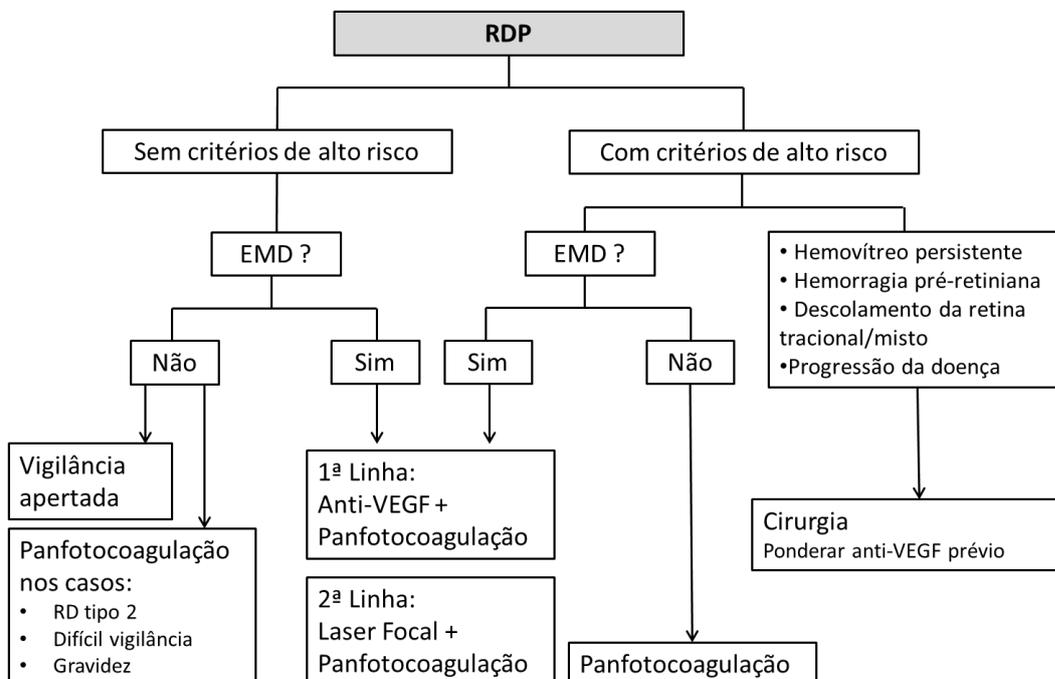


Figura 4.5 – Algoritmo para o tratamento da RDP.

Se a RDP for de alto risco, a situação é um pouco diferente, porque nestes olhos o risco de perda grave de visão é muito maior, pelo que devemos proceder o mais rapidamente possível à panfotocoagulação.

Se existir uma RDP associada a EMD, com ou sem critérios de alto risco, proponho um tratamento um pouco diferente. Para além da panfotocoagulação para tratamento da RDP e da eliminação das áreas de isquemia produtoras de VEGF, devemos proceder nestes olhos ao tratamento do EMD. Sugiro o início do tratamento com injeções intravítreas de anti-VEGF, no intuito de tratar o EMD, promover a regressão da neovascularização e controlo da RDP, seguido da realização da panfotocoagulação que já não necessita de ser efetuada com tanta urgência. Este procedimento combinado também apresenta um menor risco de agravamento do EMD e conseqüente compromisso visual, comparativamente ao tratamento laser em monoterapia (Cho et al., 2009; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2011; Filho et al., 2011). Novas injeções de anti-VEGF e/ou panfotocoagulação poderão ser realizadas até conseguir o completo controlo do EMD e da RDP. O tratamento preconizado pelo ETDRS para estes casos de EMD associado a RDP, com a realização de fotocoagulação laser focal ou em grelha, antes ou na mesma sessão da panfotocoagulação, deverá ser considerado, na minha opinião, uma opção de recurso, dirigida quase em exclusividade para os doentes em que está contraindicado o uso de anti-VEGF intravítreos.

Um alerta especial tem de ser feito relativamente à utilização dos anti-VEGF em olhos com RDP. Devemos previamente avaliar o fundo ocular para verificar a existência de proliferação fibrovascular com tração sobre a retina, devido ao risco de desenvolvimento de descolamento tracional da retina nestes olhos (Osaadon et al., 2014; Salam et al., 2011; Wu et al., 2008).

Sempre que for indicada a panfotocoagulação, recomendo que a mesma seja fracionada em duas ou três sessões, para melhor conforto do doente e para diminuir o risco de desenvolvimento ou agravamento do EMD, complicação relativamente frequente após a realização deste procedimento (Blankenship, 1988; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2009a).

Depois de terminar a panfotocoagulação, de acordo com o protocolo DRS/ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1987a; The Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1978), a mesma poderá ser repetida, se persistirem os critérios de alto risco ou houver sinais de progressão da neovascularização. A técnica recomendada é a aplicação de mais *spots* de laser no intervalo livre das cicatrizes já existentes. Devemos, no entanto, aguardar pelo menos 3 meses entre as sessões de reforço de panfotocoagulação, caso sejam necessárias, porque ainda é possível obter um efeito terapêutico durante esse período.

Em certos casos, não é possível controlar a RDP apenas com panfotocoagulação, associada ou não à injeção de anti-VEGF, afigurando-se como último recurso a cirurgia. As indicações mais frequentes para a vitrectomia são: a hemorragia vítrea persistente ou recorrente, o descolamento tracional da retina (em especial se atinge ou ameaça a mácula), o glaucoma neovascular impossível de controlar medicamente e com laser e a neovascularização em progressão apesar do tratamento (Figueira and Martinho, 2012).

Caso seja necessária a vitrectomia, recomendo a injeção intravítrea de anti-VEGF no pré-operatório, porque facilita as manobras e técnicas cirúrgicas e reduz o risco de hemorragias intra e pós-operatórias (Figueira and Cunha-Vaz, 2012; Zhao et al., 2011). Devido à possibilidade de desenvolvimento ou agravamento de descolamentos tracionais da retina com estes fármacos, sugiro um intervalo de 2 a 5 dias entre a injeção do anti-VEGF e a cirurgia, porque esse risco parece aumentar com o tempo.

CAPÍTULO V

PERSPETIVAS PARA O FUTURO

Apesar das melhorias verificadas no tratamento das formas de RD associadas à perda de visão, em especial no EMD, muitos doentes continuam a perder visão e estas complicações oculares da DM persistem nos nossos dias como causa frequente de cegueira nas sociedades modernas. Alternativas terapêuticas são obviamente necessárias para conseguir melhorar ainda mais o prognóstico visual dos doentes e, em especial, dos que não respondem favoravelmente, ou o fazem de forma limitada, aos tratamentos atualmente disponíveis.

Uma área também a carecer de melhoria e investigação é a forma de tratar e monitorizar estes doentes. A necessidade de visitas e deslocações muito frequentes tem importantes implicações na orgânica e no funcionamento dos serviços, bem como na vida ainda ativa de muitos doentes e seus acompanhantes. Alternativas terapêuticas que permitam alargar estes intervalos, com redução do número de visitas e tratamentos, serão certamente bem-vindas por todos.

Evolução nos tratamentos atualmente disponíveis

Alguns ensaios clínicos, atualmente em curso e com resultados previstos para um futuro muito próximo, contribuirão muito provavelmente para clarificar algumas dúvidas sobre as atuais terapêuticas disponíveis.

O DRCR.net tem em curso um estudo (Protocolo T – ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01627249) que compara o ranibizumab, o aflibercept e o bevacizumab no tratamento do EMD. Este ensaio, com dois anos de duração, vai permitir a comparação direta dos três fármacos anti-VEGF, clarificando a eficácia e, eventualmente, a segurança relativa de cada um deles. São esperados resultados no final deste ano ou no início de 2015 (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, 2012).

O estudo que compara diretamente o Ozurdex® com o ranibizumab no tratamento do EMD (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01492400), do qual sou investigador principal, já terminou a componente clínica. Encontra-se atualmente numa fase de recolha e análise de dados, pelo que aguardamos para breve os resultados deste “combate” direto entre dois fármacos com distintos mecanismos de ação (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01492400).

O descolamento posterior do vítreo espontâneo parece ser benéfico para prevenir e tratar o EMD e/ou a RDP (de Smet and Castilla, 2013). Existem alguns trabalhos sugerindo que o descolamento posterior do vítreo, induzido pela vitreólise química após injeção de plasmina autóloga, é útil no tratamento do EMD (Diaz-Llopis et al., 2009; Elsayy, 2012). A ocriplasmina, agora disponível no mercado, poderá ser uma outra alternativa para conseguir este efeito terapêutico, no entanto, ensaios clínicos controlados e randomizados serão necessários para confirmar esta hipótese (de Smet and Castilla, 2013).

Os estudos multicêntricos, atualmente em curso, a testar a associação dos anti-VEGF com a panfotocoagulação, como o estudo PROTEUS na Europa (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01941329), do qual sou o investigador coordenador, bem como o estudo PRIDE na Alemanha (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01594281) e o Protocolo S do DRCR.net (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01489189), vão ser importantes para clarificar a utilidade desta terapêutica combinada.

Evolução tecnológica no tratamento laser e na imagiologia do fundo ocular

Inovações a nível da fotocoagulação laser também serão possíveis em breve. O sistema NAVILAS permite automatizar e simplificar este procedimento, podendo eventualmente evoluir, num futuro próximo, para a tecnologia micropulsada subliminar. Novos ensaios estão em curso, testando esta tecnologia em combinação com tratamentos anti-VEGF atualmente disponíveis (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02032238).

Estão em desenvolvimento equipamentos laser capazes de produzir disparos de muito curta duração, na ordem dos 3 nanossegundos, libertando ainda menos energia que a técnica micropulsada atualmente disponível, permitindo atuar ainda mais seletivamente nas células do EPR e poupando a retina neuro-sensorial (Wood et al., 2013).

Novas tecnologias na área da imagiologia do fundo ocular e da fotocoagulação, com recurso a angiografias de grande angular, conseguem determinar com precisão as áreas de isquemia retiniana, permitindo uma pré-programação das áreas de retina a tratar de forma automática com o sistema NAVILAS. Ensaios clínicos para confirmar a eficácia destes procedimentos alternativos comparativamente ao tratamento convencional já estão igualmente em curso (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02157350).

A evolução na tecnologia de OCT tem sido muito significativa, prevendo-se para um futuro breve a disponibilidade: de OCT com comprimentos de onda mais longos (como o *Swept Source OCT*), do *en-face OCT*, do *Doppler OCT* e do OCT-angiografia, que vão permitir, de uma forma não invasiva, avaliar ainda com mais detalhe a estrutura da retina, da coróide, da interface vítreo-retiniana, bem como a vascularização e hemodinâmica da circulação retiniana e coróideia. É previsível que estas inovações venham contribuir para um melhor conhecimento da RD e que sejam também ferramentas de grande utilidade na prática clínica (Adhi and Duker, 2013; Jia et al., 2014).

Sistemas de libertação lenta de medicamentos

Para tentar diminuir o número de injeções intravítreas nas várias patologias retinianas, em especial nos tratamentos com antiangiogénicos, estão a ser testados sistemas de libertação lenta destes fármacos (Choonara et al., 2010). Um destes sistemas é o Ophthalmic MicroPump™, desenvolvido pela companhia Replenish, Inc. dos EUA, que corresponde a um pequeno reservatório que é colocado no espaço subconjuntival. Este sistema possui uma microbomba de última geração que permite programar a frequência e a dose de fármaco a administrar na cavidade vítrea, por um período estimado até 12 meses, mas sendo possível o seu reenchimento com uma agulha 31 gauge, para continuar o tratamento por mais tempo (Gutiérrez-Hernández et al., 2014).

A Neurotech Pharmaceuticals está a desenvolver um sistema de implante, conhecido como Tecnologia de Encapsulamento Celular, que consiste num micro-reservatório, contendo células da linha do EPR que passaram por um processo de modificação genética que as torna capazes de secretar moléculas com efeito terapêutico. Estas células estão armazenadas num compartimento limitado por uma membrana semipermeável que as protege dos mecanismos de defesa do organismo, mas permite a passagem de nutrientes fundamentais para a sua sobrevivência, bem como dos agentes terapêuticos por elas produzidos. Após a sua introdução na cavidade vítrea, esta tecnologia possibilita uma libertação contínua do fármaco por um longo período de tempo, tendo já sido testada em outras doenças retinianas (Kauper et al., 2012; Zhang et al., 2011).

Uma outra alternativa em investigação é a utilização de vetores virais que, após injeção intravítrea ou sub-retiniana e por tecnologia de transferência genética, são capazes de induzir a produção de moléculas terapêuticas (Campochiaro et al., 2006).

Novos fármacos intravítreos

A Allergan, dos EUA, e a Molecular Partners, da Suíça, fizeram uma parceria para o desenvolvimento de dois fármacos que poderão ter grande importância no tratamento futuro

de algumas patologias retinianas, onde se inclui a RD. Uma delas é um DARPin (*designed ankyrin repeat protein*) com o nome de código MP0112, que corresponde a uma pequena molécula com a capacidade de bloquear com uma alta afinidade os recetores do VEGF. Esta molécula já foi inclusive testada no tratamento do EMD, num ensaio clínico de fases I/II, cujos resultados são encorajadores, mostrando uma melhoria do edema e da acuidade visual, que se prolongou até às 12 semanas após uma única injeção intravítrea (Campochiaro et al., 2013b). O outro fármaco, que será investigado ao abrigo da referida parceria, é o inibidor do VEGF-A e simultaneamente do PDGF-B, com o nome de código MP0260, e que será de início testado na DMI exsudativa, também tem potencialidades no tratamento do EMD (Campochiaro, 2013).

O ESBA 1008 é uma outra molécula antiangiogénica de muito pequena dimensão (26 kDa), constituída por um fragmento de anticorpo de cadeia única que bloqueia os recetores VEGF-A, e está a ser desenvolvida para o tratamento de doenças retinianas pelos laboratórios Alcon/Novartis. Deverá ser administrada por via intravítrea e aparentemente tem uma maior duração de ação relativamente aos atuais anti-VEGF (Gaudreault et al., 2012). Decorre neste momento um ensaio clínico de fase II no tratamento da DMI exsudativa (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01304693; NCT01796964; NCT01849692), mas está nos planos do grupo farmacêutico prosseguir a investigação com este fármaco na RD.

Este mesmo grupo farmacêutico, em parceria com Ophthotech Corporation, está a investigar um aptâmero anti-PDGF, com o nome comercial de Fovista[®], que está numa fase avançada de investigação no tratamento da DMI exsudativa, em associação com o ranibizumab, com excelentes resultados em ensaios de fase II (D. Boyer, 2013) e com vários estudos de fase III em curso (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01940900; NCT01944839; NCT01940887).

Novos fármacos por via tópica

A injeção intravítrea, embora vulgarizada nos nossos dias, continua a ser uma via de administração invasiva e associada a complicações que, apesar de raras, podem irreversivelmente comprometer a visão. Existem atualmente alguns fármacos em investigação no tratamento da RD, com recurso à via tópica de administração, muito mais atrativa para os doentes.

Um inibidor do fator de necrose tumoral (TNF α) está a ser especificamente desenvolvido para aplicação ocular pelos laboratórios Alcon (ESBA105) e tem a particularidade de poder ser eventualmente utilizado por via tópica, estando a ser atualmente testado na neovascularização coroideia, mas é provável que venha também a ser investigado na RD (Furrer et al., 2009; Lichtlen et al., 2010; Ottiger et al., 2009).

O lactato de esqualamina é uma pequena molécula com efeitos antiangiogénicos, cujo uso tópico ocular foi associado à regressão da neovascularização retiniana secundária à RDP, estando em curso um ensaio clínico para confirmar um potencial efeito terapêutico (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01769183). Está também programado um ensaio com este fármaco para o tratamento do EMD (OHR-005), usando a mesma via de administração (<http://www.biospace.com/News/ohr-pharmaceutical-announces-initiation-of/333120>).

Outro fármaco com ação antiangiogénica que está em investigação por via tópica na RD, nomeadamente na RDP, é o inibidor da tubulina: C-10X (OcuCure Therapeutics, Inc, Roanoke, VA, EUA) (Greven et al., 2011), estando já programado um ensaio clínico de fase I (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01869933).

Novos fármacos por via sistémica

O laboratório Aerpio Therapeutics dos EUA investiga um fármaco com o nome de código AKB-9778, que tem elevada seletividade e afinidade para a proteína tirosino-fosfatase do endotélio vascular (VE-PTP), cuja inibição resulta na ativação dos recetores Tie-2 da tirosino-quinase, promotores da estabilização dos vasos da microcirculação, impedindo o derrame vascular patológico e a angiogénese. Este fármaco apresentou resultados encorajadores em estudos animais que revelaram um efeito benéfico na redução da área de neovascularização (Shen et al., 2013) e no derrame vascular, tendo já sido testado num ensaio clínico (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01702441) em que foi subcutaneamente injetado para o tratamento do EMD, com resultados muito aliantes (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01702441). Um estudo de fase II está atualmente em curso para confirmar a eficácia e segurança do fármaco (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02050828).

Um antagonista dos recetores de quimiocinas CCR2/5, ainda com o nome de código PF-04634817, produto desenvolvido pela Pfizer, tem a particularidade de ser administrado por via oral e está a ser testado e comparado com as injeções intravítreas de ranibizumab no tratamento do EMD, num ensaio clínico de fase II (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01994291).

O teprotumumab, um antagonista do recetor do IGF-1, é um produto de investigação dos laboratórios Genmab, em parceria com os laboratórios Roche, e vai ser testado por via endovenosa, num ensaio clínico de fase I, no tratamento do EMD (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02103283).

Um grupo de investigadores gregos testou a eficácia do antagonista do TNF α – infliximab (Remicade, Janssen) – no tratamento do EMD refratário ao laser. Os resultados, neste pequeno grupo de 11 doentes, foram animadores após a administração do fármaco por via endovenosa, mas mais ensaios clínicos randomizados, controlados e de maior dimensão serão necessários para confirmar a eficácia e segurança da molécula. (Sfikakis et al., 2010).

Em resumo, podemos dizer que o futuro é promissor e que estão criadas grandes expectativas para os oftalmologistas, mas em especial para os doentes que padecem das complicações oculares da DM. No entanto, não nos podemos esquecer de que muitos tratamentos, inicialmente muito promissores, têm sido testados na RD ao longo da história, mas muito poucos chegaram às fases II ou III de investigação e quase nenhum atingiu a aprovação para comercialização.

Os diabéticos são um grupo especial de doentes, com uma grande prevalência de comorbidades em comparação com a população normal, o que acarreta necessariamente riscos acrescidos para qualquer tipo de terapêutica, em especial se for crónica. Assim, para que um novo tratamento seja aprovado para a RD, não necessita apenas de ser eficaz e seguro, mas tem de provar que esse efeito é duradouro no tempo, para que a relação risco/benefício permita a sua utilização.

CAPÍTULO VI

CONCLUSÕES

O tratamento da RD e em especial as formas desta doença que estão associadas à perda de visão sofreram uma grande evolução nos últimos anos. Com o nosso trabalho, descrito ao longo desta tese, julgo termos contribuído para alguma dessa transformação, bem como para a clarificação de algumas dúvidas que lhes estão associadas. A nossa contribuição é aqui revista em forma de conclusão.

Tratamento Sistémico do EMD

Até à presente data, todas as tentativas de tratamento sistémico da RD, nomeadamente os estudos com os inibidores da PKC em que participámos, revelaram-se inconclusivas, seja pela dificuldade em demonstrar a sua eficácia nos ensaios clínicos já realizados, seja pela toxicidade associada. Resta-nos continuar a atuar sobre os fatores de risco passíveis de modificação e com reconhecida influência nesta complicação ocular, como o controlo metabólico, a tensão arterial e o perfil lipídico.

Tratamento do EMD com laser

No tratamento laser do EMD, provámos que o laser micropulsado subliminar é tão eficaz quanto o laser árgon convencional no que diz respeito à evolução da acuidade visual, da espessura macular e da sensibilidade de contraste, estando associado a menos efeitos secundários, nomeadamente a redução das lesões cicatriciais na retina e a melhor preservação da sensibilidade retiniana macular aferida por perimetria dos 10 graus centrais.

Os estudos que realizámos com o laser subliminar micropulsado e o laser convencional vieram reforçar a hipótese da estimulação do EPR e consequente regularização da BHR externa como o mais provável mecanismo de ação deste tipo de tratamento.

Tratamento do EMD com anti-VEGF

Os tratamentos com anti-VEGF mostraram, nos vários ensaios clínicos de fase II e III em que participámos, uma eficácia superior ao tratamento laser na recuperação visual dos doentes com EMD, mantendo-se esse efeito a longo prazo e, aparentemente, sem grandes efeitos secundários.

No estudo RETAIN testou-se pela primeira vez no tratamento do EMD um regime do tipo *Treat and Extend*, que demonstrou resultados semelhantes em termos de recuperação visual ao regime *Pro Re Nata* (PRN), mas com a possibilidade de reduzir para cerca de metade o número de visitas em dois anos, embora com um acréscimo de 2 injeções em relação ao regime convencional.

Realizámos um estudo retrospectivo em 59 olhos, no qual avaliámos o tratamento do EMD com ranibizumab, e conseguimos provar que é possível obter na prática clínica resultados semelhantes aos obtidos nos estudos multicêntricos, prospetivos e randomizados, com uma recuperação média de 5.5 letras da escala ETDRS aos 6 meses.

Também confirmámos a relação que já havia sido estabelecida em ensaios anteriores com anti-VEGF no EMD, em que a maior recuperação visual é obtida nos olhos que iniciam o tratamento com visão mais baixa, provavelmente porque têm maior margem de recuperação funcional.

Finalmente, verificou-se neste estudo uma significativa redução da espessura macular com o tratamento e, pela primeira vez, foi feita uma relação entre a redução da espessura macular central e a resposta em termos de recuperação visual. Os olhos que mostraram uma diminuição da espessura macular central $\geq 20\%$ aos 6 meses tiveram uma recuperação significativamente maior na acuidade visual final, comparativamente aos que tiveram uma diminuição $< 20\%$ (10.3 *versus* 1.8 letras, $P = 0.002$), embora este achado e a sua importância clínica necessitem de ser confirmados em estudos prospetivos e controlados.

Descrevemos pela primeira vez o efeito dos antiangiogénicos intravítreos na espessura da coroide em doentes com RD, tendo sido demonstrado no nosso estudo que este tratamento está associado a uma redução da referida espessura, assim como a mesma parece estar correlacionada com o número de injeções intravítreas utilizando estes fármacos.

Tratamento do EMD com corticosteroides

Os estudos MEAD e FAME, em que participei, respetivamente como principal investigador e subinvestigador, no nosso centro, vieram demonstrar a eficácia da utilização dos corticosteroides, em sistemas de libertação lenta, no tratamento do EMD. O Ozurdex[®] permite a libertação sustentada de dexametasona por um período que pode variar entre 4 e 6 meses e o Iluvien[®] consegue libertar fluocinolona de uma forma controlada por um período estimado de 3 anos. Apesar dos efeitos secundários, nomeadamente a catarata e o glaucoma, ambos mostraram-se eficazes na recuperação da acuidade visual, tendo o Iluvien[®] já recebido, em Portugal, aprovação para o EMD de evolução crónica e sem resposta aos outros tratamentos atualmente disponíveis. O Ozurdex[®] já recebeu a aprovação pelo FDA para o tratamento do EMD em olhos pseudofáquicos ou com cirurgia de catarata programada e aguardamos para breve uma resposta, muito provavelmente positiva, da EMA.

Tratamento da RDP

Até à data, a panfotocoagulação retiniana continua a ser o tratamento padrão para a RDP. No entanto, no nosso estudo exploratório, com associação de pegaptanib e panfotocoagulação progressiva no tratamento da RDP de alto risco foi possível mostrar que esta técnica poderá oferecer novas perspetivas para o tratamento da RDP, tanto na regressão da neovascularização, como na evolução da acuidade visual, comparativamente à técnica de laser convencional, para além de ter menos efeitos secundários. Com esta terapêutica combinada foi possível preservar a retina do polo posterior em maior número de casos, com consequente benefício campimétrico, bem como evitar o aumento da espessura macular após o laser. As complicações graves associadas à progressão da RDP, como a necessidade de vitrectomia e o aparecimento de rubeose da íris, também foram menos frequentes no tratamento combinado, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Novos estudos, como o estudo multicêntrico PROTEUS, já a decorrer, serão necessários para clarificar a utilidade dos anti-VEGF na RDP.

O nosso grupo demonstrou num outro estudo que um maior número de *spots* de laser, realizado na retina periférica no tratamento da RDP, está associado a um aumento da espessura da coróide na área submacular central.

O tratamento da RD é atualmente um desafio para o oftalmologista que deve conhecer muito bem as alternativas disponíveis, para poder exercer uma medicina personalizada, quer na efetividade da opção terapêutica, quer na segurança do doente, não descurando, num serviço de saúde universal e geral, a correta e otimizada gestão dos recursos.

PUBLICAÇÕES

Fruto do nosso trabalho nesta área resultaram até ao momento 11 publicações, 9 em revistas indexadas e conceituadas na área de oftalmologia, estando mais um manuscrito em processo de submissão à revista *Ophthalmology*, em que sou coautor, e outro, como primeiro autor, em fase de elaboração.

De seguida, faço uma listagem das referidas publicações, contendo os fatores de impacto e os quartis a que pertencem as revistas onde foram publicadas, bem como o número de citações já existentes.

Publicações como primeiro autor

- Figueira, J., Khan, J., Nunes, S., Sivaprasad, S., Rosa, A., de Abreu, J.F., Cunha-Vaz, J. Chong, N. V, 2009. Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. *Br. J. Ophthalmol.* 93, 1341–1344.
doi:10.1136/bjo.2008.146712
Fator de impacto: 2.809
Quartil: Q1
Número de citações: 9
- Laíns and Figueira, J., Santos, A.R., Baltar, A., Costa, M., Nunes, S., Farinha, C., Pinto, R., Henriques, J., Silva, R., 2014. Choroidal thickness in diabetic retinopathy: the influence of antiangiogenic therapy. *Retina* 34, 1199–207.
doi: 10.1097/IAE.0000000000000053
Fator de Impacto: 3.177
Quartil: Q1
Número de citações: 0
- Figueira, J., Cunha-Vaz, J., 2012. Severe macular ischemia in a poorly controlled diabetic patient. *Diabetes Manag.* 2, 21–23.
Revista não indexada

Publicações como coautor

- Campochiaro, P.A., The C99-PKC412-003 Study Group, 2004. Reduction of diabetic macular edema by oral administration of the kinase inhibitor PKC412. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 45, 922–31.
Fator de Impacto: 3.661
Quartil: Q1
Número de citações: 14
- Cunningham, E.T., Adamis, A.P., Altaweel, M., Aiello, L.P., Bressler, N.M., D’Amico, D.J., Goldbaum, M., Guyer, D.R., Katz, B., Patel, M., Schwartz, S.D., Macugen Diabetic Retinopathy Study Group, 2005. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 112, 1747–57.
doi: 10.1016/j.ophtha.2005.06.007
Fator de Impacto: 6.170
Quartil: Q1
Número de citações: 77
- Loftus, J. V, Sultan, M.B., Pleil, A.M., Macugen 1013 Study Group, 2011. Changes in vision- and health-related quality of life in patients with diabetic macular edema treated with pegaptanib sodium or sham. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 52, 7498–505.
doi: 10.1167/iovs.11-7613
Fator de Impacto: 3.661
Quartil: Q1
Número de citações: 4
- Sultan, M.B., Zhou, D., Loftus, J., Dombi, T., Ice, K.S., Macugen 1013 Study Group, 2011. A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118, 1107–18.
doi: 10.1016/j.ophtha.2011.02.0453
Fator de Impacto: 6.170
Quartil: Q1
Número de citações: 24
- Santos, A.R., Gomes, S.C., Figueira, J., Nunes, S., Lobo, C.L., Cunha-Vaz, J.G., 2014. Degree of decrease in central retinal thickness predicts visual acuity response to intravitreal ranibizumab in diabetic macular edema. *Ophthalmologica.* 231, 16–22.
doi: 10.1159/000355487
Fator de Impacto: 1.867
Quartil: Q1
Número de citações: 0

- Boyer, D.S., Yoon, Y.H., Belfort, R., Bandello, F., Maturi, R.K., Augustin, A.J., Li, X.-Y., Cui, H., Hashad, Y., Whitcup, S.M., Ozurdex MEAD Study Group, 2014. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. [Epub ahead of print]
doi: 10.1016/j.ophtha.2014.04.024
Fator de Impacto: 6.170
Quartil: Q1
Número de citações: 0
- Adamis, A.P., Altaweel, M., Bressler, N.M., Cunningham, E.T., Davis, M.D., Goldbaum, M., Gonzales, C., Guyer, D.R., Barrett, K., Patel, M., Macugen Diabetic Retinopathy Study Group, 2006. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology* 113, 23–8.
doi: 10.1016/j.ophtha.2005.10.012
Fator de Impacto: 6.170
Quartil: Q1
Número de citações: 27
- Ribeiro, M., Figueira, J., Cunha-Vaz, J., 2011. Management of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmol. Int.* 6, 38–43.
Revista não indexada

Manuscrito em processo de submissão

- Prunte, C., Fajnkuchen, F., Mahmood, S., Ricci, F., Hatz, K., Studnička, J., Bezlyak, V., Parikh, S., Stubbings W.J., Wenzel, A., Figueira, J. Evaluations of ranibizumab treat and extend regimen in the management of patients with diabetic macular edema: The RETAIN study. [To be submitted to *Ophthalmology*]

BIBLIOGRAFIA

- Abdallah, W., Fawzi, A.A., 2009. Anti-VEGF therapy in proliferative diabetic retinopathy. *Int. Ophthalmol. Clin.* 49, 95–107. doi:10.1097/IIO.0b013e31819fd84a
- Abe, M., Matsumoto, K., 2008. Glycated hemoglobin or glycated albumin for assessment of glycemic control in hemodialysis patients with diabetes? *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 4, 482–3. doi:10.1038/ncpneph0881
- Abu El-Asrar, A.M., Nawaz, M.I., Kangave, D., Mairaj Siddiquei, M., Geboes, K., 2013. Angiogenic and vasculogenic factors in the vitreous from patients with proliferative diabetic retinopathy. *J. Diabetes Res.* 2013, 539658. doi:10.1155/2013/539658
- Adamis, A.P., 2002. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? *Br. J. Ophthalmol.* 86, 363–5.
- Adamis, A.P., Altaweel, M., Bressler, N.M., Cunningham, E.T., Davis, M.D., Goldbaum, M., Gonzales, C., Guyer, D.R., Barrett, K., Patel, M., Macugen Diabetic Retinopathy Study Group, 2006. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology* 113, 23–8. doi:10.1016/j.ophtha.2005.10.012
- Adamis, A.P., Miller, J.W., Bernal, M.T., D’Amico, D.J., Folkman, J., Yeo, T.K., Yeo, K.T., 1994. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 118, 445–50.
- Adamis, A.P., Shima, D.T., Tolentino, M.J., Gragoudas, E.S., Ferrara, N., Folkman, J., D’Amore, P.A., Miller, J.W., 1996. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch. Ophthalmol.* 114, 66–71.
- Adán, A., Pelegrín, L., Rey, A., Llorenç, V., Mesquida, M., Molins, B., Ríos, J., Keller, J., 2013. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of uveitic persistent cystoid macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 33, 1435–40. doi:10.1097/IAE.0b013e31827e247b
- Adhi, M., Duker, J.S., 2013. Optical coherence tomography--current and future applications. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 24, 213–21. doi:10.1097/ICU.0b013e32835f8bf8
- ADVANCE Management Committee, 2001. Study rationale and design of ADVANCE: action in diabetes and vascular disease--preterax and diamicon MR controlled evaluation. *Diabetologia* 44, 1118–20.
- Ahmadieh, H., Moradian, S., Malihi, M., 2005. Rapid regression of extensive retinovitreal neovascularization secondary to branch retinal vein occlusion after a single intravitreal injection of bevacizumab. *Int. Ophthalmol.* 26, 191–3. doi:10.1007/s10792-007-9036-y
- Ahmadieh, H., Ramezani, A., Shoeibi, N., Bijanzadeh, B., Tabatabaei, A., Azarmina, M., Soheilian, M., Keshavarzi, G., Mohebbi, M.-R., 2008. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 246, 483–9. doi:10.1007/s00417-007-0688-0
- Ahn, J., Woo, S.J., Chung, H., Park, K.H., 2011. The effect of adjunctive intravitreal bevacizumab for preventing postvitrectomy hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 118, 2218–26. doi:10.1016/j.ophtha.2011.03.036

- Aiello, L.M., 2003. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 136, 122–35.
- Aiello, L.P., Avery, R.L., Arrigg, P.G., Keyt, B.A., Jampel, H.D., Shah, S.T., Pasquale, L.R., Thieme, H., Iwamoto, M.A., Park, J.E., 1994. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N. Engl. J. Med.* 331, 1480–7. doi:10.1056/NEJM199412013312203
- Aiello, L.P., Bursell, S.E., Clermont, A., Duh, E., Ishii, H., Takagi, C., Mori, F., Ciulla, T.A., Ways, K., Jirousek, M., Smith, L.E., King, G.L., 1997. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. *Diabetes* 46, 1473–80.
- Aiello, L.P., Clermont, A., Arora, V., Davis, M.D., Sheetz, M.J., Bursell, S.-E., 2006a. Inhibition of PKC beta by oral administration of ruboxistaurin is well tolerated and ameliorates diabetes-induced retinal hemodynamic abnormalities in patients. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47, 86–92. doi:10.1167/iovs.05-0757
- Aiello, L.P., Davis, M.D., Girach, A., Kles, K.A., Milton, R.C., Sheetz, M.J., Vignati, L., Zhi, X.E., 2006b. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 113, 2221–30. doi:10.1016/j.ophtha.2006.07.032
- Aiello, L.P., Gardner, T.W., King, G.L., Blankenship, G., Cavallerano, J.D., Ferris, F.L., Klein, R., 1998. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 21, 143–56.
- Aiello, L.P., Northrup, J.M., Keyt, B.A., Takagi, H., Iwamoto, M.A., 1995. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch. Ophthalmol.* 113, 1538–44.
- Aiello, L.P., Vignati, L., Sheetz, M.J., Zhi, X., Girach, A., Davis, M.D., Wolka, A.M., Shahri, N., Milton, R.C., 2011. Oral protein kinase c β inhibition using ruboxistaurin: efficacy, safety, and causes of vision loss among 813 patients (1,392 eyes) with diabetic retinopathy in the Protein Kinase C β Inhibitor-Diabetic Retinopathy Study and the Protein Kinase C β Inhibit. *Retina* 31, 2084–94. doi:10.1097/IAE.0b013e3182111669
- Akduman, L., Olk, R.J., 1997. Diode laser (810 nm) versus argon green (514 nm) modified grid photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 104, 1433–41.
- Akduman, L., Olk, R.J., 1999. Subthreshold (invisible) modified grid diode laser photocoagulation in diffuse diabetic macular edema (DDME). *Ophthalmic Surg. Lasers* 30, 706–14.
- Akinci, A., Muftuoglu, O., Altinsoy, A., Ozkılıc, E., 2011. Phacoemulsification with intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide injection in diabetic patients with clinically significant macular edema and cataract. *Retina* 31, 755–8. doi:10.1097/IAE.0b013e3182006da1
- Alasil, T., Waheed, N.K., 2014. Pan retinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: pattern scan laser versus argon laser. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 25, 164–70. doi:10.1097/ICU.000000000000048
- Alonso-Caneiro, D., Read, S.A., Collins, M.J., 2013. Automatic segmentation of choroidal thickness in optical coherence tomography. *Biomed. Opt. Express* 4, 2795–812.
- American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Diabetic Retinopathy., 4th print . ed. American Academy of Ophthalmology, San Francisco, CA.
- American Diabetes Association, 2009. Executive summary: standards of medical care in diabetes--2009. *Diabetes Care* 32 Suppl 1, S6–12. doi:10.2337/dc09-S006

- American Diabetes Association, 2010. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 33, S62–9. doi:10.2337/dc10-S062
- American Diabetes Association, 2011. Standards of Medical Care in Diabetes - 2009., in: Cunha-Vaz, J. (Ed.), *Diabetic Retinopathy*. World Scientific, Singapore, pp. 1–35.
- American Diabetes Association, 2013. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care* 36 Suppl 1, S11–66. doi:10.2337/dc13-S011
- Antonetti, D.A., Klein, R., Gardner, T.W., 2012. Diabetic retinopathy. *N. Engl. J. Med.* 366, 1227–39. doi:10.1056/NEJMra1005073
- Antonetti, D.A., Wolpert, E.B., DeMaio, L., Harhaj, N.S., Scaduto, R.C., 2002. Hydrocortisone decreases retinal endothelial cell water and solute flux coincident with increased content and decreased phosphorylation of occludin. *J. Neurochem.* 80, 667–77.
- Apte, R.S., 2008. Pegaptanib sodium for the treatment of age-related macular degeneration. *Expert Opin. Pharmacother.* 9, 499–508. doi:10.1517/14656566.9.3.499
- Apte, R.S., Modi, M., Masonson, H., Patel, M., Whitfield, L., Adamis, A.P., Macugen AMD Study Group, 2007. Pegaptanib 1-year systemic safety results from a safety-pharmacokinetic trial in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 114, 1702–12. doi:10.1016/j.ophtha.2007.02.021
- Arevalo, J.F., Maia, M., Flynn, H.W., Saravia, M., Avery, R.L., Wu, L., Eid Farah, M., Pieramici, D.J., Berrocal, M.H., Sanchez, J.G., 2008. Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 92, 213–6. doi:10.1136/bjo.2007.127142
- Armstrong, D., Ueda, T., Aljada, A., Browne, R., Fukuda, S., Spengler, R., Chou, R., Hartnett, M., Buch, P., Dandona, P., Sasisekharan, R., Dorey, C.K., 1998. Lipid hydroperoxide stimulates retinal neovascularization in rabbit retina through expression of tumor necrosis factor- α , vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor. *Angiogenesis* 2, 93–104.
- Avery, R.L., 2006. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 26, 352–4.
- Avery, R.L., Pearlman, J., Pieramici, D.J., Rabena, M.D., Castellarin, A.A., Nasir, M.A., Giust, M.J., Wendel, R., Patel, A., 2006. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 113, 1695.e1–15. doi:10.1016/j.ophtha.2006.05.064
- Bahadir, M., Ertan, A., Mertoğlu, O., 2005. Visual acuity comparison of vitrectomy with and without internal limiting membrane removal in the treatment of diabetic macular edema. *Int. Ophthalmol.* 26, 3–8. doi:10.1007/s10792-006-0008-4
- Bakri, S.J., Risco, M., Edwards, A.O., Pulido, J.S., 2009. Bilateral simultaneous intravitreal injections in the office setting. *Am. J. Ophthalmol.* 148, 66–9.e1. doi:10.1016/j.ajo.2009.02.013
- Bandello, F., Cunha-Vaz, J., Chong, N. V, Lang, G.E., Massin, P., Mitchell, P., Porta, M., Prunte, C., Schlingemann, R., Schmidt-Erfurth, U., 2012. New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: recommendations by an expert panel. *Eye (Lond)*. 26, 485–93. doi:10.1038/eye.2011.337
- Bandello, F., Lanzetta, P., Menchini, U., 1999. When and how to do a grid laser for diabetic macular edema. *Doc. Ophthalmol.* 97, 415–9.

- Banerji, M.A., Lebovitz, H.E., 1989. Insulin-sensitive and insulin-resistant variants in NIDDM. *Diabetes* 38, 784–92.
- Bao, W., Tobias, D.K., Bowers, K., Chavarro, J., Vaag, A., Grunnet, L.G., Strøm, M., Mills, J., Liu, A., Kiely, M., Zhang, C., 2014. Physical Activity and Sedentary Behaviors Associated With Risk of Progression From Gestational Diabetes Mellitus to Type 2 Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *JAMA Intern. Med.* doi:10.1001/jamainternmed.2014.1795
- Baynes, J.W., 1991. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 40, 405–12.
- Bearse, M.A., Adams, A.J., Han, Y., Schneck, M.E., Ng, J., Bronson-Castain, K., Barez, S., 2006. A multifocal electroretinogram model predicting the development of diabetic retinopathy. *Prog. Retin. Eye Res.* 25, 425–48. doi:10.1016/j.preteyeres.2006.07.001
- Bearse, M.A., Han, Y., Schneck, M.E., Adams, A.J., 2004. Retinal function in normal and diabetic eyes mapped with the slow flash multifocal electroretinogram. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 45, 296–304.
- Bernardes, R., Nunes, S., Duarte, L., Cunha-Vaz, J., 2005. Comparison Between Retinal Edema by Color Fundus Photography and Retinal Thickness Maps. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46, E–Abstract 1587.
- Bessette, F.M., Nguyen, L.C., 1989. Laser light: its nature and its action on the eye. *CMAJ* 141, 1141–8.
- Beutel, J., Peters, S., Lüke, M., Aisenbrey, S., Szurman, P., Spitzer, M.S., Yoeruek, E., Grisanti, S., 2010. Bevacizumab as adjuvant for neovascular glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 88, 103–9. doi:10.1111/j.1755-3768.2008.01355.x
- Bhagat, N., Grigorian, R.A., Tutela, A., Zarbin, M.A., 2009. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv. Ophthalmol.* 54, 1–32. doi:10.1016/j.survophthal.2008.10.001
- Bhagat, N., Zarbin, M., 2004. Use of subthreshold diode micropulse laser for treating diabetic macular edema. *Contemp Ophthalmol* 3, 1–5.
- Bill, A., Sperber, G.O., 1990. Aspects of oxygen and glucose consumption in the retina: effects of high intraocular pressure and light. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 228, 124–7.
- Birngruber, R., Gabel, V.P., 1983. Thermal versus photochemical damage in the retina—thermal calculations for exposure limits. *Trans. Ophthalmol. Soc. U. K.* 103 (Pt 4, 422–7.
- Blaauwgeers, H.G., Holtkamp, G.M., Rutten, H., Witmer, A.N., Koolwijk, P., Partanen, T.A., Alitalo, K., Kroon, M.E., Kijlstra, A., van Hinsbergh, V.W., Schlingemann, R.O., 1999. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. *Am. J. Pathol.* 155, 421–8. doi:10.1016/S0002-9440(10)65138-3
- Blankenship, G.W., 1988. A clinical comparison of central and peripheral argon laser panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 95, 170–7.
- Blom, J.J., Giove, T.J., Favazza, T.L., Akula, J.D., Eldred, W.D., 2011. Inhibition of the adrenomedullin/nitric oxide signaling pathway in early diabetic retinopathy. *J. Ocul. Biol. Dis. Infor.* 4, 70–82. doi:10.1007/s12177-011-9072-8

- Bouloumié, A., Schini-Kerth, V.B., Busse, R., 1999. Vascular endothelial growth factor up-regulates nitric oxide synthase expression in endothelial cells. *Cardiovasc. Res.* 41, 773–80.
- Boyer, D., 2013. A Phase 2b Study of Fovista™, a Platelet Derived Growth Factor (PDGF) inhibitor in combination with a Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) inhibitor for Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54, 2013;54: E–Abstract 2175.
- Boyer, D.S., 2013. Ozurdex Diabetic Macular Edema Study. [WWW Document]. *Am. Acad. Ophthalmol. Retin.* 2013 - Let Good Times Roll. New Orleans, USA, 15 - 16 Novemb. 2013. URL http://www.aao.org/pdf/AAOSub_2013_RET_Syllabus.pdf
- Boyer, D.S., Faber, D., Gupta, S., Patel, S.S., Tabandeh, H., Li, X.-Y., Liu, C.C., Lou, J., Whitcup, S.M., 2011. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 31, 915–23. doi:10.1097/IAE.0b013e318206d18c
- Boyer, D.S., Yoon, Y.H., Belfort, R., Bandello, F., Maturi, R.K., Augustin, A.J., Li, X.-Y., Cui, H., Hashad, Y., Whitcup, S.M., Ozurdex MEAD Study Group, 2014. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. doi:10.1016/j.ophtha.2014.04.024
- Bresnick, G.H., 1986. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology* 93, 989–97.
- Bresnick, G.H., Engerman, R., Davis, M.D., de Venecia, G., Myers, F.L., 1976. Patterns of ischemia in diabetic retinopathy. *Trans. Sect. Ophthalmol. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 81, OP694–709.
- Bressler, N.M., Edwards, A.R., Beck, R.W., Flaxel, C.J., Glassman, A.R., Ip, M.S., Kollman, C., Kuppermann, B.D., Stone, T.W., 2009. Exploratory analysis of diabetic retinopathy progression through 3 years in a randomized clinical trial that compares intravitreal triamcinolone acetonide with focal/grid photocoagulation. *Arch. Ophthalmol.* 127, 1566–71. doi:10.1001/archophthalmol.2009.308
- Bressler, S.B., Almkhatar, T., Aiello, L.P., Bressler, N.M., Ferris, F.L., Glassman, A.R., Greven, C.M., 2013a. Green or yellow laser treatment for diabetic macular edema: exploratory assessment within the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Retina* 33, 2080–8. doi:10.1097/IAE.0b013e318295f744
- Bressler, S.B., Qin, H., Beck, R.W., Chalam, K. V., Kim, J.E., Melia, M., Wells, J.A., Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, 2012. Factors associated with changes in visual acuity and central subfield thickness at 1 year after treatment for diabetic macular edema with ranibizumab. *Arch. Ophthalmol.* 130, 1153–61. doi:10.1001/archophthalmol.2012.1107
- Bressler, S.B., Qin, H., Melia, M., Bressler, N.M., Beck, R.W., Chan, C.K., Grover, S., Miller, D.G., 2013b. Exploratory analysis of the effect of intravitreal ranibizumab or triamcinolone on worsening of diabetic retinopathy in a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 131, 1033–40. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.4154
- Breusegem, C., Vandewalle, E., Van Calster, J., Stalmans, I., Zeyen, T., 2009. Predictive value of a topical dexamethasone provocative test before intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 50, 573–6. doi:10.1167/iovs.08-2625
- British Multicenter Study Group, 1977. Proliferative diabetic retinopathy: treatment with xenon-arc photocoagulation. Interim report of multicentre randomised controlled trial. *Br. Med. J.* 1, 739–41.

- Brooks, H.L., Caballero, S., Newell, C.K., Steinmetz, R.L., Watson, D., Segal, M.S., Harrison, J.K., Scott, E.W., Grant, M.B., 2004. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and stromal-derived factor 1 in patients with diabetic retinopathy and cystoid macular edema before and after intraocular injection of triamcinolone. *Arch. Ophthalmol.* 122, 1801–7. doi:10.1001/archophth.122.12.1801
- Brown, D.M., Nguyen, Q.D., Marcus, D.M., Boyer, D.S., Patel, S., Feiner, L., Schlottmann, P.G., Rundle, A.C., Zhang, J., Rubio, R.G., Adamis, A.P., Ehrlich, J.S., Hopkins, J.J., RIDE and RISE Research Group, 2013. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 120, 2013–22. doi:10.1016/j.ophtha.2013.02.034
- Brownlee, M., 2005. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 54, 1615–25.
- Brunton, L., Chabner, B., Knollman, B., 2010. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics., 12th Ed. ed. McGraw Hill Professional.
- Burger, W., Hövener, G., Düsterhus, R., Hartmann, R., Weber, B., 1986. Prevalence and development of retinopathy in children and adolescents with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. A longitudinal study. *Diabetologia* 29, 17–22.
- Butkiewicz, E.K., Leibson, C.L., O'Brien, P.C., Palumbo, P.J., Rizza, R.A., 1995. Insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Bolus insulin injection versus continuous insulin infusion. *Diabetes Care* 18, 1187–90.
- Cable, M., 2012. Comparison of bromfenac 0.09% QD to nepafenac 0.1% TID after cataract surgery: pilot evaluation of visual acuity, macular volume, and retinal thickness at a single site. *Clin. Ophthalmol.* 6, 997–1004. doi:10.2147/OPHTH.S32179
- Cai, J., Ruan, Q., Chen, Z.J., Han, S., 2012. Connection of pericyte-angiopoietin-Tie-2 system in diabetic retinopathy: friend or foe? *Future Med. Chem.* 4, 2163–76. doi:10.4155/fmc.12.170
- Callanan, D., Williams, P., 2008. Topical nepafenac in the treatment of diabetic macular edema. *Clin. Ophthalmol.* 2, 689–92.
- Callanan, D.G., Gupta, S., Boyer, D.S., Ciulla, T.A., Singer, M.A., Kuppermann, B.D., Liu, C.-C., Li, X.-Y., Hollander, D.A., Schiffman, R.M., Whitcup, S.M., 2013. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 120, 1843–51. doi:10.1016/j.ophtha.2013.02.018
- Campochiaro, P.A., 2013. Ocular neovascularization. *J. Mol. Med. (Berl)*. 91, 311–21. doi:10.1007/s00109-013-0993-5
- Campochiaro, P.A., Bhisitkul, R.B., Shapiro, H., Rubio, R.G., 2013a. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 120, 795–802. doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.032
- Campochiaro, P.A., Brown, D.M., Pearson, A., Chen, S., Boyer, D., Ruiz-Moreno, J., Garretson, B., Gupta, A., Hariprasad, S.M., Bailey, C., Reichel, E., Soubrane, G., Kapik, B., Billman, K., Kane, F.E., Green, K., FAME Study Group, 2012. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 119, 2125–32. doi:10.1016/j.ophtha.2012.04.030

- Campochiaro, P.A., Brown, D.M., Pearson, A., Ciulla, T., Boyer, D., Holz, F.G., Tolentino, M., Gupta, A., Duarte, L., Madreperla, S., Gonder, J., Kapik, B., Billman, K., Kane, F.E., FAME Study Group, 2011. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118, 626–635.e2. doi:10.1016/j.ophtha.2010.12.028
- Campochiaro, P.A., Channa, R., Berger, B.B., Heier, J.S., Brown, D.M., Fiedler, U., Hepp, J., Stumpp, M.T., 2013b. Treatment of diabetic macular edema with a designed ankyrin repeat protein that binds vascular endothelial growth factor: a phase I/II study. *Am. J. Ophthalmol.* 155, 697–704, 704.e1–2. doi:10.1016/j.ajo.2012.09.032
- Campochiaro, P.A., Nguyen, Q.D., Shah, S.M., Klein, M.L., Holz, E., Frank, R.N., Saperstein, D.A., Gupta, A., Stout, J.T., Macko, J., DiBartolomeo, R., Wei, L.L., 2006. Adenoviral vector-delivered pigment epithelium-derived factor for neovascular age-related macular degeneration: results of a phase I clinical trial. *Hum. Gene Ther.* 17, 167–76. doi:10.1089/hum.2006.17.167
- Campochiaro, P.A., The C99-PKC412-003 Study Group, 2004. Reduction of diabetic macular edema by oral administration of the kinase inhibitor PKC412. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 45, 922–31.
- Campochiaro, P.A., Wykoff, C.C., Shapiro, H., Rubio, R.G., Ehrlich, J.S., 2014. Neutralization of Vascular Endothelial Growth Factor Slows Progression of Retinal Nonperfusion in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. doi:10.1016/j.ophtha.2014.03.021
- Cao, J., McLeod, S., Merges, C.A., Luty, G.A., 1998. Choriocapillaris degeneration and related pathologic changes in human diabetic eyes. *Arch. Ophthalmol.* 116, 589–97.
- CATT Research Group, Martin, D.F., Maguire, M.G., Ying, G., Grunwald, J.E., Fine, S.L., Jaffe, G.J., 2011. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.* 364, 1897–908. doi:10.1056/NEJMoa1102673
- Chakravarthy, U., Harding, S.P., Rogers, C.A., Downes, S.M., Lotery, A.J., Culliford, L.A., Reeves, B.C., IVAN study investigators, 2013. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet* 382, 1258–67. doi:10.1016/S0140-6736(13)61501-9
- Chakravarthy, U., Harding, S.P., Rogers, C.A., Downes, S.M., Lotery, A.J., Wordsworth, S., Reeves, B.C., 2012. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 119, 1399–411. doi:10.1016/j.ophtha.2012.04.015
- Chalam, K. V, Gupta, S.K., Grover, S., Brar, V.S., Agarwal, S., 2008. Intracameral Avastin dramatically resolves iris neovascularization and reverses neovascular glaucoma. *Eur. J. Ophthalmol.* 18, 255–62.
- Channa, R., Sophie, R., Khwaja, A.A., Do, D. V, Hafiz, G., Nguyen, Q.D., Campochiaro, P.A., READ-2 Study Group, 2014. Factors affecting visual outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab. *Eye (Lond)*. 28, 269–78. doi:10.1038/eye.2013.245
- Chappelow, A. V, Tan, K., Waheed, N.K., Kaiser, P.K., 2012. Panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: pattern scan laser versus argon laser. *Am. J. Ophthalmol.* 153, 137–42.e2. doi:10.1016/j.ajo.2011.05.035
- Chaturvedi, N., Porta, M., Klein, R., Orchard, T., Fuller, J., Parving, H.H., Bilous, R., Sjølie, A.K., 2008. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 372, 1394–402. doi:10.1016/S0140-6736(08)61412-9

- Cheema, R.A., Al-Mubarak, M.M., Amin, Y.M., Cheema, M.A., 2009. Role of combined cataract surgery and intravitreal bevacizumab injection in preventing progression of diabetic retinopathy: prospective randomized study. *J. Cataract Refract. Surg.* 35, 18–25. doi:10.1016/j.jcrs.2008.09.019
- Chen, C.-H., Liu, Y.-C., Wu, P.-C., 2009. The combination of intravitreal bevacizumab and phacoemulsification surgery in patients with cataract and coexisting diabetic macular edema. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 25, 83–9. doi:10.1089/jop.2008.0068
- Chen, E., Looman, M., Laouri, M., Gallagher, M., Van Nuys, K., Lakdawalla, D., Fortuny, J., 2010. Burden of illness of diabetic macular edema: literature review. *Curr. Med. Res. Opin.* 26, 1587–97. doi:10.1185/03007995.2010.482503
- Cheng, H., 1976. Response of proliferative diabetic retinopathy to xenon-arc photocoagulation. A multicentre randomized controlled trial. Second interim report. *Trans. Ophthalmol. Soc. U. K.* 96, 224–7.
- Chew, E.Y., Ambrosius, W.T., Davis, M.D., Danis, R.P., Gangaputra, S., Greven, C.M., Hubbard, L., Esser, B.A., Lovato, J.F., Perdue, L.H., Goff, D.C., Cushman, W.C., Ginsberg, H.N., Elam, M.B., Genuth, S., Gerstein, H.C., Schubart, U., Fine, L.J., 2010. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 363, 233–44. doi:10.1056/NEJMoa1001288
- Chew, E.Y., Klein, M.L., Ferris, F.L., Remaley, N.A., Murphy, R.P., Chantry, K., Hoogwerf, B.J., Miller, D., 1996. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch. Ophthalmol.* 114, 1079–84.
- Chibber, R., Ben-Mahmud, B.M., Mann, G.E., Zhang, J.J., Kohner, E.M., 2003. Protein kinase C beta2-dependent phosphorylation of core 2 GlcNAc-T promotes leukocyte-endothelial cell adhesion: a mechanism underlying capillary occlusion in diabetic retinopathy. *Diabetes* 52, 1519–27.
- Chibber, R., Molinatti, P.A., Kohner, E.M., 1999. Intracellular protein glycation in cultured retinal capillary pericytes and endothelial cells exposed to high-glucose concentration. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*. 45, 47–57.
- Cho, W. Bin, Oh, S.B., Moon, J.W., Kim, H.C., 2009. Panretinal photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab in high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 29, 516–22. doi:10.1097/IAE.0b013e31819a5fc2
- Cho, G.E., Cho, H.Y., Kim, Y.T., 2013. Change in subfoveal choroidal thickness after argon laser panretinal photocoagulation. *Int. J. Ophthalmol.* 6, 505–9.
- Choonara, Y.E., Pillay, V., Danckwerts, M.P., Carmichael, T.R., du Toit, L.C., 2010. A review of implantable intravitreal drug delivery technologies for the treatment of posterior segment eye diseases. *J. Pharm. Sci.* 99, 2219–39. doi:10.1002/jps.21987
- Christoforidis, J.B., D'Amico, D.J., 2004. Surgical and other treatments of diabetic macular edema: an update. *Int. Ophthalmol. Clin.* 44, 139–60.
- Cintra, L.P., Costa, R.A., Ribeiro, J.A.S., Calucci, D., Scott, I.U., Messias, A., Jorge, R., 2013. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study): 1-year results. *Retina* 33, 1109–16. doi:10.1097/IAE.0b013e31827b63f3
- Ciulla, T.A., Harris, A., Latkany, P., Piper, H.C., Arend, O., Garzosi, H., Martin, B., 2002. Ocular perfusion abnormalities in diabetes. *Acta Ophthalmol. Scand.* 80, 468–77.

- Comer, G.M., Ciulla, T.A., 2004. Pharmacotherapy for diabetic retinopathy. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 15, 508–18.
- Comyn, O., Sivaprasad, S., Peto, T., Neveu, M.M., Holder, G.E., Xing, W., Bunce, C. V, Patel, P.J., Egan, C.A., Bainbridge, J.W., Hykin, P.G., 2014. A randomized trial to assess functional and structural effects of ranibizumab versus laser in diabetic macular edema (the LUCIDATE study). *Am. J. Ophthalmol.* 157, 960–70. doi:10.1016/j.ajo.2014.02.019
- Costagliola, C., Cipollone, U., Rinaldi, M., della Corte, M., Semeraro, F., Romano, M.R., 2008. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for neovascular glaucoma: a survey on 23 cases throughout 12-month follow-up. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 66, 667–73. doi:10.1111/j.1365-2125.2008.03278.x
- Cousins, L., 1995. Obstetric complications., in: Reece, E.A., Coustan, D.R. (Eds.), *Diabetes Mellitus in Pregnancy*. Churchill Livingstone, New York, pp. 455–468.
- Coxon, A., Bready, J., Min, H., Kaufman, S., Leal, J., Yu, D., Lee, T.A., Sun, J.-R., Estrada, J., Bolon, B., McCabe, J., Wang, L., Rex, K., Caenepeel, S., Hughes, P., Cordover, D., Kim, H., Han, S.J., Michaels, M.L., Hsu, E., Shimamoto, G., Cattley, R., Hurh, E., Nguyen, L., Wang, S.X., Ndifor, A., Hayward, I.J., Falcón, B.L., McDonald, D.M., Li, L., Boone, T., Kendall, R., Radinsky, R., Oliner, J.D., 2010. Context-dependent role of angiotensin-1 inhibition in the suppression of angiogenesis and tumor growth: implications for AMG 386, an angiotensin-1/2-neutralizing peptidibody. *Mol. Cancer Ther.* 9, 2641–51. doi:10.1158/1535-7163.MCT-10-0213
- Cui, Y., Xu, X., Bi, H., Zhu, Q., Wu, J., Xia, X., Qiushi Ren, Ho, P.C.P., 2006. Expression modification of uncoupling proteins and MnSOD in retinal endothelial cells and pericytes induced by high glucose: the role of reactive oxygen species in diabetic retinopathy. *Exp. Eye Res.* 83, 807–16. doi:10.1016/j.exer.2006.03.024
- Cunha-Vaz, J., 1967. *Alguns aspectos da fisiopatologia vascular da retina: Contribuição anatomopatológica e experimental*. University of Coimbra.
- Cunha-Vaz, J., 1979. The blood-ocular barriers. *Surv. Ophthalmol.* 23, 279–96.
- Cunha-Vaz, J., 2010. Clinical Presentation of Retinopathy., in: Cunha-Vaz, J. (Ed.), *Diabetic Retinopathy*. World Scientific, Singapore, pp. 37–50.
- Cunha-Vaz, J., Ashton, P., Iezzi, R., Campochiaro, P., Dugel, P.U., Holz, F.G., Weber, M., Danis, R.P., Kuppermann, B.D., Bailey, C., Billman, K., Kapik, B., Kane, F., Green, K., 2014a. Sustained Delivery Fluocinolone Acetonide Vitreous Implants: Long-Term Benefit in Patients with Chronic Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. doi:10.1016/j.optha.2014.04.019
- Cunha-Vaz, J., Bernardes, R., Lobo, C., 2011. Blood-retinal barrier. *Eur. J. Ophthalmol.* 21 Suppl 6, S3–9. doi:10.5301/EJO.2010.6049
- Cunha-Vaz, J., Faria de Abreu, J.R., Campos, A.J., 1975. Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetes. *Br. J. Ophthalmol.* 59, 649–56.
- Cunha-Vaz, J., Ribeiro, L., Lobo, C., 2014b. Phenotypes and biomarkers of diabetic retinopathy. *Prog. Retin. Eye Res.* 41C, 90–111. doi:10.1016/j.preteyeres.2014.03.003
- Cunha-Vaz, J.G., 1976. The blood-retinal barriers. *Doc. Ophthalmol.* 41, 287–327.
- Cunha-Vaz, J.G., 1978a. Pathophysiology of diabetic retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 62, 351–5.

- Cunha-Vaz, J.G., 1978b. The blood-ocular barriers. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 17, 1037–9.
- Cunha-Vaz, J.G., 1985. Vitreous fluorophotometry recordings in posterior segment disease. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 222, 241–7.
- Cunha-Vaz, J.G., Maurice, D.M., 1967. The active transport of fluorescein by the retinal vessels and the retina. *J. Physiol.* 191, 467–86.
- Cunha-Vaz, J.G., Shakib, M., Ashton, N., 1966. Studies on the permeability of the blood-retinal barrier. I. On the existence, development, and site of a blood-retinal barrier. *Br. J. Ophthalmol.* 50, 441–53.
- Cunha-Vaz, J.G., Travassos, A., 1984. Breakdown of the blood-retinal barriers and cystoid macular edema. *Surv. Ophthalmol.* 28 Suppl, 485–92.
- Cunningham, E.T., Adamis, A.P., Altaweel, M., Aiello, L.P., Bressler, N.M., D'Amico, D.J., Goldbaum, M., Guyer, D.R., Katz, B., Patel, M., Schwartz, S.D., Macugen Diabetic Retinopathy Study Group, 2005. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 112, 1747–57. doi:10.1016/j.ophtha.2005.06.007
- Datta, V., Swift, P.G., Woodruff, G.H., Harris, R.F., 1997. Metabolic cataracts in newly diagnosed diabetes. *Arch. Dis. Child.* 76, 118–20.
- Davies, E.G., Petty, R.G., Kohner, E.M., 1989. Long term effectiveness of photocoagulation for diabetic maculopathy. *Eye (Lond)*. 3 (Pt 6), 764–7. doi:10.1038/eye.1989.119
- Davies, N., 1999. Altering the pattern of panretinal photocoagulation: could the visual field for driving be preserved? *Eye (Lond)*. 13 (Pt 4), 531–6. doi:10.1038/eye.1999.132
- Davis, M.D., Fisher, M.R., Gangnon, R.E., Barton, F., Aiello, L.M., Chew, E.Y., Ferris, F.L., Knatterud, G.L., 1998. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 39, 233–52.
- Davis, R.P., Scheffler, A.C., Murray, T.G., 2010. Concomitant bilateral intravitreal anti-VEGF injections for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Clin. Ophthalmol.* 4, 703–7.
- De Smet, M.D., Castilla, M., 2013. Ocriplasmin for diabetic retinopathy. *Expert Opin. Biol. Ther.* 13, 1741–7. doi:10.1517/14712598.2013.853737
- De Smet, M.D., Gad Elkareem, A.M., Zwinderman, A.H., 2013. The vitreous, the retinal interface in ocular health and disease. *Ophthalmologica.* 230, 165–78. doi:10.1159/000353447
- Deák, G.G., Bolz, M., Prager, S., Ritter, M., Kriechbaum, K., Scholda, C., Schmidt-Erfurth, U., 2012. Photoreceptor layer regeneration is detectable in the human retina imaged by SD-OCT after laser treatment using subthreshold laser power. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 53, 7019–25. doi:10.1167/iovs.12-10196
- Dharma, S., Bazan, H.E., Peyman, G.A., Atef, M.S., 1991. Production of platelet-activating factor in photocoagulated retinas. *Curr. Eye Res.* 10, 1031–5.
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, 2008. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 115, 1447–9, 1449.e1–10. doi:10.1016/j.ophtha.2008.06.015

- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, 2012. A Comparative Effectiveness Study of Intravitreal Aflibercept, Bevacizumab and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. [WWW Document]. *Diabet. Retin. Clin. Res. Netw.* public web site. URL <http://drcrnet.jaeb.org/Studies.aspx?ReclD=206> (accessed 7.27.14).
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, 2013. Randomized clinical trial evaluating intravitreal ranibizumab or saline for vitreous hemorrhage from proliferative diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 131, 283–93. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.2015
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Beck, R.W., Edwards, A.R., Aiello, L.P., Bressler, N.M., Ferris, F., Glassman, A.R., Hartnett, E., Ip, M.S., Kim, J.E., Kollman, C., 2009a. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch. Ophthalmol.* 127, 245–51. doi:10.1001/archophthalmol.2008.610
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Brucker, A.J., Qin, H., Antoszyk, A.N., Beck, R.W., Bressler, N.M., Browning, D.J., Elman, M.J., Glassman, A.R., Gross, J.G., Kollman, C., Wells, J.A., 2009b. Observational study of the development of diabetic macular edema following panretinal (scatter) photocoagulation given in 1 or 4 sittings. *Arch. Ophthalmol.* 127, 132–40. doi:10.1001/archophthalmol.2008.565
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman, M.J., Aiello, L.P., Beck, R.W., Bressler, N.M., Bressler, S.B., Edwards, A.R., Ferris, F.L., Friedman, S.M., Glassman, A.R., Miller, K.M., Scott, I.U., Stockdale, C.R., Sun, J.K., 2010. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 117, 1064–1077.e35. doi:10.1016/j.ophtha.2010.02.031
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman, M.J., Qin, H., Aiello, L.P., Beck, R.W., Bressler, N.M., Ferris, F.L., Glassman, A.R., Maturi, R.K., Melia, M., 2012. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology* 119, 2312–8. doi:10.1016/j.ophtha.2012.08.022
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Googe, J., Brucker, A.J., Bressler, N.M., Qin, H., Aiello, L.P., Antoszyk, A., Beck, R.W., Bressler, S.B., Ferris, F.L., Glassman, A.R., Marcus, D., Stockdale, C.R., 2011. Randomized trial evaluating short-term effects of intravitreal ranibizumab or triamcinolone acetonide on macular edema after focal/grid laser for diabetic macular edema in eyes also receiving panretinal photocoagulation. *Retina* 31, 1009–27. doi:10.1097/IAE.0b013e318217d739
- Diabetic Retinopathy Study Group, 1981. Diabetic retinopathy study. Report Number 6. Design, methods, and baseline results. Report Number 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 21, 1–226.
- Diaz-Llopis, M., Udaondo, P., Arevalo, F., Salom, D., Garcia-Delpech, S., Quijada, A., Romero, F.J., 2009. Intravitreal plasmin without associated vitrectomy as a treatment for refractory diabetic macular edema. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 25, 379–84. doi:10.1089/jop.2008.0118
- Diaz-Llopis, M., Udaondo, P., Millán, J.M., Arevalo, J.F., 2013. Enzymatic vitrectomy for diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J. Diabetes* 4, 319–23. doi:10.4239/wjd.v4.i6.319
- Do, D. V., Nguyen, Q.D., Boyer, D., Schmidt-Erfurth, U., Brown, D.M., Vitti, R., Berliner, A.J., Gao, B., Zeitz, O., Ruckert, R., Schmelter, T., Sandbrink, R., Heier, J.S., 2012. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 119, 1658–65. doi:10.1016/j.ophtha.2012.02.010

- Do, D. V, Nguyen, Q.D., Khwaja, A.A., Channa, R., Sepah, Y.J., Sophie, R., Hafiz, G., Campochiaro, P.A., READ-2 Study Group, 2013. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol.* 131, 139–45. doi:10.1001/2013.jamaophthalmol.91
- Do, D. V, Schmidt-Erfurth, U., Gonzalez, V.H., Gordon, C.M., Tolentino, M., Berliner, A.J., Vitti, R., Rückert, R., Sandbrink, R., Stein, D., Yang, K., Beckmann, K., Heier, J.S., 2011. The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118, 1819–26. doi:10.1016/j.ophtha.2011.02.018
- Drolet, D.W., Nelson, J., Tucker, C.E., Zack, P.M., Nixon, K., Bolin, R., Judkins, M.B., Farmer, J.A., Wolf, J.L., Gill, S.C., Bendele, R.A., 2000. Pharmacokinetics and safety of an anti-vascular endothelial growth factor aptamer (NX1838) following injection into the vitreous humor of rhesus monkeys. *Pharm. Res.* 17, 1503–10.
- Du, X.L., Edelstein, D., Rossetti, L., Fantus, I.G., Goldberg, H., Ziyadeh, F., Wu, J., Brownlee, M., 2000. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 12222–6. doi:10.1073/pnas.97.22.12222
- Dutra Medeiros, M., Postorino, M., Navarro, R., Garcia-Arumí, J., Mateo, C., Corcóstegui, B., 2014. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of patients with persistent diabetic macular edema. *Ophthalmologica.* 231, 141–6. doi:10.1159/000356413
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1985. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch. Ophthalmol.* 103, 1796–806.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1987a. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 94, 761–74.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1987b. Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no. 3. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Int. Ophthalmol. Clin.* 27, 254–64.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991a. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 98, 786–806.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991b. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 98, 766–85.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991c. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. *Ophthalmology* 98, 741–56.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1995. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch. Ophthalmol.* 113, 1144–55.

- Eckardt, K.-U., 2009. Erythropoietin and microvascular diabetic complications. *Nephrol. Dial. Transplant* 24, 388–90. doi:10.1093/ndt/gfn590
- Edelman, J.L., Lutz, D., Castro, M.R., 2005. Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood-retinal and blood-aqueous barrier breakdown. *Exp. Eye Res.* 80, 249–58. doi:10.1016/j.exer.2004.09.013
- Eid, T.M., Radwan, A., el-Manawy, W., el-Hawary, I., 2009. Intravitreal bevacizumab and aqueous shunting surgery for neovascular glaucoma: safety and efficacy. *Can. J. Ophthalmol.* 44, 451–6. doi:10.3129/i09-108
- El-Asrar, A.M.A., Al-Mezain, H.S., 2011. Pharmacologic vitreolysis in diabetic retinopathy. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 12, 406–9.
- Elbendary, A.M., Elwan, M.M., Azzam, H.A., Eldeeb, D.R., 2011. Predictability of vitreous detachment following intravitreal plasmin injection in diabetic macular edema associated with vitreomacular traction. *Curr. Eye Res.* 36, 534–9. doi:10.3109/02713683.2011.569868
- Ellabban, A.A., Tsujikawa, A., Ogino, K., Ooto, S., Yamashiro, K., Oishi, A., Yoshimura, N., 2012. Choroidal thickness after intravitreal ranibizumab injections for choroidal neovascularization. *Clin. Ophthalmol.* 6, 837–44.
- Elman, M.J., Bressler, N.M., Qin, H., Beck, R.W., Ferris, F.L., Friedman, S.M., Glassman, A.R., Scott, I.U., Stockdale, C.R., Sun, J.K., Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, 2011. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118, 609–14. doi:10.1016/j.ophtha.2010.12.033
- Elsawy, M.F., 2012. Intravitreal autologous plasmin as a therapeutic modality for diffuse diabetic macular edema. *Clin. Ophthalmol.* 6, 2063–8. doi:10.2147/OPHTH.S36609
- Elsawy, M.F., Badawi, N., Khairy, H.A., 2013. Prophylactic postoperative ketorolac improves outcomes in diabetic patients assigned for cataract surgery. *Clin. Ophthalmol.* 7, 1245–9. doi:10.2147/OPHTH.S39188
- Endo, N., Kato, S., Haruyama, K., Shoji, M., Kitano, S., 2010. Efficacy of bromfenac sodium ophthalmic solution in preventing cystoid macular oedema after cataract surgery in patients with diabetes. *Acta Ophthalmol.* 88, 896–900. doi:10.1111/j.1755-3768.2009.01582.x
- Engelbert, M., Zweifel, S.A., Freund, K.B., 2009. “Treat and extend” dosing of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for type 3 neovascularization/retinal angiomatous proliferation. *Retina* 29, 1424–31. doi:10.1097/IAE.0b013e3181bfb46
- Engelbert, M., Zweifel, S.A., Freund, K.B., 2010. Long-term follow-up for type 1 (subretinal pigment epithelium) neovascularization using a modified “treat and extend” dosing regimen of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina* 30, 1368–75. doi:10.1097/IAE.0b013e3181d50cbf
- Engerman, R., Bloodworth, J.M., Nelson, S., 1977. Relationship of microvascular disease in diabetes to metabolic control. *Diabetes* 26, 760–9.
- Engerman, R.L., Kern, T.S., 1984. Experimental galactosemia produces diabetic-like retinopathy. *Diabetes* 33, 97–100.
- Engerman, R.L., Kern, T.S., 1993. Aldose reductase inhibition fails to prevent retinopathy in diabetic and galactosemic dogs. *Diabetes* 42, 820–5.

- Eppens, M.C., Craig, M.E., Cusumano, J., Hing, S., Chan, A.K.F., Howard, N.J., Silink, M., Donaghue, K.C., 2006. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 29, 1300–6. doi:10.2337/dc05-2470
- Erdol, H., Turk, A., Akyol, N., Imamoglu, H.I., 2010. The results of intravitreal bevacizumab injections for persistent neovascularizations in proliferative diabetic retinopathy after photocoagulation therapy. *Retina* 30, 570–7. doi:10.1097/IAE.0b013e3181bf5ff0
- Esmaeelpour, M., Považay, B., Hermann, B., Hofer, B., Kajic, V., Hale, S.L., North, R. V., Drexler, W., Sheen, N.J.L., 2011. Mapping choroidal and retinal thickness variation in type 2 diabetes using three-dimensional 1060-nm optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 52, 5311–6. doi:10.1167/iovs.10-6875
- European Medicines Agency, 2012. Eylea: EPAR – public assessment report. EMA/646256/2012 corr. September 20, 2012. [WWW Document]. URL http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002392/WC500135744.pdf (accessed 7.21.14).
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20, 1183–97.
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2000. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 23 Suppl 1, S4–19.
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2003. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26 Suppl 1, S5–20.
- Ezra, D.B., 1979. Neovasculogenesis. Triggering factors and possible mechanisms. *Surv. Ophthalmol.* 24, 167–76.
- Fard, M.A., Yazdanej Abyane, A., Malihi, M., 2011. Prophylactic intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema (thickening) after cataract surgery: prospective randomized study. *Eur. J. Ophthalmol.* 21, 276–81.
- Faria de Abreu, J.R., Mota, M., Reis, J., 1979. Estudos sobre a Retinopatia Diabética. IV: Oclusão Capilar. *Exp Ophthalmol* 5, 31–34.
- Feng, Y., Wang, Y., Stock, O., Pfister, F., Tanimoto, N., Seeliger, M.W., Hillebrands, J.-L., Hoffmann, S., Wolburg, H., Gretz, N., Hammes, H.-P., 2009. Vasoregression linked to neuronal damage in the rat with defect of polycystin-2. *PLoS One* 4, e7328. doi:10.1371/journal.pone.0007328
- Ferrara, N., Damico, L., Shams, N., Lowman, H., Kim, R., 2006. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 26, 859–70. doi:10.1097/O1.iae.0000242842.14624.e7
- Ferrara, N., Hillan, K.J., Novotny, W., 2005. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 333, 328–35. doi:10.1016/j.bbrc.2005.05.132
- Ferris, F., 1996. Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 94, 505–37.

- Ferris, F.L., Kassoff, A., Bresnick, G.H., Bailey, I., 1982. New visual acuity charts for clinical research. *Am. J. Ophthalmol.* 94, 91–6.
- Figueira, J., 2010a. Sub-threshold micropulse diode laser for Diabetic Macular Edema., in: *European Vitreoretinal Update 2010. EURETINA, Paris, France, 2-5 September 2010.* p. 5:6.
- Figueira, J., 2010b. Fluocinolone Acetonide Intravitreal Insert (Iluvien) Phase 3 studies: Reduced overall risk of procedures to treat diabetic retinopathy and elevated IOP. [WWW Document]. 10th EURETINA Congr. Paris, Fr. 2 - 5 Sept. 2010. URL <http://www.euretina.org/abstracts.asp>
- Figueira, J., 2014. Treat-and-extend versus pro-re-nata regimens of ranibizumab 0.5mg in visual impairment due to diabetic macular edema: 2-year efficacy and safety results of RETAIN study. [WWW Document]. 5th World Congr. Controv. Ophthalmol. (COPHy), Lisboa, 20-23 March 2014. URL <http://comtecmed.com/COPHY/2014/Uploads/Editor/Group A/23.pdf> (accessed 7.21.14).
- Figueira, J., Bernardes, R., Cunha-Vaz, J., 2006. Medición del espesor retiniano, in: Cunha-Vaz, J. (Ed.), *Retinopatía Diabética. Sociedad Española de Oftalmología, Madrid*, pp. 73–78.
- Figueira, J., Bernardes, R., Cunha-Vaz, J., 2010a. Measurements of Retinal Thickness., in: Cunha-Vaz, J. (Ed.), *Diabetic Retinopathy. World Scientific, Singapore*, pp. 61–69.
- Figueira, J., Cunha-Vaz, J., 2012. Severe macular ischemia in a poorly controlled diabetic patient. *Diabetes Manag.* 2, 21–23.
- Figueira, J., Cunha-Vaz, J., Starita, C., Zhou, D., 2011. Effect of pegaptanib in treatment-naïve patients with diabetic macular edema: a post hoc analysis., in: *SOE 2011 Abstracts, SOE Congress, 4-7 June, 2011. Eur J Ophthalmol.* p. 00(00). doi:DOI:10.5301/EJO.2011.7520
- Figueira, J., Khan, J., Nunes, S., Sivaprasad, S., Rosa, A., de Abreu, J.F., Cunha-Vaz, J.G., Chong, N. V., 2009. Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. *Br. J. Ophthalmol.* 93, 1341–4. doi:10.1136/bjo.2008.146712
- Figueira, J., Leal, S., Rosa, A., Mira, J., Silva, R., Murta, J., 2010b. Intravitreal triamcinolone in the cataract surgery of patients with diabetic macular oedema. [WWW Document]. 20th Meet. Eur. Assoc. Study Diabetes Eye Complicat. Study Gr. (EASDec), Paris, Fr. 21st -22nd May 2010. URL <http://www.easdec.org/pages/default.asp?id=2&slID=121&cP=203>
- Figueira, J., Martinho, R., 2012. Qual é o papel da vitrectomia na Retinopatia Diabética?, in: Henriques J, Nascimento, J., Silva, F. (Eds.), *25 Perguntas & Respostas Retinopatia Diabética - Novo Paradigma de Cuidados. Grupo de Estudos da Retina, Lisboa, Portugal*, pp. 131–139.
- Figueira, J., Nascimento, J., Henriques, J., Gonçalves, L., Rosa, P., Silva, R., 2009. *Retinopatia Diabética Guidelines., 1ª ed. Sociedade Portuguesa de Oftalmologia, Lisboa, Portugal.*
- Filho, J.A.R., Messias, A., Almeida, F.P.P., Ribeiro, J.A.S., Costa, R.A., Scott, I.U., Jorge, R., 2011. Panretinal photocoagulation (PRP) versus PRP plus intravitreal ranibizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 89, e567–72. doi:10.1111/j.1755-3768.2011.02184.x
- Fischer, S., Renz, D., Schaper, W., Karliczek, G.F., 2001. In vitro effects of dexamethasone on hypoxia-induced hyperpermeability and expression of vascular endothelial growth factor. *Eur. J. Pharmacol.* 411, 231–43.

- Flaxel, C.J., Edwards, A.R., Aiello, L.P., Arrigg, P.G., Beck, R.W., Bressler, N.M., Bressler, S.B., Ferris, F.L., Gupta, S.K., Haller, J.A., Lazarus, H.S., Qin, H., 2010. Factors associated with visual acuity outcomes after vitrectomy for diabetic macular edema: diabetic retinopathy clinical research network. *Retina* 30, 1488–95. doi:10.1097/IAE.0b013e3181e7974f
- Flower, R.W., Fryczkowski, A.W., McLeod, D.S., 1995. Variability in choriocapillaris blood flow distribution. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 36, 1247–58.
- Flynn, H.W., Chew, E.Y., Simons, B.D., Barton, F.B., Remaley, N.A., Ferris, F.L., 1992. Pars plana vitrectomy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. ETDRS report number 17. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 99, 1351–7.
- Fong, D.S., Aiello, L.P., Ferris, F.L., Klein, R., 2004a. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 27, 2540–53.
- Fong, D.S., Aiello, L.P., Gardner, T.W., King, G.L., Blankenship, G., Cavallerano, J.D., Ferris, F.L., Klein, R., 2004b. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care* 27 Suppl 1, S84–7.
- Fong, D.S., Girach, A., Boney, A., 2007a. Visual side effects of successful scatter laser photocoagulation surgery for proliferative diabetic retinopathy: a literature review. *Retina* 27, 816–24. doi:10.1097/IAE.0b013e318042d32c
- Fong, D.S., Strauber, S.F., Aiello, L.P., Beck, R.W., Callanan, D.G., Danis, R.P., Davis, M.D., Feman, S.S., Ferris, F., Friedman, S.M., Garcia, C.A., Glassman, A.R., Han, D.P., Le, D., Kollman, C., Lauer, A.K., Recchia, F.M., Solomon, S.D., 2007b. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch. Ophthalmol.* 125, 469–80. doi:10.1001/archophth.125.4.469
- Ford, J.A., Elders, A., Shyangdan, D., Royle, P., Waugh, N., 2012. The relative clinical effectiveness of ranibizumab and bevacizumab in diabetic macular oedema: an indirect comparison in a systematic review. *BMJ* 345, e5182.
- Ford, J.A., Lois, N., Royle, P., Clar, C., Shyangdan, D., Waugh, N., 2013. Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 3. doi:10.1136/bmjopen-2012-002269
- Frei, B., Stocker, R., Ames, B.N., 1988. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 85, 9748–52.
- Frenkel, R.E.P., Mani, L., Toler, A.R., Frenkel, M.P.C., 2007. Intraocular pressure effects of pegaptanib (Macugen) injections in patients with and without glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 143, 1034–5. doi:10.1016/j.ajo.2007.01.052
- Friberg, T.R., 1999. Subthreshold (invisible) modified grid diode laser photocoagulation and diffuse diabetic macular edema (DDME). *Ophthalmic Surg. Lasers* 30, 705.
- Friberg, T.R., Karatza, E.C., 1997. The treatment of macular disease using a micropulsed and continuous wave 810-nm diode laser. *Ophthalmology* 104, 2030–8.
- Friberg, T.R., Venkatesh, S., 1995. Alteration of pulse configuration affects the pain response during diode laser photocoagulation. *Lasers Surg. Med.* 16, 380–3.
- Frisén, L., Frisén, M., 1976. A simple relationship between the probability distribution of visual acuity and the density of retinal output channels. *Acta Ophthalmol.* 54, 437–44.

- Fujimoto, W.Y., Leonetti, D.L., Kinyoun, J.L., Shuman, W.P., Stolov, W.C., Wahl, P.W., 1987. Prevalence of complications among second-generation Japanese-American men with diabetes, impaired glucose tolerance, or normal glucose tolerance. *Diabetes* 36, 730–9.
- Funatsu, H., Yamashita, H., Nakanishi, Y., Hori, S., 2002. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 86, 311–5.
- Funatsu, H., Yamashita, H., Noma, H., Mimura, T., Yamashita, T., Hori, S., 2002. Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 133, 70–7.
- Funatsu, H., Yamashita, H., Ohashi, Y., Ishigaki, T., 1992. Effect of rapid glycemic control on progression of diabetic retinopathy. *Jpn. J. Ophthalmol.* 36, 356–67.
- Furrer, E., Berdugo, M., Stella, C., Behar-Cohen, F., Gurny, R., Feige, U., Lichtlen, P., Urech, D.M., 2009. Pharmacokinetics and posterior segment biodistribution of ESBA105, an anti-TNF-alpha single-chain antibody, upon topical administration to the rabbit eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 50, 771–8. doi:10.1167/iavs.08-2370
- Gabbay, K.H., Merola, L.O., Field, R.A., 1966. Sorbitol pathway: presence in nerve and cord with substrate accumulation in diabetes. *Science* 151, 209–10.
- Gabbe, S.G., Niebyl, J.R., Simpson, J.L., 2001. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies.*, 4 ed. ed. Churchill Livingstone, New York.
- Gabel, V.P., Birngruber, R., Weinberg, W., McCord, R., Hillenkamp, F., 1979. Comparison of temperature measurements and fundus reflectometry in laser coagulation. *Mod. Probl. Ophthalmol.* 20, 169–73.
- Gandorfer, A., Messmer, E.M., Ulbig, M.W., Kampik, A., 2000. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* 20, 126–33.
- Gardete-Correia, L., Boavida, J.M., Raposo, J.F., Mesquita, A.C., Fona, C., Carvalho, R., Massano-Cardoso, S., 2010. First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabet. Med.* 27, 879–81. doi:10.1111/j.1464-5491.2010.03017.x
- Gaudreault, J., Fei, D., Beyer, J.C., Ryan, A., Rangell, L., Shiu, V., Damico, L.A., 2007. Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits. *Retina* 27, 1260–6.
- Gaudreault, J., Fei, D., Rusit, J., Suboc, P., Shiu, V., 2005. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 46, 726–33. doi:10.1167/iavs.04-0601
- Gaudreault, J., Gunde, T., Floyd, H.S., Ellis, J., Tietz, J., Binggeli, D., Keller, B., Schmidt, A., Jacques, D.E., 2012. Preclinical Pharmacology and Safety of ESBA1008, a Single-chain Antibody Fragment, Investigated as Potential Treatment for Age Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53, E–Abstract 3025.
- Gillies, M.C., McAllister, I.L., Zhu, M., Wong, W., Louis, D., Arnold, J.J., Wong, T.Y., 2011. Intravitreal triamcinolone prior to laser treatment of diabetic macular edema: 24-month results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology* 118, 866–72. doi:10.1016/j.ophtha.2010.09.029

- Gillies, M.C., Simpson, J.M., Gaston, C., Hunt, G., Ali, H., Zhu, M., Sutter, F., 2009. Five-year results of a randomized trial with open-label extension of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 116, 2182–7. doi:10.1016/j.ophtha.2009.04.049
- Gillies, M.C., Sutter, F.K.P., Simpson, J.M., Larsson, J., Ali, H., Zhu, M., 2006. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 113, 1533–8. doi:10.1016/j.ophtha.2006.02.065
- Ginter, E., Simko, V., 2010. Diabetes type 2 pandemic in 21st century. *Bratisl Lek List.* 111, 134–7.
- Ginter, E., Simko, V., 2012. Type 2 diabetes mellitus, pandemic in 21st century. *Adv. Exp. Med. Biol.* 771, 42–50.
- Goel, N., Kumar, V., Ghosh, B., 2011. Ischemic maculopathy following intravitreal bevacizumab for refractory diabetic macular edema. *Int. Ophthalmol.* 31, 39–42. doi:10.1007/s10792-010-9390-z
- Golan, S., Loewenstein, A., 2014. Surgical treatment for macular edema. *Semin. Ophthalmol.* 29, 242–56. doi:10.3109/08820538.2013.796394
- Goldberg, M.F., Jampol, L.M., 1987. Knowledge of diabetic retinopathy before and 18 years after the Airlie House Symposium on Treatment of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 94, 741–6.
- Gómez-Ulla, F., 2010. Photocoagulation for Macular Edema and Proliferative Retinopathy., in: Cunha-Vaz, J. (Ed.), *Diabetic Retinopathy*. World Scientific, Singapore, pp. 211–235.
- Gonder, J.R., Walker, V.M., Barbeau, M., Zaour, N., Zachau, B.H., Hartje, J.R., Li, R., 2014. Costs and Quality of Life in Diabetic Macular Edema: Canadian Burden of Diabetic Macular Edema Observational Study (C-REALITY). *J. Ophthalmol.* 2014, 939315. doi:10.1155/2014/939315
- Gonzalez, S., Rosenfeld, P.J., Stewart, M.W., Brown, J., Murphy, S.P., 2012. Avastin doesn't blind people, people blind people. *Am. J. Ophthalmol.* 153, 196–203.e1. doi:10.1016/j.ajo.2011.11.023
- González, V.H., Giuliari, G.P., Banda, R.M., Guel, D.A., 2009. Intravitreal injection of pegaptanib sodium for proliferative diabetic retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 93, 1474–8. doi:10.1136/bjo.2008.155663
- Gordon, B., Chang, S., Kavanagh, M., Berrocal, M., Yannuzzi, L., Robertson, C., Drexler, A., 1991. The effects of lipid lowering on diabetic retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 112, 385–91.
- Gragoudas, E.S., Adamis, A.P., Cunningham, E.T., Feinsod, M., Guyer, D.R., 2004. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.* 351, 2805–16. doi:10.1056/NEJMoa042760
- Grant, M.B., Mames, R.N., Fitzgerald, C., Hazariwala, K.M., Cooper-DeHoff, R., Caballero, S., Estes, K.S., 2000. The efficacy of octreotide in the therapy of severe nonproliferative and early proliferative diabetic retinopathy: a randomized controlled study. *Diabetes Care* 23, 504–9.
- Greven, C.M., Brown, M., Williams, P.B., English, S., Lattanzio, F.A., Hosseini, A., 2011. Topical Tubulin Inhibition for Exudative AMD. A promising new approach. *Retin. Today* 76–77.
- Grunwald, J.E., Daniel, E., Huang, J., Ying, G.-S., Maguire, M.G., Toth, C.A., Jaffe, G.J., Fine, S.L., Blodi, B., Klein, M.L., Martin, A.A., Hagstrom, S.A., Martin, D.F., 2014. Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 121, 150–61. doi:10.1016/j.ophtha.2013.08.015

- Guigou, S., Hajjar, C., Parrat, E., Merite, P.Y., Pommier, S., Matonti, F., Prost-Magnin, O., Meyer, F., 2014. [Multicenter Ozurdex®) assessment for diabetic macular edema: MOZART study]. *J. Fr. Ophthalmol.* 37, 480–5. doi:10.1016/j.jfo.2014.03.001
- Gupta, A., Gupta, V., 2001. Diabetic maculopathy and cataract surgery. *Ophthalmol. Clin. North Am.* 14, 625–37.
- Gupta, O.P., Shienbaum, G., Patel, A.H., Fecarotta, C., Kaiser, R.S., Regillo, C.D., 2010. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology* 117, 2134–40. doi:10.1016/j.opthta.2010.02.032
- Gupta, V., Arevalo, J.F., 2013. Surgical management of diabetic retinopathy. *Middle East Afr. J. Ophthalmol.* 20, 283–92. doi:10.4103/0974-9233.120003
- Gutiérrez-Hernández, J.-C., Caffey, S., Abdallah, W., Calvillo, P., González, R., Shih, J., Brennan, J., Zimmerman, J., Martínez-Camarillo, J.-C., Rodríguez, A.R., Varma, R., Santos, A., Sánchez, G., Humayun, M., 2014. One-Year Feasibility Study of Replenish MicroPump for Intravitreal Drug Delivery: A Pilot Study. *Trans. Vis. Sci. Tech.* 3. doi:doi: http://dx.doi.org/10.1167/tvst.3.4.1
- Guyot-Argeton, C., 1987. [Diabetic maculopathy. Clinical forms and treatment]. *J. Fr. Ophthalmol.* 10, 521–8.
- Haller, J.A., Qin, H., Apte, R.S., Beck, R.R., Bressler, N.M., Browning, D.J., Danis, R.P., Glassman, A.R., Googe, J.M., Kollman, C., Lauer, A.K., Peters, M.A., Stockman, M.E., 2010. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology* 117, 1087–1093.e3. doi:10.1016/j.opthta.2009.10.040
- Halperin, L., Khwaja, A., 2012. 12-month preliminary results of the READ 3 study: ranibizumab for edema of the macula in diabetes., in: *American Academy of Ophthalmology Annual Meeting*, November 12, 2012. Chicago, IL, p. 170.
- Hamilton, A., Ulbig, M., Polkinghorne, P., 1996. *Management of Diabetic Retinopathy.*, 1st ed. BMJ Books, London.
- Hammes, H.P., Martin, S., Federlin, K., Geisen, K., Brownlee, M., 1991. Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 88, 11555–8.
- Han, Y., Bearnse, M.A., Schneck, M.E., Barez, S., Jacobsen, C.H., Adams, A.J., 2004a. Multifocal electroretinogram delays predict sites of subsequent diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 45, 948–54.
- Han, Y., Schneck, M.E., Bearnse, M.A., Barez, S., Jacobsen, C.H., Jewell, N.P., Adams, A.J., 2004b. Formulation and evaluation of a predictive model to identify the sites of future diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 45, 4106–12. doi:10.1167/iovs.04-0405
- Hansson-Lundblad, C., Holm, K., Agardh, C.-D., Agardh, E., 2002. A small number of older type 2 diabetic patients end up visually impaired despite regular photographic screening and laser treatment for diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol. Scand.* 80, 310–5.
- Happich, M., Reitberger, U., Breitscheidel, L., Ulbig, M., Watkins, J., 2008. The economic burden of diabetic retinopathy in Germany in 2002. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 246, 151–9. doi:10.1007/s00417-007-0573-x

- Haritoglou, C., Kernt, M., Neubauer, A., Gerss, J., Oliveira, C.M., Kampik, A., Ulbig, M., 2014. Microaneurysm formation rate as a predictive marker for progression to clinically significant macular edema in nonproliferative diabetic retinopathy. *Retina* 34, 157–64. doi:10.1097/IAE.0b013e318295f6de
- Harris, A., Chung, H.S., Ciulla, T.A., Kagemann, L., 1999. Progress in measurement of ocular blood flow and relevance to our understanding of glaucoma and age-related macular degeneration. *Prog. Retin. Eye Res.* 18, 669–87.
- Harris, M.I., 1988. Classification and diagnostic criteria for diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Prim. Care* 15, 205–25.
- Harris, M.I., 1989. Impaired glucose tolerance in the U.S. population. *Diabetes Care* 12, 464–74.
- Harrison, W.W., Bearnse, M.A., Ng, J.S., Jewell, N.P., Barez, S., Burger, D., Schneck, M.E., Adams, A.J., 2011a. Multifocal electroretinograms predict onset of diabetic retinopathy in adult patients with diabetes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 52, 772–7. doi:10.1167/iovs.10-5931
- Harrison, W.W., Bearnse, M.A., Schneck, M.E., Wolff, B.E., Jewell, N.P., Barez, S., Mick, A.B., Dolan, B.J., Adams, A.J., 2011b. Prediction, by retinal location, of the onset of diabetic edema in patients with nonproliferative diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 52, 6825–31. doi:10.1167/iovs.11-7533
- Hartley, K.L., Smiddy, W.E., Flynn, H.W., Murray, T.G., 2008. Pars plana vitrectomy with internal limiting membrane peeling for diabetic macular edema. *Retina* 28, 410–9. doi:10.1097/IAE.0b013e31816102f2
- Haurigot, V., Villacampa, P., Ribera, A., Llombart, C., Bosch, A., Nacher, V., Ramos, D., Ayuso, E., Segovia, J.C., Bueren, J.A., Ruberte, J., Bosch, F., 2009. Increased intraocular insulin-like growth factor-I triggers blood-retinal barrier breakdown. *J. Biol. Chem.* 284, 22961–9. doi:10.1074/jbc.M109.014787
- Hayashi, K., Igarashi, C., Hirata, A., Hayashi, H., 2009. Changes in diabetic macular oedema after phacoemulsification surgery. *Eye (Lond)*. 23, 389–96. doi:10.1038/sj.eye.6703022
- Hee, M.R., Puliafito, C.A., Wong, C., Duker, J.S., Reichel, E., Rutledge, B., Schuman, J.S., Swanson, E.A., Fujimoto, J.G., 1995. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch. Ophthalmol.* 113, 1019–29.
- Heiduschka, P., Fietz, H., Hofmeister, S., Schultheiss, S., Mack, A.F., Peters, S., Ziemssen, F., Niggemann, B., Julien, S., Bartz-Schmidt, K.U., Schraermeyer, U., 2007. Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 48, 2814–23.
- Heilig, C.W., Concepcion, L.A., Riser, B.L., Freytag, S.O., Zhu, M., Cortes, P., 1995. Overexpression of glucose transporters in rat mesangial cells cultured in a normal glucose milieu mimics the diabetic phenotype. *J. Clin. Invest.* 96, 1802–14. doi:10.1172/JCI118226
- Henricsson, M., Nilsson, A., Groop, L., Heijl, A., Janzon, L., 1996. Prevalence of diabetic retinopathy in relation to age at onset of the diabetes, treatment, duration and glycemic control. *Acta Ophthalmol. Scand.* 74, 523–7.
- Henriques, J., Nascimento, J., Silva, F. (Eds.), 2012. 25 PERGUNTAS & RESPOSTAS RETINOPATIA DIABÉTICA - Novo Paradigma de Cuidados. Grupo de Estudos da Retina, Lisboa, Portugal.

- Hikichi, T., Fujio, N., Akiba, J., Azuma, Y., Takahashi, M., Yoshida, A., 1997. Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology* 104, 473–8.
- Hirai, F.E., Knudtson, M.D., Klein, B.E.K., Klein, R., 2008. Clinically significant macular edema and survival in type 1 and type 2 diabetes. *Am. J. Ophthalmol.* 145, 700–6. doi:10.1016/j.ajo.2007.11.019
- Hoerauf, H., Brüggemann, A., Muecke, M., Lüke, J., Müller, M., Stefánsson, E., Hammes, H.-P., Weiss, C., 2011. Pars plana vitrectomy for diabetic macular edema. Internal limiting membrane delamination vs posterior hyaloid removal. A prospective randomized trial. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 249, 997–1008. doi:10.1007/s00417-010-1610-8
- Hornan, D., Edmeades, N., Krishnan, R., Khan, J., Lochhead, J., 2010. Use of pegaptanib for recurrent and non-clearing vitreous haemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 24, 1315–9. doi:10.1038/eye.2010.14
- Hsu, J., 2007. Drug delivery methods for posterior segment disease. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 18, 235–9. doi:10.1097/ICU.0b013e3281108000
- Huang, Y.-H., Yeh, P.-T., Chen, M.-S., Yang, C.-H., Yang, C.-M., 2009. Intravitreal bevacizumab and panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy associated with vitreous hemorrhage. *Retina* 29, 1134–40. doi:10.1097/IAE.0b013e3181b094b7
- Hueber, A., Wiedemann, P., Esser, P., Heimann, K., 1996. Basic fibroblast growth factor mRNA, bFGF peptide and FGF receptor in epiretinal membranes of intraocular proliferative disorders (PVR and PDR). *Int. Ophthalmol.* 20, 345–50.
- Iliev, M.E., Domig, D., Wolf-Schnurrbusch, U., Wolf, S., Sarra, G.-M., 2006. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of neovascular glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 142, 1054–6. doi:10.1016/j.ajo.2006.06.066
- International Diabetes Federation, 2013. *IDF Diabetes Atlas*, 6th edn. ed. International Diabetes Federation, Brussels, Belgium.
- International Expert Committee, 2009. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 32, 1327–34. doi:10.2337/dc09-9033
- Ishida, S., Usui, T., Yamashiro, K., Kaji, Y., Ahmed, E., Carrasquillo, K.G., Amano, S., Hida, T., Oguchi, Y., Adamis, A.P., 2003. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 44, 2155–62.
- Ishikawa, K., Honda, S., Tsukahara, Y., Negi, A., 2009. Preferable use of intravitreal bevacizumab as a pretreatment of vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 23, 108–11. doi:10.1038/sj.eye.6702983
- Jalil, A., Fenerty, C., Charles, S., 2007. Intravitreal bevacizumab (Avastin) causing acute glaucoma: an unreported complication. *Eye (Lond)*. 21, 1541. doi:10.1038/sj.eye.6703018
- Jeppesen, P., Bek, T., 2004. The occurrence and causes of registered blindness in diabetes patients in Arhus County, Denmark. *Acta Ophthalmol. Scand.* 82, 526–30. doi:10.1111/j.1600-0420.2004.00313.x
- Jia, Y., Wei, E., Wang, X., Zhang, X., Morrison, J.C., Parikh, M., Lombardi, L.H., Gattley, D.M., Armour, R.L., Edmunds, B., Kraus, M.F., Fujimoto, J.G., Huang, D., 2014. Optical coherence tomography

- angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology* 121, 1322–32. doi:10.1016/j.ophtha.2014.01.021
- Jittipoonkuson, T., Garcia, P.M.T., Rosen, R.B., 2010. Correlation between fluorescein angiography and spectral-domain optical coherence tomography in the diagnosis of cystoid macular edema. *Br. J. Ophthalmol.* 94, 1197–200. doi:10.1136/bjo.2009.170589
- Jonas, J.B., Libondi, T., von Baltz, S., Vossmerbaeumer, U., 2008. Intravitreal bevacizumab for vitreous haemorrhage. *Acta Ophthalmol.* 86, 585–6. doi:10.1111/j.1600-0420.2007.01107.x
- Jonas, J.B., Schmidbauer, M., Rensch, F., 2009. Progression of tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab. *Acta Ophthalmol.* 87, 571–2. doi:10.1111/j.1755-3768.2008.01225.x
- Jorge, R., Costa, R.A., Calucci, D., Cintra, L.P., Scott, I.U., 2006. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study). *Retina* 26, 1006–13. doi:10.1097/O1.iae.0000246884.76018.63
- Joussen, A.M., Poulaki, V., Le, M.L., Koizumi, K., Esser, C., Janicki, H., Schraermeyer, U., Kociok, N., Fauser, S., Kirchhof, B., Kern, T.S., Adamis, A.P., 2004. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J.* 18, 1450–2. doi:10.1096/fj.03-1476fje
- Joussen, A.M., Poulaki, V., Qin, W., Kirchhof, B., Mitsiades, N., Wiegand, S.J., Rudge, J., Yancopoulos, G.D., Adamis, A.P., 2002. Retinal vascular endothelial growth factor induces intercellular adhesion molecule-1 and endothelial nitric oxide synthase expression and initiates early diabetic retinal leukocyte adhesion in vivo. *Am. J. Pathol.* 160, 501–9. doi:10.1016/S0002-9440(10)64869-9
- Jung, J.J., Gallego-Pinazo, R., Lleó-Pérez, A., Huz, J.I., Barbazetto, I.A., 2013. NAVILAS Laser System Focal Laser Treatment for Diabetic Macular Edema - One Year Results of a Case Series. *Open Ophthalmol. J.* 7, 48–53. doi:10.2174/1874364101307010048
- Kador, P.F., Akagi, Y., Takahashi, Y., Ikebe, H., Wyman, M., Kinoshita, J.H., 1990. Prevention of retinal vessel changes associated with diabetic retinopathy in galactose-fed dogs by aldose reductase inhibitors. *Arch. Ophthalmol.* 108, 1301–9.
- Kaiser, N., Sasson, S., Feener, E.P., Boukobza-Vardi, N., Higashi, S., Moller, D.E., Davidheiser, S., Przybylski, R.J., King, G.L., 1993. Differential regulation of glucose transport and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Diabetes* 42, 80–9.
- Kalka, C., Masuda, H., Takahashi, T., Gordon, R., Tepper, O., Gravereaux, E., Pieczek, A., Iwaguro, H., Hayashi, S.I., Isner, J.M., Asahara, T., 2000. Vascular endothelial growth factor(165) gene transfer augments circulating endothelial progenitor cells in human subjects. *Circ. Res.* 86, 1198–202.
- Kauper, K., McGovern, C., Sherman, S., Heatherton, P., Rapoza, R., Stabila, P., Dean, B., Lee, A., Borges, S., Bouchard, B., Tao, W., 2012. Two-year intraocular delivery of ciliary neurotrophic factor by encapsulated cell technology implants in patients with chronic retinal degenerative diseases. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 53, 7484–91. doi:10.1167/iovs.12-9970
- Kaur, C., Foulds, W.S., Ling, E.A., 2008. Blood-retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. *Prog. Retin. Eye Res.* 27, 622–47. doi:10.1016/j.preteyeres.2008.09.003
- Kawamura, R., Inoue, M., Shinoda, H., Shinoda, K., Itoh, Y., Ishida, S., Tsubota, K., 2011. Incidence of increased intraocular pressure after subtenon injection of triamcinolone acetonide. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 27, 299–304. doi:10.1089/jop.2010.0184

- Keech, A.C., Mitchell, P., Summanen, P.A., O'Day, J., Davis, T.M.E., Moffitt, M.S., Taskinen, M.-R., Simes, R.J., Tse, D., Williamson, E., Merrifield, A., Laatikainen, L.T., d'Emden, M.C., Crimet, D.C., O'Connell, R.L., Colman, P.G., 2007. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 370, 1687–97. doi:10.1016/S0140-6736(07)61607-9
- Kern, T.S., Engerman, R.L., 1996. A mouse model of diabetic retinopathy. *Arch. Ophthalmol.* 114, 986–90.
- Kern, T.S., Miller, C.M., Du, Y., Zheng, L., Mohr, S., Ball, S.L., Kim, M., Jamison, J.A., Bingaman, D.P., 2007. Topical administration of nepafenac inhibits diabetes-induced retinal microvascular disease and underlying abnormalities of retinal metabolism and physiology. *Diabetes* 56, 373–9. doi:10.2337/db05-1621
- Kiddee, W., Trope, G.E., Sheng, L., Beltran-Agullo, L., Smith, M., Strungaru, M.H., Baath, J., Buys, Y.M., 2013. Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review. *Surv. Ophthalmol.* 58, 291–310. doi:10.1016/j.survophthal.2012.08.003
- Kim, J.T., Lee, D.H., Joe, S.G., Kim, J.-G., Yoon, Y.H., 2013. Changes in choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 54, 3378–84.
- Kim, S.J., Equi, R., Bressler, N.M., 2007. Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 114, 881–9. doi:10.1016/j.ophtha.2006.08.053
- Kirkegaard, C., Nørgaard, K., Snorgaard, O., Bek, T., Larsen, M., Lund-Andersen, H., 1990. Effect of one year continuous subcutaneous infusion of a somatostatin analogue, octreotide, on early retinopathy, metabolic control and thyroid function in Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Acta Endocrinol. (Copenh)*. 122, 766–72.
- Klein, B.E.K., 2007. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol.* 14, 179–83. doi:10.1080/09286580701396720
- Klein, B.E.K., Klein, R., 2003. Diabetic Retinopathy., in: Johnson, G., Minassian, D., Weale, R., West, S. (Eds.), *The Epidemiology of Eye Disease*. Hodder Arnold, London, UK, pp. 341–355.
- Klein, B.E.K., Knudtson, M.D., Tsai, M.Y., Klein, R., 2009. The relation of markers of inflammation and endothelial dysfunction to the prevalence and progression of diabetic retinopathy: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Arch. Ophthalmol.* 127, 1175–82. doi:10.1001/archophthalmol.2009.172
- Klein, R., Klein, B.E., Moss, S.E., 1984a. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 91, 1–9.
- Klein, R., Klein, B.E., Moss, S.E., Cruickshanks, K.J., 1998. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 105, 1801–15. doi:10.1016/S0161-6420(98)91020-X
- Klein, R., Klein, B.E., Moss, S.E., Davis, M.D., DeMets, D.L., 1984b. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch. Ophthalmol.* 102, 520–6.

- Klein, R., Klein, B.E., Moss, S.E., Davis, M.D., DeMets, D.L., 1984c. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch. Ophthalmol.* 102, 527–32.
- Klein, R., Meuer, S.M., Moss, S.E., Klein, B.E., 1989. The relationship of retinal microaneurysm counts to the 4-year progression of diabetic retinopathy. *Arch. Ophthalmol.* 107, 1780–5.
- Kodjikian, L., Souied, E.H., Mimoun, G., Mauget-Faÿsse, M., Behar-Cohen, F., Decullier, E., Huot, L., Aulagner, G., 2013. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology* 120, 2300–9. doi:10.1016/j.ophtha.2013.06.020
- Kong, Y.H., Kim, M.S., Lee, D.-Y., 2013. Comparison of the prevalence of islet autoantibodies according to age and disease duration in patients with type 1 diabetes mellitus. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 18, 65–70. doi:10.6065/apem.2013.18.2.65
- Korobelnik, J.-F., Do, D. V., Schmidt-Erfurth, U., Boyer, D.S., Holz, F.G., Heier, J.S., Midena, E., Kaiser, P.K., Terasaki, H., Marcus, D.M., Nguyen, Q.D., Jaffe, G.J., Slakter, J.S., Simader, C., Soo, Y., Schmelter, T., Yancopoulos, G.D., Stahl, N., Vitti, R., Berliner, A.J., Zeitz, O., Metzger, C., Brown, D.M., 2014. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.006
- Koss, M.J., Pfister, M., Koch, F.H., 2011. Inflammatory and angiogenic protein detection in the human vitreous: cytometric bead assay. *J. Ophthalmol.* 2011, 459251. doi:10.1155/2011/459251
- Koya, D., King, G.L., 1998. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 47, 859–66.
- Kroll, J., Waltenberger, J., 1998. VEGF-A induces expression of eNOS and iNOS in endothelial cells via VEGF receptor-2 (KDR). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 252, 743–6. doi:10.1006/bbrc.1998.9719
- Krzystolik, M.G., Afshari, M.A., Adamis, A.P., Gaudreault, J., Gragoudas, E.S., Michaud, N.A., Li, W., Connolly, E., O'Neill, C.A., Miller, J.W., 2002. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch. Ophthalmol.* 120, 338–46.
- Kuiper, E.J., Van Nieuwenhoven, F.A., de Smet, M.D., van Meurs, J.C., Tanck, M.W., Oliver, N., Klaassen, I., Van Noorden, C.J.F., Goldschmeding, R., Schlingemann, R.O., 2008. The angio-fibrotic switch of VEGF and CTGF in proliferative diabetic retinopathy. *PLoS One* 3, e2675. doi:10.1371/journal.pone.0002675
- Kumagai, K., Furukawa, M., Ogino, N., Larson, E., Iwaki, M., Tachi, N., 2009. Long-term follow-up of vitrectomy for diffuse nontractional diabetic macular edema. *Retina* 29, 464–72. doi:10.1097/IAE.0b013e31819c632f
- Kumar, P.R., Bhansali, A., Ravikiran, M., Bhansali, S., Dutta, P., Thakur, J.S., Sachdeva, N., Bhadada, S.K., Walia, R., 2010. Utility of glycated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: a community-based study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95, 2832–5. doi:10.1210/jc.2009-2433
- Kuppermann, B.D., Blumenkranz, M.S., Haller, J.A., Williams, G.A., Weinberg, D. V, Chou, C., Whitcup, S.M., 2007. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch. Ophthalmol.* 125, 309–17. doi:10.1001/archophth.125.3.309

- Kusari, J., Zhou, S., Padillo, E., Clarke, K.G., Gil, D.W., 2007. Effect of memantine on neuroretinal function and retinal vascular changes of streptozotocin-induced diabetic rats. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 48, 5152–9. doi:10.1167/iovs.07-0427
- Laíns and Figueira, J., Santos, A.R., Baltar, A., Costa, M., Nunes, S., Farinha, C., Pinto, R., Henriques, J., Silva, R., 2014. Choroidal thickness in diabetic retinopathy: the influence of antiangiogenic therapy. *Retina* 34, 1199–207. doi:10.1097/IAE.000000000000053
- Lam, D.S.C., Lai, T.Y.Y., Lee, V.Y.W., Chan, C.K.M., Liu, D.T.L., Mohamed, S., Li, C.-L., 2009. Efficacy of 1.25 MG versus 2.5 MG intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema: six-month results of a randomized controlled trial. *Retina* 29, 292–9. doi:10.1097/IAE.0b013e31819a2d61
- Lang, G.E., Berta, A., Eldem, B.M., Simader, C., Sharp, D., Holz, F.G., Sutter, F., Gerstner, O., Mitchell, P., 2013. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 120, 2004–12. doi:10.1016/j.ophtha.2013.02.019
- Langer, O., Rodriguez, D.A., Xenakis, E.M., McFarland, M.B., Berkus, M.D., Arrendondo, F., 1994. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 170, 1036–46; discussion 1046–7.
- Lanzagorta-Aresti, A., Palacios-Pozo, E., Menezo Rozalen, J.L., Navea-Tejerina, A., 2009. Prevention of vision loss after cataract surgery in diabetic macular edema with intravitreal bevacizumab: a pilot study. *Retina* 29, 530–5. doi:10.1097/IAE.0b013e31819c6302
- Lavinsky, D., Cardillo, J.A., Melo, L.A.S., Dare, A., Farah, M.E., Belfort, R., 2011. Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or high-density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 52, 4314–23. doi:10.1167/iovs.10-6828
- Leal, E.C., Manivannan, A., Hosoya, K.-I., Terasaki, T., Cunha-Vaz, J., Ambrósio, A.F., Forrester, J. V., 2007. Inducible nitric oxide synthase isoform is a key mediator of leukostasis and blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 48, 5257–65. doi:10.1167/iovs.07-0112
- Leal, S., Rosa, A., Figueira, J., Mira, J., Silva, R., Faria de Abreu, J.R., Cunha-Vaz, J.G., 2009. Triamcinolona Intravítrea na Cirurgia de Catarata do Doente com Edema Macular Diabético. *Oftalmologia* 33, 75–77.
- Lecleire-Collet, A., Audo, I., Aout, M., Girmens, J.-F., Sofroni, R., Erginay, A., Le Gargasson, J.-F., Mohand-Saïd, S., Meas, T., Guillausseau, P.-J., Vicaut, E., Paques, M., Massin, P., 2011. Evaluation of retinal function and flicker light-induced retinal vascular response in normotensive patients with diabetes without retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 52, 2861–7. doi:10.1167/iovs.10-5960
- Lee, C.M., Olk, R.J., 1991. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology* 98, 1594–602.
- Lee, S.H., Kim, J., Chung, H., Kim, H.C., 2014. Changes of choroidal thickness after treatment for diabetic retinopathy. *Curr. Eye Res.* 39, 736–44.
- Lee, S.J., Koh, H.J., 2009. Enlargement of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy after adjunctive intravitreal bevacizumab (avastin) with pars plana vitrectomy. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 25, 173–4. doi:10.1089/jop.2008.0092
- Levin, E.R., 1995. Endothelins. *N. Engl. J. Med.* 333, 356–63. doi:10.1056/NEJM199508103330607

Bibliografia

- Lev-Ran, A., Hwang, D.L., Miller, J.D., Josefsberg, Z., 1990. Excretion of epidermal growth factor (EGF) in diabetes. *Clin. Chim. Acta.* 192, 201–6.
- Li, B., Sharpe, E.E., Maupin, A.B., Teleron, A.A., Pyle, A.L., Carmeliet, P., Young, P.P., 2006. VEGF and PlGF promote adult vasculogenesis by enhancing EPC recruitment and vessel formation at the site of tumor neovascularization. *FASEB J.* 20, 1495–7. doi:10.1096/fj.05-5137fje
- Lichtlen, P., Lam, T.T., Nork, T.M., Streit, T., Urech, D.M., 2010. Relative contribution of VEGF and TNF- α in the cynomolgus laser-induced CNV model: comparing the efficacy of bevacizumab, adalimumab, and ESBA105. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 51, 4738–45. doi:10.1167/iovs.09-4890
- Liew, G., Wong, T.Y., Mitchell, P., Cheung, N., Wang, J.J., 2009. Retinopathy predicts coronary heart disease mortality. *Heart* 95, 391–4. doi:10.1136/hrt.2008.146670
- Likitmaskul, S., Wacharasindhu, S., Rawdaree, P., Ngarmukos, C., Deerochanawong, C., Suwanwalaikorn, S., Chetthakul, T., Bunnag, P., Kosachunhanun, N., Plengvidhaya, N., Leelawatana, R., Krittiyawong, S., Benjasuratwong, Y., Pratipanawatr, T., 2006. Thailand diabetes registry project: type of diabetes, glycemic control and prevalence of microvascular complications in children and adolescents with diabetes. *J. Med. Assoc. Thai.* 89 Suppl 1, S10–6.
- Lim, J.W., Lee, H.K., Shin, M.C., 2012. Comparison of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus triamcinolone in diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Ophthalmologica.* 227, 100–6. doi:10.1159/000331935
- Lim, T.H., Bae, S.H., Cho, Y.J., Lee, J.H., Kim, H.K., Sohn, Y.H., 2009. Concentration of vascular endothelial growth factor after intracameral bevacizumab injection in eyes with neovascular glaucoma. *Korean J. Ophthalmol.* 23, 188–92. doi:10.3341/kjo.2009.23.3.188
- Lima, L.H., Zweifel, S.A., Engelbert, M., Sorenson, J.A., Slakter, J.S., Cooney, M.J., Klancnik, J.M., Yannuzzi, L.A., Freund, K.B., 2009. Evaluation of safety for bilateral same-day intravitreal injections of antivascular endothelial growth factor therapy. *Retina* 29, 1213–7. doi:10.1097/IAE.0b013e3181b32d27
- Liu, Y., Leo, L.F., McGregor, C., Grivtishvili, A., Barnstable, C.J., Tombran-Tink, J., 2012. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) peptide eye drops reduce inflammation, cell death and vascular leakage in diabetic retinopathy in *Ins2(Akita)* mice. *Mol. Med.* 18, 1387–401. doi:10.2119/molmed.2012.00008
- Lobo, C., 2012. Pseudophakic cystoid macular edema. *Ophthalmologica.* 227, 61–7. doi:10.1159/000331277
- Lobo, C., Bernardes, R., Faria de Abreu, J.R., Cunha-Vaz, J.G., 1999. Novel imaging techniques for diabetic macular edema. *Doc. Ophthalmol.* 97, 341–7.
- Lobo, C.L., Bernardes, R.C., Cunha-Vaz, J.G., 2000. Alterations of the blood-retinal barrier and retinal thickness in preclinical retinopathy in subjects with type 2 diabetes. *Arch. Ophthalmol.* 118, 1364–9.
- Lobo, C.L., Bernardes, R.C., Santos, F.J., Cunha-Vaz, J.G., 1999. Mapping retinal fluorescein leakage with confocal scanning laser fluorometry of the human vitreous. *Arch. Ophthalmol.* 117, 631–7.
- Loftus, J. V, Sultan, M.B., Pleil, A.M., Macugen 1013 Study Group, 2011. Changes in vision- and health-related quality of life in patients with diabetic macular edema treated with pegaptanib sodium or sham. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 52, 7498–505. doi:10.1167/iovs.11-7613

- Lopes de Faria, J.M., Jalkh, A.E., Trempe, C.L., McMeel, J.W., 1999. Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. *Acta Ophthalmol. Scand.* 77, 170–5.
- Lopez-Lopez, F., Gomez-Ulla, F., Rodriguez-Cid, M.J., Arias, L., 2012. Triamcinolone and bevacizumab as adjunctive therapies to panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *ISRN Ophthalmol.* 2012, 267643. doi:10.5402/2012/267643
- Lövestam-Adrian, M., Svendenius, N., Agardh, E., 2000. Contrast sensitivity and visual recovery time in diabetic patients treated with panretinal photocoagulation. *Acta Ophthalmol. Scand.* 78, 672–6.
- Lowe, J., Araujo, J., Yang, J., Reich, M., Oldendorp, A., Shiu, V., Quarmby, V., Lowman, H., Lien, S., Gaudreault, J., Maia, M., 2007. Ranibizumab inhibits multiple forms of biologically active vascular endothelial growth factor in vitro and in vivo. *Exp. Eye Res.* 85, 425–30.
- Ludovico, J., Bernardes, R., Pires, I., Figueira, J., Lobo, C., Cunha-Vaz, J., 2003. Alterations of retinal capillary blood flow in preclinical retinopathy in subjects with type 2 diabetes. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 241, 181–186. doi:10.1007/s00417-002-0520-9
- Lund-Andersen, H., Larsen, M., Dalgaard, P., Olsen, W., 1987. Fluorescein and fluorescein glucuronide in the vitreous body of diabetic patients. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 225, 173–6.
- Luttrull, J.K., Dorin, G., 2012. Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation (SDM) as invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema: a review. *Curr. Diabetes Rev.* 8, 274–84.
- Luttrull, J.K., Musch, D.C., Spink, C.A., 2008. Subthreshold diode micropulse panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond).* 22, 607–12. doi:10.1038/sj.eye.6702725
- Luttrull, J.K., Sinclair, S.H., 2014. SAFETY OF TRANSFOVEAL SUBTHRESHOLD DIODE MICROPULSE LASER FOR FOVEA-INVOLVING DIABETIC MACULAR EDEMA IN EYES WITH GOOD VISUAL ACUITY. *Retina.* doi:10.1097/IAE.0000000000000177
- Luttrull JK, 2010. Subthreshold retinal photocoagulation for diabetic retinopathy., in: Boyd, S., Cortez, R., Sabates, N. (Eds.), *Retinal and Vitreoretinal Diseases and Surgery*. Jaypee- Highlights Medical Publishers, Inc, Panama, Rep. of Panama, pp. 84–119.
- Luu, C.D., Szental, J.A., Lee, S.-Y., Lavanya, R., Wong, T.Y., 2010. Correlation between retinal oscillatory potentials and retinal vascular caliber in type 2 diabetes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 51, 482–6. doi:10.1167/iovs.09-4069
- Madeira, D., Rodrigues, V., Monteiro Aquino, M., 2007. New proposal of pan retinal photocoagulation for the treatment of proliferative diabetic retinopathy (external ring photocoagulation). [WWW Document]. 7th EURETINA Congr. Monte Carlo, Monaco, 17 - 20 May 2007. URL http://www.euretina.org/Events/07Monte/freepaper_desc.asp?id=75
- Magee, M.S., Walden, C.E., Benedetti, T.J., Knopp, R.H., 1993. Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal morbidity. *JAMA* 269, 609–15.
- Maharaj, A.S.R., D'Amore, P.A., 2007. Roles for VEGF in the adult. *Microvasc. Res.* 74, 100–13.
- Maia, M., Farah, M.E., Belfort, R.N., Penha, F.M., Lima Filho, A.A.S., Aggio, F.B., Belfort, R., 2007. Effects of intravitreal triamcinolone acetate injection with and without preservative. *Br. J. Ophthalmol.* 91, 1122–4. doi:10.1136/bjo.2007.115386

Bibliografia

- Mainster, M.A., 1999. Decreasing retinal photocoagulation damage: principles and techniques. *Semin. Ophthalmol.* 14, 200–9. doi:10.153/SOPH01400200
- Maraschin, J. de F., 2012. Classification of diabetes. *Adv. Exp. Med. Biol.* 771, 12–9.
- Margolis, R., Kaiser, P., 2008. Diagnostic Modalities in Diabetic Retinopathy., in: Duh, E. (Ed.), *Contemporary Diabetes: Diabetic Retinopathy*. Human Press, Totowa, NJ, pp. 109–133.
- Marneros, A.G., Fan, J., Yokoyama, Y., Gerber, H.P., Ferrara, N., Crouch, R.K., Olsen, B.R., 2005. Vascular endothelial growth factor expression in the retinal pigment epithelium is essential for choriocapillaris development and visual function. *Am. J. Pathol.* 167, 1451–9.
- Marshall, S.M., Flyvbjerg, A., 2006. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *BMJ* 333, 475–80. doi:10.1136/bmj.38922.650521.80
- Martin, D.F., Maguire, M.G., Fine, S.L., Ying, G., Jaffe, G.J., Grunwald, J.E., Toth, C., Redford, M., Ferris, F.L., 2012. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 119, 1388–98. doi:10.1016/j.ophtha.2012.03.053
- Mason, J.O., Yunker, J.J., Vail, R., McGwin, G., 2008. Intravitreal bevacizumab (Avastin) prevention of panretinal photocoagulation-induced complications in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 28, 1319–24. doi:10.1097/IAE.0b013e31818356fb
- Massin, P., 2010. RESOLVE study: ranibizumab in diabetic macular edema - ONLINE APPENDIX. [WWW Document]. ©2010 Am. Diabetes Assoc. Publ. online <http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/dc10-0493/DC1>. URL <http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/dc10-0493/DC1>
- Massin, P., Bandello, F., Garweg, J.G., Hansen, L.L., Harding, S.P., Larsen, M., Mitchell, P., Sharp, D., Wolf-Schnurrbusch, U.E.K., Gekkieva, M., Weichselberger, A., Wolf, S., 2010. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 33, 2399–405. doi:10.2337/dc10-0493
- Massin, P., Duguid, G., Erginay, A., Haouchine, B., Gaudric, A., 2003. Optical coherence tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Am. J. Ophthalmol.* 135, 169–77.
- Matsunaga, N., Ozeki, H., Hirabayashi, Y., Shimada, S., Ogura, Y., 2005. Histopathologic evaluation of the internal limiting membrane surgically excised from eyes with diabetic maculopathy. *Retina* 25, 311–6.
- Matthews, D.R., Stratton, I.M., Aldington, S.J., Holman, R.R., Kohner, E.M., 2004. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch. Ophthalmol.* 122, 1631–40. doi:10.1001/archophth.122.11.1631
- Mauer, M., Zinman, B., Gardiner, R., Suissa, S., Sinaiko, A., Strand, T., Drummond, K., Donnelly, S., Goodyer, P., Gubler, M.C., Klein, R., 2009. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 361, 40–51. doi:10.1056/NEJMoa0808400
- Mayfield, J., 1998. Diagnosis and classification of diabetes mellitus: new criteria. *Am. Fam. Physician* 58, 1355–62, 1369–70.
- McDonald, H.R., Schatz, H., 1985. Grid photocoagulation for diffuse macular edema. *Retina* 5, 65–72.

- McGill, J.B., King, G.L., Berg, P.H., Price, K.L., Kles, K.A., Bastyr, E.J., Hyslop, D.L., 2006. Clinical safety of the selective PKC-beta inhibitor, ruboxistaurin. *Expert Opin. Drug Saf.* 5, 835–45. doi:10.1517/14740338.5.6.835
- McMeel, J.W., Trempe, C.L., Franks, E.B., 1977. Diabetic maculopathy. *Trans. Sect. Ophthalmol. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 83, OP476–87.
- Mehdizadeh, M., Lotfi, M., Ghoddusi Johari, H., Ghassemifar, V., Afarid, M., 2012. Blood flow parameters of the central retinal and internal carotid arteries in asymmetric diabetic retinopathy. *J. Ophthalmic Vis. Res.* 7, 295–9.
- Menchini, U., Cappelli, S., Virgili, G., 2003. Cataract surgery and diabetic retinopathy. *Semin. Ophthalmol.* 18, 103–8. doi:10.1076/soph.18.3.103.29805
- Merante, D., Menchini, F., Truitt, K.E., Bandello, F.M., 2010. Diabetic macular edema: correlations with available diabetes therapies--evidence across a qualitative review of published literature from MEDLINE and EMBASE. *Drug Saf.* 33, 643–52. doi:10.2165/11538340-000000000-00000
- Messias, A., Ramos Filho, J.A., Messias, K., Almeida, F.P.P., Costa, R.A., Scott, I.U., Gekeler, F., Jorge, R., 2012. Electroretinographic findings associated with panretinal photocoagulation (PRP) versus PRP plus intravitreal ranibizumab treatment for high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Doc. Ophthalmol.* 124, 225–36. doi:10.1007/s10633-012-9322-5
- Metzger, B.E., 1991. Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 40 Suppl 2, 197–201.
- Metzger, B.E., Gabbe, S.G., Persson, B., Buchanan, T.A., Catalano, P.A., Damm, P., Dyer, A.R., Leiva, A. de, Hod, M., Kitzmiller, J.L., Lowe, L.P., McIntyre, H.D., Oats, J.J.N., Omori, Y., Schmidt, M.I., 2010. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 33, 676–82. doi:10.2337/dc09-1848
- Michaelides, M., Fraser-Bell, S., Hamilton, R., Kaines, A., Egan, C., Bunce, C., Peto, T., Hykin, P., 2010a. Macular perfusion determined by fundus fluorescein angiography at the 4-month time point in a prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (Bolt Study): Report 1. *Retina* 30, 781–6.
- Michaelides, M., Kaines, A., Hamilton, R.D., Fraser-Bell, S., Rajendram, R., Quhill, F., Boos, C.J., Xing, W., Egan, C., Peto, T., Bunce, C., Leslie, R.D., Hykin, P.G., 2010b. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology* 117, 1078–1086.e2. doi:10.1016/j.ophtha.2010.03.045
- Min, S.H., Lee, T.-I., Chung, Y.S., Kim, H.K., 2006. Transforming growth factor-beta levels in human aqueous humor of glaucomatous, diabetic and uveitic eyes. *Korean J. Ophthalmol.* 20, 162–5.
- Mitchell, P., Annemans, L., Gallagher, M., Hasan, R., Thomas, S., Gairy, K., Knudsen, M., Onwordi, H., 2012. Cost-effectiveness of ranibizumab in treatment of diabetic macular oedema (DME) causing visual impairment: evidence from the RESTORE trial. *Br. J. Ophthalmol.* 96, 688–93. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-300726
- Mitchell, P., Bandello, F., Schmidt-Erfurth, U., Lang, G.E., Massin, P., Schlingemann, R.O., Sutter, F., Simader, C., Burian, G., Gerstner, O., Weichselberger, A., 2011. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118, 615–25. doi:10.1016/j.ophtha.2011.01.031

- Mitchell, P., Wong, T.Y., 2014. Management paradigms for diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 157, 505–13.e1–8. doi:10.1016/j.ajo.2013.11.012
- Montero, J.A., Ruiz-Moreno, J.M., 2009. Intravitreal inserts of steroids to treat diabetic macular edema. *Curr. Diabetes Rev.* 5, 26–32.
- Moorman, C.M., Hamilton, A.M., 1999. Clinical applications of the MicroPulse diode laser. *Eye (Lond)*. 13 (Pt 2), 145–50. doi:10.1038/eye.1999.41
- Moradian, S., Ahmadi, H., Malihi, M., Soheilian, M., Dehghan, M.H., Azarmina, M., 2008. Intravitreal bevacizumab in active progressive proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 246, 1699–705. doi:10.1007/s00417-008-0914-4
- Mordenti, J., Cuthbertson, R.A., Ferrara, N., Thomsen, K., Berleau, L., Licko, V., Allen, P.C., Valverde, C.R., Meng, Y.G., Fei, D.T., Fourre, K.M., Ryan, A.M., 1999. Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol. Pathol.* 27, 536–44.
- Muqit, M.M.K., Marcellino, G.R., Henson, D.B., Young, L.B., Patton, N., Charles, S.J., Turner, G.S., Stanga, P.E., 2013. Optos-guided pattern scan laser (Pascal)-targeted retinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 91, 251–8. doi:10.1111/j.1755-3768.2011.02307.x
- Murata, T., Ishibashi, T., Khalil, A., Hata, Y., Yoshikawa, H., Inomata, H., 1995. Vascular endothelial growth factor plays a role in hyperpermeability of diabetic retinal vessels. *Ophthalmic Res.* 27, 48–52.
- Murtha, T., Cavallerano, J., 2007. The management of diabetic eye disease in the setting of cataract surgery. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 18, 13–8. doi:10.1097/ICU.0b013e32801129fc
- Nagpal, M., Marlecha, S., Nagpal, K., 2010. Comparison of laser photocoagulation for diabetic retinopathy using 532-nm standard laser versus multispot pattern scan laser. *Retina* 30, 452–8. doi:10.1097/IAE.0b013e3181c70127
- Nakamura, Y., Mitamura, Y., Ogata, K., Arai, M., Takatsuna, Y., Yamamoto, S., 2010. Functional and morphological changes of macula after subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular oedema. *Eye (Lond)*. 24, 784–8. doi:10.1038/eye.2009.207
- National Diabetes Data Group, 1979. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 28, 1039–57.
- National Diabetes Data Group, 1995. *Diabetes in America*, 2nd editio. ed. National Institutes of Health, Washington, DC.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2012. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration (TA155). [WWW Document]. URL <http://publications.nice.org.uk/ranibizumab-and-pegaptanib-for-the-treatment-of-age-related-macular-degeneration-ta155/about-this-guidance>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2013. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for treating chronic diabetic macular oedema after an inadequate response to prior therapy (rapid review of technology appraisal guidance 271). [WWW Document]. URL <http://www.nice.org.uk/guidance/TA301>

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2013. UK's NICE backs use of Novartis' Lucentis for diabetic macular edema [WWW Document]. URL <http://www.thepharmaletter.com/article/uk-s-nice-backs-use-of-novartis-lucentis-for-diabetic-macular-edema> (accessed 7.27.13).
- Nauck, M., Karakiulakis, G., Perruchoud, A.P., Papakonstantinou, E., Roth, M., 1998. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur. J. Pharmacol.* 341, 309–15.
- Nauck, M., Roth, M., Tamm, M., Eickelberg, O., Wieland, H., Stulz, P., Perruchoud, A.P., 1997. Induction of vascular endothelial growth factor by platelet-activating factor and platelet-derived growth factor is downregulated by corticosteroids. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 16, 398–406. doi:10.1165/ajrcmb.16.4.9115750
- Nepomuceno, A.B., Takaki, E., Paes de Almeida, F.P., Peroni, R., Cardillo, J.A., Siqueira, R.C., Scott, I.U., Messias, A., Jorge, R., 2013. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 156, 502–10.e2. doi:10.1016/j.ajo.2013.04.026
- Neubauer, A.S., Ulbig, M.W., 2007. Laser treatment in diabetic retinopathy. *Ophthalmologica.* 221, 95–102. doi:10.1159/000098254
- Nguyen, D.H., Luo, J., Zhang, K., Zhang, M., 2013. Current therapeutic approaches in neovascular age-related macular degeneration. *Discov. Med.* 15, 343–8.
- Nguyen, Q.D., Brown, D.M., Marcus, D.M., Boyer, D.S., Patel, S., Feiner, L., Gibson, A., Sy, J., Rundle, A.C., Hopkins, J.J., Rubio, R.G., Ehrlich, J.S., 2012. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 119, 789–801. doi:10.1016/j.ophtha.2011.12.039
- Nguyen, Q.D., Shah, S.M., Heier, J.S., Do, D. V, Lim, J., Boyer, D., Abraham, P., Campochiaro, P.A., READ-2 Study Group, 2009. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 116, 2175–81.e1. doi:10.1016/j.ophtha.2009.04.023
- Nguyen, Q.D., Shah, S.M., Khwaja, A.A., Channa, R., Hafez, E., Do, D. V, Boyer, D., Heier, J.S., Abraham, P., Thach, A.B., Lit, E.S., Foster, B.S., Kruger, E., Dugel, P., Chang, T., Das, A., Ciulla, T.A., Pollack, J.S., Lim, J.I., Elliott, D., Eliot, D., Campochiaro, P.A., 2010. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 117, 2146–51. doi:10.1016/j.ophtha.2010.08.016
- Nguyen, Q.D., Tatlipinar, S., Shah, S.M., Haller, J.A., Quinlan, E., Sung, J., Zimmer-Galler, I., Do, D. V, Campochiaro, P.A., 2006. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 142, 961–9. doi:10.1016/j.ajo.2006.06.068
- Nguyen-Khoa, B.-A., Goehring, E.L., Werther, W., Fung, A.E., Do, D. V, Apte, R.S., Jones, J.K., 2012. Hospitalized cardiovascular events in patients with diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol.* 12, 11. doi:10.1186/1471-2415-12-11
- Nonaka, A., Kiryu, J., Tsujikawa, A., Yamashiro, K., Nishijima, K., Kamizuru, H., Ieki, Y., Miyamoto, K., Nishiwaki, H., Honda, Y., Ogura, Y., 2002. Inflammatory response after scatter laser photocoagulation in nonphotocoagulated retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 43, 1204–9.
- Nunes, S., Figueira, J.P., Bernardes, R.C., Cunha-Vaz, J.G., 2005. Mild CSME Measured by RTA I and OCT II. Correlation With Fundus photography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46, E–Abstract 348.

- Nunes, S., Pires, I., Rosa, A., Duarte, L., Bernardes, R., Cunha-Vaz, J., 2009. Microaneurysm turnover is a biomarker for diabetic retinopathy progression to clinically significant macular edema: findings for type 2 diabetics with nonproliferative retinopathy. *Ophthalmologica*. 223, 292–7. doi:10.1159/000213639
- Okamoto, N., Tobe, T., Hackett, S.F., Ozaki, H., Viores, M.A., LaRochelle, W., Zack, D.J., Campochiaro, P.A., 1997. Transgenic mice with increased expression of vascular endothelial growth factor in the retina: a new model of intraretinal and subretinal neovascularization. *Am. J. Pathol.* 151, 281–91.
- Olafsdottir, E., Andersson, D.K., Stefánsson, E., 2007. Visual acuity in a population with regular screening for type 2 diabetes mellitus and eye disease. *Acta Ophthalmol. Scand.* 85, 40–5. doi:10.1111/j.1600-0420.2006.00753.x
- Ollendorf, D.A., Colby, J.A., Pearson, S.D., 2013. Comparative effectiveness of anti-VEGF agents for diabetic macular edema. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 29, 392–401. doi:10.1017/S0266462313000500
- Osaadon, P., Fagan, X.J., Lifshitz, T., Levy, J., 2014. A review of anti-VEGF agents for proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 28, 510–20. doi:10.1038/eye.2014.13
- Otani, A., Takagi, H., Suzuma, K., Honda, Y., 1998. Angiotensin II potentiates vascular endothelial growth factor-induced angiogenic activity in retinal microcapillary endothelial cells. *Circ. Res.* 82, 619–28.
- Otani, T., Kishi, S., Maruyama, Y., 1999. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am. J. Ophthalmol.* 127, 688–93.
- Othman, I.S., Eissa, S.A., Kotb, M.S., Sadek, S.H., 2014. Subthreshold diode-laser micropulse photocoagulation as a primary and secondary line of treatment in management of diabetic macular edema. *Clin. Ophthalmol.* 8, 653–9. doi:10.2147/OPHTH.S59669
- Otsuka, H., Kawano, H., Sonoda, S., Nakamura, M., Sakamoto, T., 2013. Particle-induced endophthalmitis: possible mechanisms of sterile endophthalmitis after intravitreal triamcinolone. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 54, 1758–66. doi:10.1167/iovs.12-11247
- Ottiger, M., Thiel, M.A., Feige, U., Lichtlen, P., Urech, D.M., 2009. Efficient intraocular penetration of topical anti-TNF-alpha single-chain antibody (ESBA105) to anterior and posterior segment without penetration enhancer. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 50, 779–86. doi:10.1167/iovs.08-2372
- Oubraham, H., Cohen, S.Y., Samimi, S., Marotte, D., Bouzaher, I., Bonicel, P., Fajnkuchen, F., Tadayoni, R., 2011. Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 31, 26–30. doi:10.1097/IAE.0b013e3181de5609
- Pacella, E., Vestri, A.R., Muscella, R., Carbotti, M.R., Castellucci, M., Coi, L., Turchetti, P., Pacella, F., 2013. Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) in patients with persistent diabetic macular edema. *Clin. Ophthalmol.* 7, 1423–8. doi:10.2147/OPHTH.S48364
- Patel, J.I., Hykin, P.G., Gregor, Z.J., Boulton, M., Cree, I.A., 2005. Angiopoietin concentrations in diabetic retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 89, 480–3. doi:10.1136/bjo.2004.049940
- Patel, J.I., Hykin, P.G., Schadt, M., Luong, V., Fitzke, F., Gregor, Z.J., 2006. Pars plana vitrectomy with and without peeling of the inner limiting membrane for diabetic macular edema. *Retina* 26, 5–13.

- Patz, A., 1980. Studies on retinal neovascularization. Friedenwald Lecture. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 19, 1133–8.
- Patz, A., 1982. Clinical and experimental studies on retinal neovascularization. XXXIX Edward Jackson Memorial Lecture. *Am. J. Ophthalmol.* 94, 715–43.
- PKC-DRS Study Group, 2005. The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical. *Diabetes* 54, 2188–97.
- Praidou, A., Klangas, I., Papakonstantinou, E., Androudi, S., Georgiadis, N., Karakiulakis, G., Dimitrakos, S., 2009. Vitreous and serum levels of platelet-derived growth factor and their correlation in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Curr. Eye Res.* 34, 152–61. doi:10.1080/02713680802585920
- Presta, L.G., Chen, H., O'Connor, S.J., Chisholm, V., Meng, Y.G., Krummen, L., Winkler, M., Ferrara, N., 1997. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res.* 57, 4593–9.
- Preti, R.C., Ramirez, L.M.V., Monteiro, M.L.R., Carra, M.K., Pelayes, D.E., Takahashi, W.Y., 2013a. Contrast sensitivity evaluation in high risk proliferative diabetic retinopathy treated with panretinal photocoagulation associated or not with intravitreal bevacizumab injections: a randomised clinical trial. *Br. J. Ophthalmol.* 97, 885–9. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-302675
- Preti, R.C., Vasquez Ramirez, L.M., Ribeiro Monteiro, M.L., Pelayes, D.E., Takahashi, W.Y., 2013b. Structural and functional assessment of macula in patients with high-risk proliferative diabetic retinopathy submitted to panretinal photocoagulation and associated intravitreal bevacizumab injections: a comparative, randomised, controlled trial. *Ophthalmologica.* 230, 1–8. doi:10.1159/000348605
- Qaum, T., Xu, Q., Jousseaume, A.M., Clemens, M.W., Qin, W., Miyamoto, K., Hassessian, H., Wiegand, S.J., Rudge, J., Yancopoulos, G.D., Adamis, A.P., 2001. VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42, 2408–13.
- Qi, H.-P., Bi, S., Wei, S.-Q., Cui, H., Zhao, J.-B., 2012. Intravitreal versus subtenon triamcinolone acetonide injection for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Curr. Eye Res.* 37, 1136–47. doi:10.3109/02713683.2012.705412
- Querques, G., Lattanzio, R., Querques, L., Del Turco, C., Forte, R., Pierro, L., Souied, E.H., Bandello, F., 2012. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in type 2 diabetes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*
- Rajendram, R., Fraser-Bell, S., Kaines, A., Michaelides, M., Hamilton, R.D., Esposti, S.D., Peto, T., Egan, C., Bunce, C., Leslie, R.D., Hykin, P.G., 2012. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch. Ophthalmol.* 130, 972–9. doi:10.1001/archophthalmol.2012.393
- Rand, L.I., Prud'homme, G.J., Ederer, F., Canner, P.L., 1985. Factors influencing the development of visual loss in advanced diabetic retinopathy. Diabetic Retinopathy Study (DRS) Report No. 10. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 26, 983–91.
- Rangasamy, S., Srinivasan, R., Maestas, J., McGuire, P.G., Das, A., 2011. A potential role for angiopoietin 2 in the regulation of the blood-retinal barrier in diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 52, 3784–91. doi:10.1167/iops.10-6386

Bibliografia

- Rauen, P.I., Ribeiro, J.A.S., Almeida, F.P.P., Scott, I.U., Messias, A., Jorge, R., 2012. Intravitreal injection of ranibizumab during cataract surgery in patients with diabetic macular edema. *Retina* 32, 1799–803. doi:10.1097/IAE.0b013e31824bebb8
- Reddy, S., Hu, A., Schwartz, S.D., 2009. Ultra Wide Field Fluorescein Angiography Guided Targeted Retinal Photocoagulation (TRP). *Semin. Ophthalmol.* 24, 9–14. doi:10.1080/08820530802519899
- Regatieri, C. V, Branchini, L., Carmody, J., Fujimoto, J.G., Duker, J.S., 2012. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Retina* 32, 563–8. doi:10.1097/IAE.0b013e31822f5678
- Reibaldi, M., Russo, A., Zagari, M., Toro, M., Grande De, V., Cifalinò, V., Rametta, S., Faro, S., Longo, A., 2012. Resolution of Persistent Cystoid Macular Edema due to Central Retinal Vein Occlusion in a Vitrectomized Eye following Intravitreal Implant of Dexamethasone 0.7 mg. *Case Rep. Ophthalmol.* 3, 30–4. doi:000336273
- Resnikoff, S., Pascolini, D., Etya'ale, D., Kocur, I., Pararajasegaram, R., Pokharel, G.P., Mariotti, S.P., 2004. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull. World Health Organ.* 82, 844–51. doi:/S0042-96862004001100009
- Ribeiro, M., Figueira, J., Cunha-Vaz, J., 2011. Management of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmol. Int.* 6, 38–43.
- Ribeiro, M.L., Nunes, S.G., Cunha-Vaz, J.G., 2013. Microaneurysm turnover at the macula predicts risk of development of clinically significant macular edema in persons with mild nonproliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 36, 1254–9. doi:10.2337/dc12-1491
- Rishi, P., Rishi, E., Kuniyal, L., Mathur, G., 2012. Short-term results of intravitreal dexamethasone implant (OZURDEX®) in treatment of recalcitrant diabetic macular edema: A case series. *Oman J. Ophthalmol.* 5, 79–82. doi:10.4103/0974-620X.99368
- Roglic, G., Unwin, N., 2010. Mortality attributable to diabetes: estimates for the year 2010. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 87, 15–9. doi:10.1016/j.diabres.2009.10.006
- Rosenfeld, P.J., Fung, A.E., Puliafito, C.A., 2005a. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging* 36, 336–9.
- Rosenfeld, P.J., Moshfeghi, A.A., Puliafito, C.A., 2005b. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging* 36, 331–5.
- Roy, M.S., Klein, R., O'Colmain, B.J., Klein, B.E.K., Moss, S.E., Kempen, J.H., 2004. The prevalence of diabetic retinopathy among adult type 1 diabetic persons in the United States. *Arch. Ophthalmol.* 122, 546–51. doi:10.1001/archophth.122.4.546
- Roysarkar, T.K., Gupta, A., Dash, R.J., Dogra, M.R., 1993. Effect of insulin therapy on progression of retinopathy in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Ophthalmol.* 115, 569–74.
- Russell, P.W., Sekuler, R., Fetkenhour, C., 1985. Visual function after pan-retinal photocoagulation: a survey. *Diabetes Care* 8, 57–63.
- Ryu, C.L., Elfersy, A., Desai, U., Hessburg, T., Edwards, P., Gao, H., 2014. The effect of antivascular endothelial growth factor therapy on the development of neovascular glaucoma after central

- retinal vein occlusion: a retrospective analysis. *J. Ophthalmol.* 2014, 317694. doi:10.1155/2014/317694
- Saaddine, J.B., Honeycutt, A.A., Narayan, K.M.V., Zhang, X., Klein, R., Boyle, J.P., 2008. Projection of diabetic retinopathy and other major eye diseases among people with diabetes mellitus: United States, 2005-2050. *Arch. Ophthalmol.* 126, 1740–7. doi:10.1001/archophth.126.12.1740
- Saint-Geniez, M., Maldonado, A.E., D'Amore, P.A., 2006. VEGF expression and receptor activation in the choroid during development and in the adult. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47, 3135–42.
- Salam, A., DaCosta, J., Sivaprasad, S., 2010. Anti-vascular endothelial growth factor agents for diabetic maculopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 94, 821–6. doi:10.1136/bjo.2009.163576
- Salam, A., Mathew, R., Sivaprasad, S., 2011. Treatment of proliferative diabetic retinopathy with anti-VEGF agents. *Acta Ophthalmol.* 89, 405–11. doi:10.1111/j.1755-3768.2010.02079.x
- Santos, A.R., Gomes, S.C., Figueira, J., Nunes, S., Lobo, C.L., Cunha-Vaz, J.G., 2014. Degree of decrease in central retinal thickness predicts visual acuity response to intravitreal ranibizumab in diabetic macular edema. *Ophthalmologica.* 231, 16–22. doi:10.1159/000355487
- Santos, J., Freire, A., Mira, L., Azevedo, M., Manso, C., 1984. Metabolismo do sorbitol e diabetes. *Acta Med. Port.* 5, 241–249.
- Sarao, V., Veritti, D., Boscia, F., Lanzetta, P., 2014. Intravitreal steroids for the treatment of retinal diseases. *ScientificWorldJournal.* 2014, 989501. doi:10.1155/2014/989501
- Saravia, M., 2011. Persistent diffuse diabetic macular edema. The role of the internal limiting membrane as a selective membrane: the oncotic theory. *Med. Hypotheses* 76, 858–60. doi:10.1016/j.mehy.2011.02.036
- Sayanagi, K., Jo, Y., Ikuno, Y., 2011. Transient Choroidal Thinning after Intravitreal Bevacizumab Injection for Myopic Choroidal Neovascularization. *J. Clin. Exp. Ophthalmol.* 02. doi:10.4172/2155-9570.1000165
- Schmidt-Erfurth, U., Lang, G.E., Holz, F.G., Schlingemann, R.O., Lanzetta, P., Massin, P., Gerstner, O., Bouazza, A.S., Shen, H., Osborne, A., Mitchell, P., RESTORE Extension Study Group, 2014. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 121, 1045–53. doi:10.1016/j.ophtha.2013.11.041
- Schoenberger, S.D., Miller, D.M., Riemann, C.D., Foster, R.E., Sisk, R.A., Hutchins, R.K., Petersen, M.R., 2011. Outcomes of 25-gauge pars plana vitrectomy in the surgical management of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging* 42, 474–80. doi:10.3928/15428877-20110901-02
- Schraermeyer, U., Julien, S., 2012. Formation of immune complexes and thrombotic microangiopathy after intravitreal injection of bevacizumab in the primate eye. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 250, 1303–13.
- Schröder, S., Palinski, W., Schmid-Schönbein, G.W., 1991. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. *Am. J. Pathol.* 139, 81–100.
- Sebag, J., Buzney, S.M., Belyea, D.A., Kado, M., McMeel, J.W., Trempe, C.L., 1990. Posterior vitreous detachment following panretinal laser photocoagulation. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 228, 5–8.

- Senger, D.R., Van de Water, L., Brown, L.F., Nagy, J.A., Yeo, K.T., Yeo, T.K., Berse, B., Jackman, R.W., Dvorak, A.M., Dvorak, H.F., 1993. Vascular permeability factor (VPF, VEGF) in tumor biology. *Cancer Metastasis Rev.* 12, 303–24.
- Sfikakis, P.P., Grigoropoulos, V., Emfietzoglou, I., Theodossiadis, G., Tentolouris, N., Delicha, E., Katsiari, C., Alexiadou, K., Hatzigelaki, E., Theodossiadis, P.G., 2010. Infliximab for diabetic macular edema refractory to laser photocoagulation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover, 32-week study. *Diabetes Care* 33, 1523–8. doi:10.2337/dc09-2372
- Shah, M.A., 2014. The development of bevacizumab in noncolorectal gastrointestinal malignancies: gastroesophageal, pancreatic, and hepatocellular carcinoma. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 12, 239–46.
- Shamsi, H.N. Al, Masaud, J.S., Ghazi, N.G., 2013. Diabetic macular edema: New promising therapies. *World J. Diabetes* 4, 324–38. doi:10.4239/wjd.v4.i6.324
- Sheetz, M.J., Aiello, L.P., Davis, M.D., Danis, R., Bek, T., Cunha-Vaz, J., Shahri, N., Berg, P.H., MBDL and MBCU Study Groups, 2013. The effect of the oral PKC β inhibitor ruboxistaurin on vision loss in two phase 3 studies. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 54, 1750–7. doi:10.1167/iovs.12-11055
- Shen, J., Campochiaro, P., Seidel, C., Dong, A., Frye, M., McClung, J., Hackett, S., Howard, B., Vestweber, D., Peters, K., 2013. Blockade of Vascular Endothelial Protein Tyrosine Phosphatase: A Novel Approach to Stabilizing the Retinal Vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54, E–Abstract 6094.
- Shimomura, Y., Hirata, A., Ishikawa, S., Okinami, S., 2009. Changes in choriocapillaris fenestration of rat eyes after intravitreal bevacizumab injection. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 247, 1089–94.
- Shimura, M., Nakazawa, T., Yasuda, K., Nishida, K., 2007. Diclofenac prevents an early event of macular thickening after cataract surgery in patients with diabetes. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 23, 284–91. doi:10.1089/jop.2006.134
- Shimura, M., Yasuda, K., Nakazawa, T., Kano, T., Ohta, S., Tamai, M., 2003. Quantifying alterations of macular thickness before and after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Ophthalmology* 110, 2386–94. doi:10.1016/j.ophtha.2003.05.008
- Silva, K.C., Rosales, M.A.B., Biswas, S.K., Lopes de Faria, J.B., Lopes de Faria, J.M., 2009. Diabetic retinal neurodegeneration is associated with mitochondrial oxidative stress and is improved by an angiotensin receptor blocker in a model combining hypertension and diabetes. *Diabetes* 58, 1382–90. doi:10.2337/db09-0166
- Sinawat, S., Rattanapakorn, T., Sanguansak, T., Yospaiboon, Y., 2013. Intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy with new dense vitreous hemorrhage after full panretinal photocoagulation. *Eye (Lond)*. 27, 1391–6. doi:10.1038/eye.2013.200
- Singh, R., Alpern, L., Jaffe, G.J., Lehmann, R.P., Lim, J., Reiser, H.J., Sall, K., Walters, T., Sager, D., 2012. Evaluation of nepafenac in prevention of macular edema following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy. *Clin. Ophthalmol.* 6, 1259–69. doi:10.2147/OPHTH.S31902
- Sivaprasad, S., Crosby-Nwaobi, R., Esposti, S.D., Esposti, S., Peto, T., Rajendram, R., Michaelides, M., Hykin, P., 2013a. Structural and functional measures of efficacy in response to bevacizumab monotherapy in diabetic macular oedema: exploratory analyses of the BOLT study (report 4). *PLoS One* 8, e72755. doi:10.1371/journal.pone.0072755

- Sivaprasad, S., Crosby-Nwaobi, R., Heng, L.Z., Peto, T., Michaelides, M., Hykin, P., 2013b. Injection frequency and response to bevacizumab monotherapy for diabetic macular oedema (BOLT Report 5). *Br. J. Ophthalmol.* 97, 1177–80. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303168
- Sivaprasad, S., Ikeji, F., Xing, W., Lightman, S., 2007. Tomographic assessment of therapeutic response to uveitic macular oedema. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 35, 719–23. doi:10.1111/j.1442-9071.2007.01577.x
- Sjølie, A.K., Chaturvedi, N., 2002. The retinal renin-angiotensin system: implications for therapy in diabetic retinopathy. *J. Hum. Hypertens.* 16 Suppl 3, S42–6. doi:10.1038/sj.jhh.1001438
- Sjølie, A.K., Klein, R., Porta, M., Orchard, T., Fuller, J., Parving, H.H., Bilous, R., Chaturvedi, N., 2008. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 372, 1385–93. doi:10.1016/S0140-6736(08)61411-7
- Skyler, J.S., Bergenstal, R., Bonow, R.O., Buse, J., Deedwania, P., Gale, E.A.M., Howard, B. V., Kirkman, M.S., Kosiborod, M., Reaven, P., Sherwin, R.S., 2009. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology. *Diabetes Care* 32, 187–92. doi:10.2337/dc08-9026
- Sloan, F.A., Grossman, D.S., Lee, P.P., 2009. Effects of receipt of guideline-recommended care on onset of diabetic retinopathy and its progression. *Ophthalmology* 116, 1515–21, 1521.e1–3. doi:10.1016/j.ophtha.2009.03.010
- Smiddy, W.E., 2011. Economic considerations of macular edema therapies. *Ophthalmology* 118, 1827–33. doi:10.1016/j.ophtha.2010.12.034
- Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2013. *Diabetes: Factos e Números 2013 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes*. Sociedade Portuguesa de Diabetologia, Lisboa, Portugal.
- Soheilian, M., Garfami, K.H., Ramezani, A., Yaseri, M., Peyman, G.A., 2012. Two-year results of a randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus laser in diabetic macular edema. *Retina* 32, 314–21. doi:10.1097/IAE.0b013e31822f55de
- Soheilian, M., Ramezani, A., Bijanzadeh, B., Yaseri, M., Ahmadi, H., Dehghan, M.H., Azarmina, M., Moradian, S., Tabatabaei, H., Peyman, G.A., 2007. Intravitreal bevacizumab (avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Retina* 27, 1187–95. doi:10.1097/IAE.0b013e31815ec261
- Soheilian, M., Ramezani, A., Obudi, A., Bijanzadeh, B., Salehipour, M., Yaseri, M., Ahmadi, H., Dehghan, M.H., Azarmina, M., Moradian, S., Peyman, G.A., 2009. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 116, 1142–50. doi:10.1016/j.ophtha.2009.01.011
- Soiberman, U., Goldstein, M., Pianka, P., Loewenstein, A., Goldenberg, D., 2014. Preservation of the photoreceptor layer following subthreshold laser treatment for diabetic macular edema as demonstrated by SD-OCT. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 55, 3054–9. doi:10.1167/iovs.13-12607
- Sönksen, P.H., Russell-Jones, D., Jones, R.H., 1993. Growth hormone and diabetes mellitus. A review of sixty-three years of medical research and a glimpse into the future? *Horm. Res.* 40, 68–79.
- Sonoda, K.-H., Sakamoto, T., Enaida, H., Miyazaki, M., Noda, Y., Nakamura, T., Ueno, A., Yokoyama, M., Kubota, T., Ishibashi, T., 2004. Residual vitreous cortex after surgical posterior vitreous separation

- visualized by intravitreal triamcinolone acetonide. *Ophthalmology* 111, 226–30. doi:10.1016/j.ophtha.2003.05.034
- Sonoda, S., Sakamoto, T., Yamashita, T., Otsuka, H., Shirasawa, M., Kakiuchi, N., Uchino, E., Terasaki, H., Kawano, H., 2014. Effect of intravitreal triamcinolone acetonide or bevacizumab on choroidal thickness in eyes with diabetic macular edema. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 55, 3979–85.
- Sorbinil Retinopathy Trial Research Group, 1990. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. *Arch. Ophthalmol.* 108, 1234–44.
- Spaide, R., 2007. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 143, 679–80. doi:10.1016/j.ajo.2007.02.024
- Spaide, R.F., Fisher, Y.L., 2006. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 26, 275–8.
- Spaide, R.F., Koizumi, H., Pozzoni, M.C., 2008. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am. J. Ophthalmol.* 146, 496–500. doi:10.1016/j.ajo.2008.05.032
- Spijkerman, A.M.W., Gall, M.-A., Tarnow, L., Twisk, J.W.R., Lauritzen, E., Lund-Andersen, H., Emeis, J., Parving, H.-H., Stehouwer, C.D.A., 2007. Endothelial dysfunction and low-grade inflammation and the progression of retinopathy in Type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 24, 969–76. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02217.x
- Stanga, P.E., Reck, A.C., Hamilton, A.M., 1999. Micropulse laser in the treatment of diabetic macular edema. *Semin. Ophthalmol.* 14, 210–3. doi:10.153/SOPH01400210
- Stefánsson, E., 2001. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol. Scand.* 79, 435–40.
- Stefánsson, E., 2009. Diabetic macular edema. *Saudi J. Ophthalmol. Off. J. Saudi Ophthalmol. Soc.* 23, 143–8. doi:10.1016/j.sjopt.2009.06.002
- Stefánsson, E., Machermer, R., de Juan, E., McCuen, B.W., Peterson, J., 1992. Retinal oxygenation and laser treatment in patients with diabetic retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 113, 36–8.
- Stewart, J.M., Srivastava, S.K., Fung, A.E., Mahmoud, T.H., Telander, D.G., Hariprasad, S.M., Ober, M.D., Mruthunjaya, P., 2011. Bacterial contamination of needles used for intravitreal injections: a prospective, multicenter study. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 19, 32–8. doi:10.3109/09273948.2010.520405
- Stewart, M., 2011. What are the half-lives of ranibizumab and aflibercept (VEGF Trap-eye) in human eyes? Calculations with a mathematical model. *Eye Reports* 1, e5.
- Stewart, M.W., 2013. Critical appraisal of ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema. *Clin. Ophthalmol.* 7, 1257–67. doi:10.2147/OPHTH.S36443
- Stewart, M.W., 2014a. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pre-clinical characteristics of ophthalmic drugs that bind VEGF. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 7, 167–80. doi:10.1586/17512433.2014.884458
- Stewart, M.W., 2014b. Anti-VEGF Therapy for Diabetic Macular Edema. *Curr. Diab. Rep.* 14, 510. doi:10.1007/s11892-014-0510-4

- Stewart, M.W., Rosenfeld, P.J., 2008. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br. J. Ophthalmol.* 92, 667–8. doi:10.1136/bjo.2007.134874
- Stewart, M.W., Rosenfeld, P.J., Penha, F.M., Wang, F., Yehoshua, Z., Bueno-Lopez, E., Lopez, P.F., 2012. Pharmacokinetic rationale for dosing every 2 weeks versus 4 weeks with intravitreal ranibizumab, bevacizumab, and aflibercept (vascular endothelial growth factor Trap-eye). *Retina* 32, 434–57. doi:10.1097/IAE.0B013E31822C290F
- Stinefelt, B., Leonard, S.S., Blemings, K.P., Shi, X., Klandorf, H., 2005. Free radical scavenging, DNA protection, and inhibition of lipid peroxidation mediated by uric acid. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 35, 37–45.
- Stitt, A.W., Gardiner, T.A., Archer, D.B., 1995. Retinal and choroidal responses to panretinal photocoagulation: an ultrastructural perspective. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 233, 699–705.
- Stitt, A.W., Jenkins, A.J., Cooper, M.E., 2002. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Expert Opin. Investig. Drugs* 11, 1205–23. doi:10.1517/13543784.11.9.1205
- Stratton, I.M., Adler, A.I., Neil, H.A., Matthews, D.R., Manley, S.E., Cull, C.A., Hadden, D., Turner, R.C., Holman, R.R., 2000. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321, 405–12.
- Sultan, M.B., Zhou, D., Loftus, J., Dombi, T., Ice, K.S., Macugen 1013 Study Group, 2011. A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118, 1107–18. doi:10.1016/j.ophtha.2011.02.045
- Tabatabaie, A., Ahmadraji, A., Khodabande, A., Mansouri, M., 2013. Acute bilateral endophthalmitis following bilateral intravitreal bevacizumab (avastin) injection. *Middle East Afr. J. Ophthalmol.* 20, 87–8. doi:10.4103/0974-9233.106402
- Takahashi, A., Nagaoka, T., Sato, E., Yoshida, A., 2008. Effect of panretinal photocoagulation on choroidal circulation in the foveal region in patients with severe diabetic retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 92, 1369–73.
- Takamura, Y., Kubo, E., Akagi, Y., 2009. Analysis of the effect of intravitreal bevacizumab injection on diabetic macular edema after cataract surgery. *Ophthalmology* 116, 1151–7. doi:10.1016/j.ophtha.2009.01.014
- Takata, C., Messias, A., Folgosa, M.S., Lucena, L.R., Lucena, D.R., Scott, I.U., Jorge, R., 2010. Intravitreal injection versus subtenon infusion of triamcinolone acetonide during cataract surgery in patients with refractory diabetic macular edema. *Retina* 30, 562–9. doi:10.1097/IAE.0b013e3181c969b4
- Takatsuna, Y., Yamamoto, S., Nakamura, Y., Tatsumi, T., Arai, M., Mitamura, Y., 2011. Long-term therapeutic efficacy of the subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Jpn. J. Ophthalmol.* 55, 365–9. doi:10.1007/s10384-011-0033-3
- Tamura, H., Miyamoto, K., Kiryu, J., Miyahara, S., Katsuta, H., Hirose, F., Musashi, K., Yoshimura, N., 2005. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 46, 1440–4. doi:10.1167/iovs.04-0905
- Tang, J., Kern, T.S., 2011. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog. Retin. Eye Res.* 30, 343–58. doi:10.1016/j.preteyeres.2011.05.002

- Tao, Y., Jonas, J.B., 2011. Intravitreal triamcinolone. *Ophthalmologica*. 225, 1–20.
doi:10.1159/000317909
- Tapp, R.J., Shaw, J.E., Harper, C.A., de Courten, M.P., Balkau, B., McCarty, D.J., Taylor, H.R., Welborn, T.A., Zimmet, P.Z., 2003. The prevalence of and factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population. *Diabetes Care* 26, 1731–7.
- Tarr, J.M., Kaul, K., Chopra, M., Kohner, E.M., Chibber, R., 2013. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. *ISRN Ophthalmol.* 2013, 343560. doi:10.1155/2013/343560
- Thakur, A., Kadam, R., Kompella, U.B., 2011. Trabecular meshwork and lens partitioning of corticosteroids: implications for elevated intraocular pressure and cataracts. *Arch. Ophthalmol.* 129, 914–20. doi:10.1001/archophthalmol.2011.39
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N. Engl. J. Med.* 329, 977–86. doi:10.1056/NEJM199309303291401
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1995a. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 44, 968–83.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1995b. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. *Arch. Ophthalmol.* 113, 36–51.
- The Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1976. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am. J. Ophthalmol.* 81, 383–96.
- The Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1978. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology* 85, 82–106.
- The Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1979. Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy. The third report from the Diabetic Retinopathy Study. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch. Ophthalmol.* 97, 654–5.
- The Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1981. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 88, 583–600.
- The Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1987. Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Diabetic Retinopathy Study Report no. 14. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Int. Ophthalmol. Clin.* 27, 239–53.
- The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group, 1985. Two-year course of visual acuity in severe proliferative diabetic retinopathy with conventional management. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS) report #1. *Ophthalmology* 92, 492–502.
- The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group, 1990. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5. *Arch. Ophthalmol.* 108, 958–64.

- The Lancet, 2011. The diabetes pandemic. *Lancet* 378, 99. doi:10.1016/S0140-6736(11)61068-4
- The Royal College of Ophthalmologists, 2012. Diabetic Retinopathy Guidelines. The Royal College of Ophthalmologists, London, UK.
- Thew, M., 2009. Rapid resolution of severe retinal neovascularisation in proliferative diabetic retinopathy following adjunctive intravitreal bevacizumab (Avastin). *Clin. Exp. Optom.* 92, 34–7. doi:10.1111/j.1444-0938.2008.00295.x
- Ticho, U., Patz, A., 1973. The role of capillary perfusion in the management of diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 76, 880–6.
- Toalster, N., Russell, M., Ng, P., 2013. A 12-month prospective trial of inject and extend regimen for ranibizumab treatment of age-related macular degeneration. *Retina* 33, 1351–8. doi:10.1097/IAE.0b013e3182831265
- Tonello, M., Costa, R.A., Almeida, F.P.P., Barbosa, J.C., Scott, I.U., Jorge, R., 2008. Panretinal photocoagulation versus PRP plus intravitreal bevacizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy (IBeHi study). *Acta Ophthalmol.* 86, 385–9. doi:10.1111/j.1600-0420.2007.01056.x
- Tranos, P., Gemenetzi, M., Papandroudis, A., Chrisafis, C., Papadakos, D., 2008. Progression of diabetic tractional retinal detachment following single injection of intravitreal Avastin. *Eye (Lond)*. 22, 862. doi:10.1038/sj.eye.6703036
- Tremolada, G., Del Turco, C., Lattanzio, R., Maestroni, S., Maestroni, A., Bandello, F., Zerbini, G., 2012. The role of angiogenesis in the development of proliferative diabetic retinopathy: impact of intravitreal anti-VEGF treatment. *Exp. Diabetes Res.* 2012, 728325. doi:10.1155/2012/728325
- Udaondo, P., Hervas, A., Garcia-Delpech, S., Llopis, M.D., Pina, B., 2013. One-Year Results of Intravitreal Dexamethasone Implant in Drug-Naive Patients With Diabetic Macular Edema., in: American Academy of Ophthalmology 2013 Annual Meeting, New Orleans, USA, November 16-19, 2013. p. 208:poster213.
- UK Prospective Diabetes Study Group, 1998. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 317, 703–13.
- Ulbig, M.R., Arden, G.B., Hamilton, A.M., 1994. Color contrast sensitivity and pattern electroretinographic findings after diode and argon laser photocoagulation in diabetic retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 117, 583–8.
- Ulbig, M.W., McHugh, D.A., Hamilton, A.M., 1995. Diode laser photocoagulation for diabetic macular oedema. *Br. J. Ophthalmol.* 79, 318–21.
- Urano, F., 2014. Wolfram syndrome iPS cells: the first human cell model of endoplasmic reticulum disease. *Diabetes* 63, 844–6. doi:10.2337/db13-1809
- Valone, J.A., McMeel, J.W., Franks, E.P., 1981. Unilateral proliferative diabetic retinopathy. I. Initial findings. *Arch. Ophthalmol.* 99, 1357–61.
- Vambergue, A., Valat, A.S., Dufour, P., Cazaubiel, M., Fontaine, P., Puech, F., 2002. [Pathophysiology of gestational diabetes]. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. 31, 4S3–4S10.

- Van den Enden, M.K., Nyengaard, J.R., Ostrow, E., Burgan, J.H., Williamson, J.R., 1995. Elevated glucose levels increase retinal glycolysis and sorbitol pathway metabolism. Implications for diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 36, 1675–85.
- Van Hecke, M. V, Dekker, J.M., Nijpels, G., Moll, A.C., Heine, R.J., Bouter, L.M., Polak, B.C.P., Stehouwer, C.D.A., 2005. Inflammation and endothelial dysfunction are associated with retinopathy: the Hoorn Study. *Diabetologia* 48, 1300–6. doi:10.1007/s00125-005-1799-y
- Vander, J.F., Duker, J.S., Benson, W.E., Brown, G.C., McNamara, J.A., Rosenstein, R.B., 1991. Long-term stability and visual outcome after favorable initial response of proliferative diabetic retinopathy to panretinal photocoagulation. *Ophthalmology* 98, 1575–9.
- Vanhoutte, P.M., 1994. Endothelin-1. A matter of life and breath. *Nature* 368, 693–4. doi:10.1038/368693a0
- Varma, R., Torres, M., Peña, F., Klein, R., Azen, S.P., 2004. Prevalence of diabetic retinopathy in adult Latinos: the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology* 111, 1298–306. doi:10.1016/j.ophtha.2004.03.002
- Vujosevic, S., Bottega, E., Casciano, M., Pilotto, E., Convento, E., Midena, E., 2010. Microperimetry and fundus autofluorescence in diabetic macular edema: subthreshold micropulse diode laser versus modified early treatment diabetic retinopathy study laser photocoagulation. *Retina* 30, 908–16. doi:10.1097/IAE.0b013e3181c96986
- Vujosevic, S., Martini, F., Cavarzeran, F., Pilotto, E., Midena, E., 2012. MACULAR AND PERIPAPILLARY CHOROIDAL THICKNESS IN DIABETIC PATIENTS. *Retina*.
- Vujosevic, S., Martini, F., Convento, E., Longhin, E., Kotsafti, O., Parrozzani, R., Midena, E., 2013. Subthreshold laser therapy for diabetic macular edema: metabolic and safety issues. *Curr. Med. Chem.* 20, 3267–71.
- Waheed, N.K., Miller, J.W., 2004. Aptamers, intramers, and vascular endothelial growth factor. *Int. Ophthalmol. Clin.* 44, 11–22.
- Wakabayashi, T., Oshima, Y., Sakaguchi, H., Ikuno, Y., Miki, A., Gomi, F., Otori, Y., Kamei, M., Kusaka, S., Tano, Y., 2008. Intravitreal bevacizumab to treat iris neovascularization and neovascular glaucoma secondary to ischemic retinal diseases in 41 consecutive cases. *Ophthalmology* 115, 1571–80, 1580.e1–3. doi:10.1016/j.ophtha.2008.02.026
- Wallace, D.K., Wu, K.Y., 2013. Current and future trends in treatment of severe retinopathy of prematurity. *Clin. Perinatol.* 40, 297–310. doi:10.1016/j.clp.2013.02.005
- Wang, F.H., Liang, Y.B., Zhang, F., Wang, J.J., Wei, W. Bin, Tao, Q.S., Sun, L.P., Friedman, D.S., Wang, N.L., Wong, T.Y., 2009. Prevalence of diabetic retinopathy in rural China: the Handan Eye Study. *Ophthalmology* 116, 461–7. doi:10.1016/j.ophtha.2008.10.003
- White, N.H., Cleary, P.A., Dahms, W., Goldstein, D., Malone, J., Tamborlane, W. V, 2001. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J. Pediatr.* 139, 804–12.
- Wilkinson, C.P., Ferris, F.L., Klein, R.E., Lee, P.P., Agardh, C.D., Davis, M., Dills, D., Kampik, A., Pararajasegaram, R., Verdager, J.T., 2003. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 110, 1677–82. doi:10.1016/S0161-6420(03)00475-5

- Wilkinson-Berka, J.L., 2006. Angiotensin and diabetic retinopathy. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 38, 752–65. doi:10.1016/j.biocel.2005.08.002
- Wilkinson-Berka, J.L., Wraight, C., Werther, G., 2006. The role of growth hormone, insulin-like growth factor and somatostatin in diabetic retinopathy. *Curr. Med. Chem.* 13, 3307–17.
- Witmer, A.N., Vrensen, G.F.J.M., Van Noorden, C.J.F., Schlingemann, R.O., 2003. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog. Retin. Eye Res.* 22, 1–29.
- Wolbarsht, M.L., Landers, M.B., 1985. The rationale of photocoagulation therapy for proliferative diabetic retinopathy: a review and a model. *Ophthalmic Surg.* 11, 235–45.
- Wong, H.C., Sehmi, K.S., McLeod, D., 1989. Abortive neovascular outgrowths discovered during vitrectomy for diabetic vitreous haemorrhage. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 27, 237–40.
- Wong, T.Y., Cheung, N., Tay, W.T., Wang, J.J., Aung, T., Saw, S.M., Lim, S.C., Tai, E.S., Mitchell, P., 2008. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology* 115, 1869–75. doi:10.1016/j.ophtha.2008.05.014
- Wood, J.P.M., Shibebe, O., Plunkett, M., Casson, R.J., Chidlow, G., 2013. Retinal damage profiles and neuronal effects of laser treatment: comparison of a conventional photocoagulator and a novel 3-nanosecond pulse laser. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 54, 2305–18. doi:10.1167/iovs.12-11203
- World Health Organization, 1980. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report. World Health Organ. Tech. Rep. Ser. 646, 1–80.
- World Health Organization, 1985. Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. World Health Organ. Tech. Rep. Ser. 727, 1–113.
- Wu, L., Martínez-Castellanos, M.A., Quiroz-Mercado, H., Arevalo, J.F., Berrocal, M.H., Farah, M.E., Maia, M., Roca, J.A., Rodriguez, F.J., 2008. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 46, 81–7. doi:10.1007/s00417-007-0660-z
- Xu, J., Xu, L., Du, K.F., Shao, L., Chen, C.X., Zhou, J.Q., Wang, Y.X., You, Q.S., Jonas, J.B., Wei, W. Bin, 2013. Subfoveal choroidal thickness in diabetes and diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 120, 2023–8. doi:10.1016/j.ophtha.2013.03.009
- Yamada, T., Itoi, T., Kiuchi, Y., Nemoto, M., Yamashita, S., 2012. Proliferative diabetic retinopathy is a predictor of coronary artery disease in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 96, e4–6. doi:10.1016/j.diabres.2011.12.007
- Yamamoto, S., Yamamoto, T., Ogata, K., Hoshino, A., Sato, E., Mizunoya, S., 2004. Morphological and functional changes of the macula after vitrectomy and creation of posterior vitreous detachment in eyes with diabetic macular edema. *Doc. Ophthalmol.* 109, 249–53.
- Yamazaki, T., Koizumi, H., Yamagishi, T., Kinoshita, S., 2012. Subfoveal Choroidal Thickness after Ranibizumab Therapy for Neovascular Age-related Macular Degeneration: 12-Month Results. *Ophthalmology* 119, 1621–7.
- Yang, C.-S., Hung, K.-C., Huang, Y.-M., Hsu, W.-M., 2013. Intravitreal bevacizumab (Avastin) and panretinal photocoagulation in the treatment of high-risk proliferative diabetic retinopathy. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 29, 550–5. doi:10.1089/jop.2012.0202

- Yang, S.J., Yoon, S.Y., Kim, J., Yoon, Y.H., 2009. Transconjunctival sutureless vitrectomy for the treatment of vitreoretinal complications in patients with diabetes mellitus. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging* 40, 461–6. doi:10.3928/15428877-20090901-04
- Yanyali, A., Aytug, B., Horozoglu, F., Nohutcu, A.F., 2007. Bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema in previously vitrectomized eyes. *Am. J. Ophthalmol.* 144, 124–6. doi:10.1016/j.ajo.2007.02.048
- Yasuda, K., Miyazawa, A., Shimura, M., 2012. A comparison of preservative-free diclofenac and preserved diclofenac eye drops after cataract surgery in patients with diabetic retinopathy. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 28, 283–9. doi:10.1089/jop.2011.0133
- Yau, J.W.Y., Rogers, S.L., Kawasaki, R., Lamoureux, E.L., Kowalski, J.W., Bek, T., Chen, S.-J., Dekker, J.M., Fletcher, A., Grauslund, J., Haffner, S., Hamman, R.F., Ikram, M.K., Kayama, T., Klein, B.E.K., Klein, R., Krishnaiah, S., Mayurasakorn, K., O'Hare, J.P., Orchard, T.J., Porta, M., Rema, M., Roy, M.S., Sharma, T., Shaw, J., Taylor, H., Tielsch, J.M., Varma, R., Wang, J.J., Wang, N., West, S., Xu, L., Yasuda, M., Zhang, X., Mitchell, P., Wong, T.Y., 2012. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 35, 556–64. doi:10.2337/dc11-1909
- Yeh, P.-T., Yang, C.-M., Lin, Y.-C., Chen, M.-S., Yang, C.-H., 2009. Bevacizumab pretreatment in vitrectomy with silicone oil for severe diabetic retinopathy. *Retina* 29, 768–74. doi:10.1097/IAE.0b013e3181a3b7ef
- Zechmeister-Koss, I., Huic, M., 2012. Vascular endothelial growth factor inhibitors (anti-VEGF) in the management of diabetic macular oedema: a systematic review. *Br. J. Ophthalmol.* 96, 167–78. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-300674
- Zhang, K., Hopkins, J.J., Heier, J.S., Birch, D.G., Halperin, L.S., Albini, T.A., Brown, D.M., Jaffe, G.J., Tao, W., Williams, G.A., 2011. Ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 6241–5. doi:10.1073/pnas.1018987108
- Zhang, X., Saaddine, J.B., Chou, C.-F., Cotch, M.F., Cheng, Y.J., Geiss, L.S., Gregg, E.W., Albright, A.L., Klein, B.E.K., Klein, R., 2010. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA* 304, 649–56. doi:10.1001/jama.2010.1111
- Zhang, X., Wen, L., Chen, Y., Zhu, Y., 2009. Vascular endothelial growth factor up-regulates the expression of intracellular adhesion molecule-1 in retinal endothelial cells via reactive oxygen species, but not nitric oxide. *Chin. Med. J. (Engl.)* 122, 338–43.
- Zhao, L.-Q., Zhu, H., Zhao, P.-Q., Hu, Y.-Q., 2011. A systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of vitrectomy with or without intravitreal bevacizumab pretreatment for severe diabetic retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 95, 1216–22. doi:10.1136/bjo.2010.189514
- Ziemer, D.C., Kolm, P., Weintraub, W.S., Vaccarino, V., Rhee, M.K., Twombly, J.G., Narayan, K.M.V., Koch, D.D., Phillips, L.S., 2010. Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies. *Ann. Intern. Med.* 152, 770–7. doi:10.7326/0003-4819-152-12-201006150-00004
- Zimmet, P.Z., 1992. Kelly West Lecture 1991. Challenges in diabetes epidemiology--from West to the rest. *Diabetes Care* 15, 232–52.
- Zucchiatti, I., Lattanzio, R., Querques, G., Querques, L., Del Turco, C., Cascavilla, M.L., Bandello, F., 2012. Intravitreal dexamethasone implant in patients with persistent diabetic macular edema. *Ophthalmologica.* 228, 117–22. doi:10.1159/000336225