

Índice

I. Resumo	2
II. Abstract	4
III. Introdução	6
IV. Epidemiologia	7
A. Incidência e prevalência da diabetes mellitus	7
B. Incidência e prevalência da retinopatia diabética.....	9
C. Incidência e prevalência do edema macular diabético	13
D. Prevalência de diabetes mellitus em Portugal	15
E. Factores de risco.....	17
V. Fisiopatologia	18
A. Alterações estruturais	19
B. Factores vasoactivos.....	22
VI. Diagnóstico	24
A. Angiografia fluoresceínica (AF)	24
B. Tomografia de Coerência Óptica (OCT).....	27
C. Retinal leakage analyser (RLA)	28
VII. Tratamento	30
A. Fotocoagulação por laser.....	31
B. Cirurgia.....	38
1. Vitrectomia via pars plana (VPP).....	38
C. Farmacoterapia	39
1. Corticosteróides por via intra-vítrea	40
2. Anti-VEGF	49
D. Associação de várias terapêuticas	54
VIII. Discussão	62
IX. Conclusões	66
X. Referências	69

I. Resumo

Introdução: O edema macular (EM) é a causa mais frequente de diminuição da acuidade visual (AV) no doente diabético, sendo que a fisiopatologia é complexa e multifactorial. O aspecto central é a acumulação de fluido intra ou sub-retiniano na área macular, provocada pela disrupção da barreira hemato-retiniana (BHR). Este mecanismo promove a diminuição da AV, ao alterar o funcionamento das células da retina e ao promover uma resposta inflamatória. Vários factores de risco foram estabelecidos como o mau controlo da doença de base, a duração da diabetes, a idade de diagnóstico, a necessidade ou não de insulino-terapia, hipertensão arterial e o valor da hemoglobina glicosilada.

Nos últimos anos, assistimos a um aumento da incidência de diabetes mellitus (DM) e, conseqüentemente, a um aumento da incidência de retinopatia diabética (RD). Vários estudos consideram a DM uma epidemia do século XXI, com possíveis conseqüências desastrosas na qualidade de vida dos doentes.

Existem, actualmente, vários meios complementares de diagnóstico que são úteis tanto no diagnóstico do edema macular diabético (EMD), como no seguimento do doente após terapêutica. De salientar a angiografia fluoresceínica (AF) que tem tido um papel preponderante no diagnóstico, mantendo-se o exame “gold standard”. Outros exames como a tomografia de coerência óptica (OCT) e o retinal leakage analyser (RLA), têm ganho cada vez mais notoriedade. Com a OCT é possível obter dados quantitativos e reprodutíveis, da espessura da retina. Quanto ao RLA, é um método quantitativo e reprodutível, não comercializado, que permite avaliar a permeabilidade da BHR.

Assistiu-se nos últimos anos a importantes inovações no tratamento do EMD.

Objectivo: Este trabalho tem como objectivo avaliar e comparar as diferentes opções terapêuticas, actualmente disponíveis, para o EMD.

Métodos: Revisão bibliográfica de artigos, resultados de estudos multicêntricos e randomizados e pesquisa de literatura disponível “online”, abrangendo os últimos 30 anos, dando particular relevância às publicações dos últimos 10 anos.

Resultados e conclusões: O tratamento “gold standard” é a fotocoagulação por laser, que produz efeitos a longo prazo e de forma duradoura. No entanto, há doentes que não respondem a esse tratamento. Nestes casos, estão a ser investigadas várias alternativas e foram propostas outras opções como tratamento farmacológico. A farmacoterapia tem a vantagem de incidir sobre os mecanismos causais do EMD, inibindo-os. Existem duas grandes classes de fármacos em estudo: os corticosteróides (triancinolona, fluocinolona e dexametasona) e os inibidores do factor de crescimento do endotélio vascular (pegaptanib, ranibizumab e bevacizumab). Ao contrário da fotocoagulação por laser, a farmacoterapia tem efeito a curto prazo. No entanto, não há estudos a longo prazo que confirmem a segurança e eficácia desses fármacos.

A combinação de terapêutica farmacológica com fotocoagulação por laser tem tido resultados promissores e poderá, num futuro próximo, estabelecer-se como o tratamento “gold standard”. Porém, os estudos actualmente disponíveis são escassos o que não permite afirmar, sem margens para dúvidas, que esta seja a melhor opção.

Tem havido, de facto, um esforço no sentido de proporcionar aos doentes tratamentos mais eficazes, assim como a ambição de melhorar os tratamentos já existentes.

Palavras-chave: edema macular diabético, retinopatia diabética, diabetes mellitus, fotocoagulação laser, anti-VEGF, corticosteróides, vitrectomia.

II. Abstract

Introduction: Macular edema is the most common cause of visual impairment in diabetic patients. The pathophysiology is complex and multifactorial. The central aspect is the accumulation of intraretinal or subretinal fluid in the macular area, caused by the disruption of the blood-retinal barrier (BRB). This mechanism promotes the reduction of visual acuity (VA), modifying the function of retinal cells and promoting an inflammatory response. Several risk factors have been established such as poor control of the underlying disease, duration of diabetes, age at diagnosis, use of insulin therapy, hypertension and glycosylated hemoglobin value.

In recent years, we have witnessed an increased incidence of diabetes mellitus (DM) and, consequently, an increased incidence of diabetic retinopathy (DR). Several studies consider diabetes the XXI century epidemy, with possible disastrous consequences on patients' quality of life.

There are, currently, several methods to evaluate macular diseases that are useful not only in diagnosis of diabetic macular edema (DME) but also in the follow-up after therapy. The fluorescein angiography (FA) plays a major role in diagnosis, being actually the gold standard exam. Other exams such as optical coherence tomography (OCT) and retinal leakage analyzer (RLA), have gained more notoriety. OCT provides quantitative and reproducible data regarding retinal thickness. RLA is a quantitative and reproducible method for evaluating the permeability of BRB.

Recently, there have been major innovations in the treatment of macular edema.

Objective: This study aims to evaluate and compare different therapeutic options currently available, for DME.

Methods: Articles review, data from randomized clinical trials and online literature, over the last 30 years, with particular relevance to the publications of the last 10 years.

Results and conclusions: The gold standard treatment is laser photocoagulation, which produces long-term effects. However, there are patients that do not respond to this treatment. For these cases, several alternatives are currently under investigation, and other options were proposed such as pharmacological treatment. Pharmacotherapy has the advantage of focusing on the causal mechanisms of diabetic macular edema, inhibiting them. There are two major classes of drugs currently being investigated: corticosteroids (triamcinolone, fluocinolone and dexamethasone) and vascular endothelial growth factor inhibitors (pegaptanib, ranibizumab and bevacizumab). Unlike laser photocoagulation, pharmacotherapy has short-term effects. However, there are no long term studies that confirm the safety and efficacy of these drugs.

The combination of pharmacotherapy with laser photocoagulation has shown promising results and may, in the near future, become the gold standard treatment. However, the studies currently available are limited and do not state, without doubt, that this is the best option.

There is, in fact, an effort to provide more effective treatments to patients, as well as the ambition to improve existing ones.

Keywords: diabetic macular edema, diabetic retinopathy, diabetes mellitus, laser photocoagulation, anti-VEGF, steroids, vitrectomy.

III. Introdução

O edema macular diabético (EMD) é a causa mais frequente de diminuição da acuidade visual (AV) nos doentes diabéticos. A fisiopatologia do EMD é complexa e multifactorial, não estando totalmente esclarecida. Ocorre em grande parte devido à disrupção da barreira hemato-retiniana (BHR) que leva à acumulação de fluido, proteínas e macromoléculas, nas camadas da retina provocando disfunção das células da mácula, podendo diminuir a AV.

Vários mediadores podem estar envolvidos no EMD, tais como o factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF) (devido a hipoxia/isquémia crónica), prostaglandinas, leucotrienos, óxido nítrico, proteína quinase C e várias citocinas. O derrame de líquido é ampliado por factores que aumentem o fluxo sanguíneo, tais como vasodilatação, aumento da pressão intraluminal e aumento do volume sanguíneo. A disrupção vascular associada ao EMD é caracterizada por fluxo sanguíneo anormal, alteração da permeabilidade dos vasos e, por vezes, défice de perfusão em algumas áreas. O EMD é definido como espessamento da retina envolvendo ou “ameaçando” o centro da mácula.

O EMD pode apresentar-se sob a forma de edema macular (EM) focal ou difuso. O EMD focal é devido ao derrame de líquido a partir de microaneurismas presentes na zona edematosa da retina ⁽¹⁾.

O EMD difuso é consequência da disrupção generalizada da BHR interna associada a derrame difuso a partir da rede capilar ⁽²⁾.

Pretende-se, com este trabalho, comparar as diferentes opções terapêuticas, actualmente disponível, para o EMD. Com esse objectivo, foi feita uma revisão bibliográfica de artigos, resultados de estudos multicêntricos e randomizados e pesquisa de literatura disponível “online”, dos últimos 30 anos, dando particular relevância às publicações dos últimos 10 anos.

De referir que também foi abordada, de forma menos aprofundada, aspectos como a epidemiologia, fisiopatologia e meios de diagnósticos do EMD, para obter uma visão global desta entidade clínica.

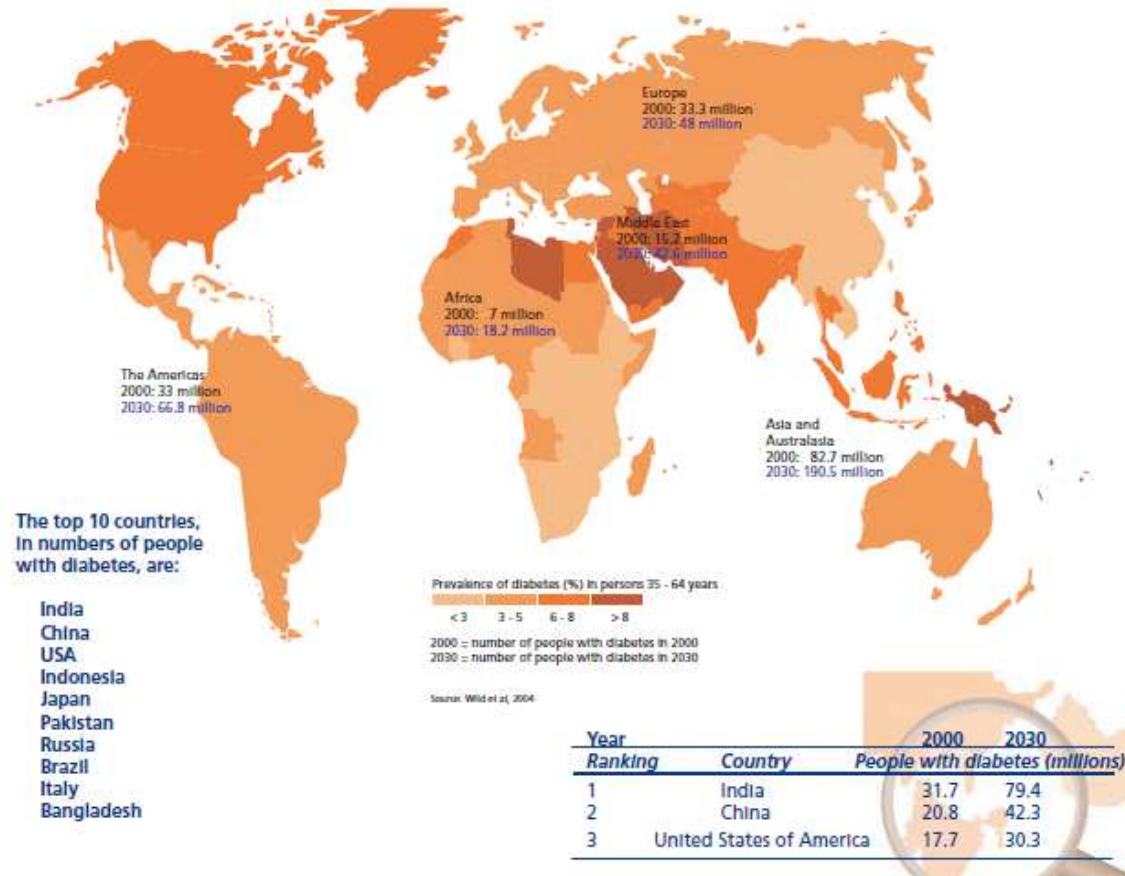
IV. Epidemiologia

A. Incidência e prevalência da diabetes mellitus

A diabetes mellitus (DM) pode ter consequências desastrosas sendo responsável por uma taxa considerável de mortalidade e morbilidade em todo o mundo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) ⁽³⁾, a prevalência de DM em 2000 foi de cerca de 171 milhões de pessoas em todo o mundo. Este número prevê-se que suba para uns alarmantes 366 milhões em 2030, com maior incidência nos países desenvolvidos (sobretudo na população com mais de 64 anos). Estes valores correspondem a 2.8% e 4.4% da população mundial, respectivamente. Vários factores são responsáveis por esta “epidemia” do século XXI, tais como o aumento da população mundial, obesidade, dieta e estilo de vida sedentário.

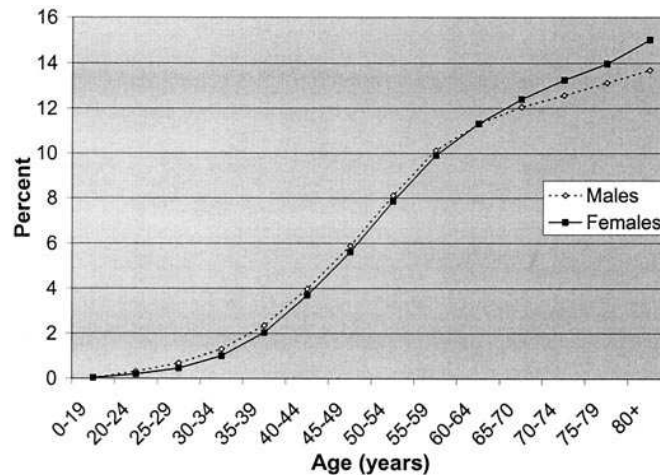
De salientar que o factor mais importante e que foi encontrado sistematicamente em todos os países é o aumento do número de indivíduos com mais de 65 anos ⁽⁵⁾.

Prevalence of diabetes



(Fonte: O.M.S. - <http://www.who.int/diabetes/actionnow/en/mapdiabprev.pdf>)⁽⁴⁾

Muitos estudos epidemiológicos presentes na literatura não fazem a distinção entre DM tipo 1 e DM tipo 2, por conseguinte, os valores apresentados são números totais, sem sub-grupos. No entanto, calcula-se que 70 a 90% dos diabéticos sejam do tipo 2.



Prevalência global da DM

Fonte: Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27(5):1047-53

A prevalência global de DM é ligeiramente superior em homens com menos de 60 anos, mas superior em mulheres com mais de 60 anos. Globalmente há maior prevalência de DM nos homens. ⁽⁵⁾

A DM acarreta complicações tais como alterações vasculares que se podem dividir-se em macrovasculares (doença cerebrovascular, doença coronária e doença vascular periférica) e em microvascular (retinopatia diabética, neuropatia diabética e nefropatia diabética).

B. Incidência e prevalência da retinopatia diabética

Existem bastantes estudos epidemiológicos que abordam a prevalência e incidência da RD assim como a prevalência e incidência do EMD. Esses estudos são bastante heterogêneos, havendo bastantes diferenças nas variáveis estudadas, o que torna difícil a comparação entre eles. Por outro lado, alguns estudos são antigos ou com uma amostra relativamente pequena, o que pode não ser representativo da população geral.

A retinopatia diabética (RD) é mais grave e está presente com maior frequência nos diabéticos tipo 1, no entanto, há mais casos de EMD nos diabéticos tipo 2 devido à maior prevalência deste grupo ⁽⁵⁾.

De salientar que existem 4 grandes estudos que são tidos como referência no que toca à incidência e prevalência da RD e EMD, são eles: Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) e Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS).

A incidência de RD durante 4 anos, em 891 doentes com DM tipo 1, envolvidos no estudo WESDR foi de 59% e a progressão da RD ou progressão para retinopatia diabética proliferativa (RDP) foi observada em 10,5% dos casos durante os 4 anos do estudo. No mesmo estudo, os doentes com DM tipo 2 (987 no total) foram divididos em dois grupos consoante estavam a fazer insulina ou não. A incidência de RD foi de 47,4% e 34,4% respectivamente. A progressão da RD foi verificada em 34% dos doentes com DM tipo 2 insulino-tratada e em 24,9% nos doentes que não estavam a fazer insulina. A progressão para RDP foi verificada em 7,4% e 2,3% respectivamente, durante os 4 anos do estudo. ⁽⁶⁾

Noutro estudo WESDR, a incidência durante 10 anos, de RD foi de 89,3% nos doentes com DM tipo 1 (n=996), 79,2% nos doentes com DM tipo 2 tratados com insulina (n=674) e 66,9% nos doentes com DM tipo 2 não insulino-tratados (n=696) ⁽⁷⁾.

O estudo UKPDS também apresentou números quanto à incidência da RD. O estudo foi realizado durante um período de 6 anos e envolveu 1919 doentes com DM tipo 2 recém-diagnosticada. Vinte e dois por cento dos doentes sem sinais de RD no início do estudo,

desenvolveram RD durante os 6 anos e em 29% que apresentavam RD no início do estudo, houve agravamento da mesma. ⁽⁸⁾

Segundo o estudo WESDR, que envolveu 2990 doentes, com diabetes tipo 1 e tipo 2, a prevalência de RD ou RDP aumenta com o tempo de duração da doença. ⁽⁹⁾

Prevalência de RD e RDP no estudo WESDR				
RD	DM tipo 1		DM tipo 2	
	Duração da DM (anos)	Prevalência (%)	Duração da DM (anos)	Prevalência (%)
RD	<2	2	<2	23 (insulina) 20 (sem insulina)
	≥15	98	≥15	85 (insulina) 58 (sem insulina)
RDP	<5	0	<4	4 (insulina) 3 (sem insulina)
	9-10	4	≥15	20 (insulina) 4 (sem insulina)
	15-16	26		
	>20	56		

Fonte: Klein R. The epidemiology of diabetic retinopathy: findings from the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Int Ophthalmol Clin. 1987; 27(4):230-8

Nesse mesmo estudo também foi encontrada uma associação entre o tratamento com insulina e a prevalência de RD e RDP em doentes com DM tipo 2.

A prevalência de RD, aquando do diagnóstico de DM, parece estar dependente do tipo de DM. Em vários estudos, verificou-se que havia RD num número bastante reduzido de doente aquando do diagnóstico da DM tipo 1 (entre 0 e 3%) ⁽¹⁰⁾; esse intervalo aumenta para 6,7 – 30,2% nos doentes com DM tipo 2 recém-diagnosticada ⁽¹¹⁾.

Valores diferentes foram divulgados pelo estudo DCCT que envolveu um sub-grupo do estudo original, com 1613 doentes com DM tipo 1. O estudo revelou que 44,4% (n=716) dos doentes com menos de 5 anos de doença tinham evidência de RD em fotografias do fundo do olho. Dos 897 doentes sem alterações em fotografias do fundo do olho, 713 foram

escolhidos para prevenção primária. Nesse grupo, 22% (158 num total de 713 - 22%) dos doentes com fundo do olho aparentemente sem alterações, apresentaram alterações na angiografia com fluoresceína.

Assim, cerca de metade dos 1613 doentes (874 – 54,2%) apresentavam RD no início do estudo e a este número acresceu 341 que apresentaram RD antes de 5 anos de evolução (no total 1083 – 67,1%)⁽¹²⁾.

O UKPDS também revelou uma prevalência maior do que outros estudos. Num subgrupo com 2964 doentes, com DM tipo 2 recém diagnosticada, a prevalência de RD foi de 39% para os homens e 35% para as mulheres.⁽¹³⁾

De salientar que os estudos referentes à incidência e prevalência da RD são muito heterogêneos, o que dificulta a comparação entre os mesmos. Há, porém, certos aspectos comuns aos diferentes estudos. Há um aumento muito expressivo da prevalência da RD nos doentes com DM tipo 1 de longa duração. Nesse aspecto, o estudo WESDR aponta para uma prevalência próxima dos 100% após 15 anos de doença ao passo que nos doentes com DM tipo 2 é de 85% nos doentes tratados com insulina e de “apenas” 58% nos doentes sem insulino-terapia.

Em relação à prevalência da RD no início da doença, nos doentes com DM tipo 1, houve resultados divergentes. Dos estudos acima referidos, curiosamente, houve um trabalho que obteve dados diferentes dos outros. O estudo DCCT mostrou uma prevalência em cerca de metade dos doentes (54,2%) com menos de 5 anos de doença. Número esse que passou a 67,1% após 5 anos de doença. Esses resultados contrastam com os outros trabalhos científicos que apresentam uma prevalência de 0 a 3% no início do estudo nos doentes com DM tipo 1.

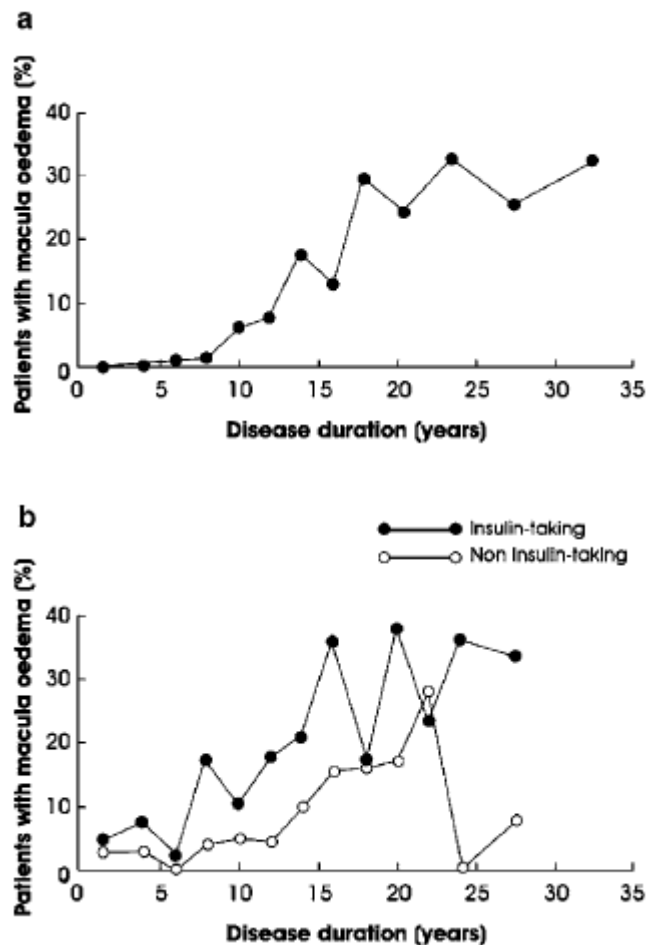
Outro aspecto importante é a insulino-terapia nos doentes com DM tipo 2. Os estudos referidos neste trabalho mostram, claramente, que se o doente estiver a fazer insulina, há um aumento na taxa de prevalência e de incidência da RD. O facto dos doentes com DM tipo 2 estarem a fazer insulina também tem impacto sobre a progressão da doença, com taxas mais elevadas de progressão em comparação com os doentes que não estão a fazer insulina. Este aspecto provavelmente traduz uma maior duração da doença de base e um pior controlo metabólico, que consequentemente contribui para a progressão da doença.

C. Incidência e prevalência do EMD

A incidência de EMD no estudo WESDR, aos 4 anos, foi de 4,3% para os doentes com DM tipo 1, 5,1% nos doentes com DM tipo 2 insulino-tratados e 1,3% nos doentes com DM tipo 2 não insulino-tratados ⁽⁶⁾.

O estudo WESDR mostrou que a incidência de EMD num período de 10 anos é de 20,1% nos doentes cujo diagnóstico seja efectuado antes dos 30 anos de idade. Esse número aumenta para 39,3% nos doentes com diagnóstico de DM depois dos 30 anos de idade e após 10 anos de doença; depois dos 30 anos de idade, a prevalência de EMD, nos primeiros anos de doença, é maior (3 a 8% nos primeiros 3 anos de DM) do que antes dos 30 anos de idade, cuja prevalência é de apenas 0,5% nos 3 primeiros anos após o diagnóstico de DM.

Esse mesmo estudo demonstrou que num “follow-up” de 14 anos, a presença de EMD estava associado a diminuição significativa da AV e até cegueira ⁽¹⁴⁾.



Frequência de EM em relação à duração da doença em doentes tratados com insulina e cujo diagnóstico de DM tenha sido feito antes dos 30 anos de idade (gráfico a); doentes insulino-tratados e não insulino-tratados cujo diagnóstico de DM tenha sido feito depois dos 30 anos de idade (gráfico b).

Fonte: Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984; 91: 1464-1474.

O estudo WESDR também demonstrou associação clara entre a prevalência de EMD e a duração da doença. Em 919 doente com DM tipo 1, com menos de 5 anos de evolução, 0% apresentavam evidência de EMD. Já após 20 anos de evolução, EMD foi evidenciado em 29% dos doentes desse grupo. Em 1121 doentes com DM tipo 2, apenas 3% apresentavam EMD nos primeiros 5 anos de doença. Da mesma forma, esse número aumentou para 28% após 20 anos de doença. ⁽¹⁵⁾

O efeito do tratamento com insulina também foi analisado neste estudo e verificou-se que 18% de 902 doentes com DM tipo 1, 20% de 674 doentes com DM tipo 2 tratados com

insulina e 12% de 696 doentes com DM tipo 2 sem insulinoaterapia, apresentavam EMD após 15 anos de evolução da doença.

À semelhança do que ocorre com a RD, a duração da doença tem forte impacto na taxa de incidência e de prevalência. No entanto, segundo o estudo WESDR, a prevalência de EMD após 20 anos de doença é praticamente igual nos doentes com DM tipo 1 e nos doentes com DM tipo 2 (cerca de 30%).

Também é possível fazer uma analogia com o que acontece com a incidência e prevalência da RD, a nível da insulinoaterapia. Tem impacto negativo nos doentes com DM tipo 2, com taxas mais altas de EMD para os doentes que fazem insulina, devido a maior duração da doença de base. Foram, igualmente, encontrados valores mais elevados de hemoglobina glicosilada, hipertensão arterial e presença de proteinúria, nesses doentes.

Outro ponto de salientar é a incidência do EMD ser mais alta nos doentes cujo diagnóstico seja feito após os 30 anos de idade (39,3%) em comparação com o diagnóstico feito antes dos 30 anos de idade (20,1%).

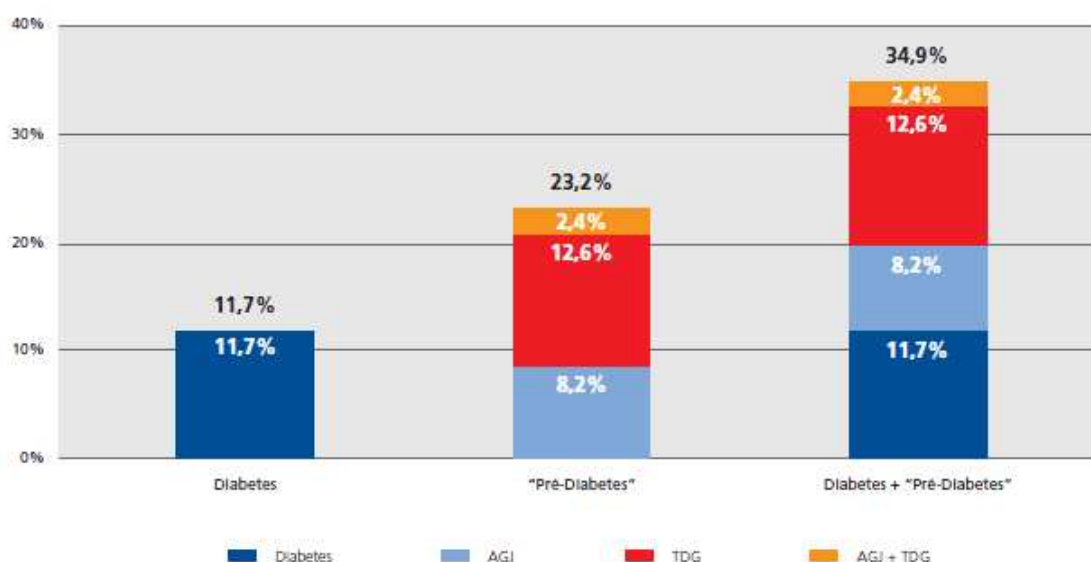
D. Prevalência de DM em Portugal

Segundo o estudo “Prevalência da diabetes em Portugal” ⁽¹⁶⁾, desenvolvido entre Janeiro de 2008 e Janeiro de 2009, com uma amostra randomizada de 5167 indivíduos. A prevalência de diabetes mellitus tipo 2, na população compreendida entre os 20 e os 79 anos de idade, é de 11,7% (905 035 indivíduos) sendo que existem diferenças significativas entre os homens (cujas prevalência é de 14,2%) e as mulheres (cujas prevalência é de 9,5%).

O estudo revela que dos 905 035 doentes, 395 134 (43,6%) não sabem que padecem desta patologia.

Neste estudo foi igualmente apurada a prevalência da anomalia da glicemia em jejum (AGJ) que é de 8,2% (na população dos 20 aos 79 anos de idade) e da tolerância diminuída à glucose (TDG) que é de 12,6% no mesmo grupo etário. A incidência da AGJ e da TDG em simultâneo é de 2,4%. Ou seja, 23,2% da população portuguesa que se encontra entre os 20 e os 79 anos de idade é “pré-diabética”.

O estudo conclui que se trata de uma “epidemia”, ao mostrar que **34,9% da população portuguesa, entre os 20 e os 79 anos (2.687.698 portugueses)**, sofre de diabetes mellitus tipo 2 ou de “pré-diabetes”.



Prevalência da Diabetes e “pré-diabetes” em Portugal - 2009
 Fonte: PREVDIAB – SPD

Os critérios de diagnóstico foram os seguintes:

Diabetes - Glicemia em jejum: ≥ 126 mg/dl

AGJ - Glicemia em jejum: ≥ 110 mg/dl e <126 mg/dl

TDG - Glicemia após 75g de glicose em 250 ml de água: ≥ 140 mg/dl e <200 mg/dl

Normal – Glicemia: <110 mg/dl

E. Factores de risco

Vários factores de risco foram apontados como determinantes no desenvolvimento e agravamento do EMD.

A hiperglicémia aumenta o fluxo sanguíneo na retina através da activação da proteína quinase C e da activação de prostaglandinas que por sua vez, provocam vasodilatação. O efeito final é o derrame vascular que provoca EM ⁽¹⁷⁾. A hemoglobina glicosilada (Hb A1c) também é um factor importante na evolução da RD. O WESDR mostrou que quanto maior é o valor de Hb A1c, maior a incidência de EMD. ⁽¹⁸⁾.

Um estudo português ⁽¹⁹⁾, que teve por objectivo avaliar as alterações a nível da BHR e da espessura da retina, em 14 doentes (14 olhos), com DM tipo 2 e retinopatia diabética não proliferativa (RDNP), durante 3 anos, mostrou uma relação estatisticamente significativa entre alteração da permeabilidade da BHR e os valores da Hb A1c. O aumento de permeabilidade traduziu-se por aumento do derrame de fluoresceína. Da mesma forma, houve uma correlação clara entre a estabilização ou normalização dos valores de Hb A1c e a normalização do derrame de fluoresceína. De salientar que um aumento da espessura da retina foi encontrado em todos os doentes do estudo. No entanto, esse espessamento não mostrou relação significativa com os valores de Hb A1c nem com o aumento de derrame de fluoresceína.

Estes resultados estão de acordo com outro estudo português ⁽²⁰⁾.

Estes dados mostram, de forma inequívoca, que a hiperglicémia tem um papel preponderante na progressão da RD e que as alterações da BHR estão presentes nos estágios iniciais da doença.

A hipertensão arterial (HTA) é um factor de risco importante que aumenta o risco de EMD difuso. Os estudos WESDR e UKPDS demonstraram uma relação clara entre a HTA e o

aparecimento/desenvolvimento da RD. A HTA é um factor de risco independente para EMD, aumentando a sua prevalência em 40%.

O estudo ETDRS demonstrou que a dislipidémia é outro factor de risco importante sendo que valores elevados de colesterol total assim como valores elevados de LDL, presentes na altura do diagnóstico de DM, aumentam para o dobro o risco de aparecimento de exsudatos duros, cuja consequência pode ser diminuição da AV, mesmo após diminuição da extensão do EM. A diminuição dos valores de colesterol total e/ou do colesterol LDL podem diminuir o risco de formação de exsudatos duros e assim reduzir a diminuição da AV em doentes com EMD ⁽²¹⁾.

Outros factores de risco têm sido apontados como condicionantes no aparecimento e evolução do EMD tais como microalbuminúria e nefropatia diabética, no entanto, ainda não foi estabelecida uma relação directa e forte para tal conclusão ⁽²²⁾.

De salientar, que muitos dos factores de risco são modificáveis. Deve, portanto, haver um esforço no sentido de alcançar um bom controlo metabólico e compensar a doença de base (DM). Por si só, este passo é responsável pela diminuição da incidência de EMD e por uma melhor resposta ao tratamento.

V. Fisiopatologia

Vários mecanismos estão implicados no desenvolvimento e progressão do EMD. Trata-se de um processo complexo que ainda não é totalmente conhecido.

O EMD é pautado por alterações estruturais e celulares a nível da retina que provocam um fluxo sanguíneo anormal assim como alteração da permeabilidade dos vasos e/ou oclusão.

A. Alterações estruturais

A barreira hemato-ocular é constituída por 2 estruturas: a barreira hemato-aquosa e a BHR ⁽²³⁾.

A BHR tem propriedades semelhantes à barreira hemato-encefálica. Ambas têm permeabilidade reduzida ⁽²⁴⁾. Esta característica tem por objectivo manter o vítreo, a retina e segmento posterior do olho num ambiente óptimo, para proporcionar condições ideais ao bom funcionamento das células visuais. ⁽²⁵⁾

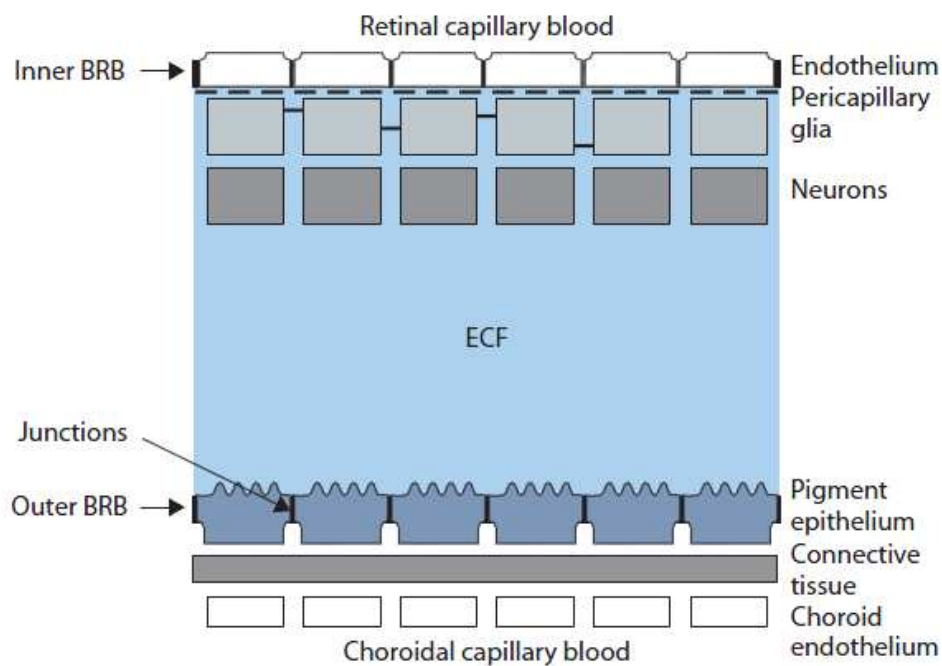
A BHR é constituída por dois componentes: a BHR interna e a BHR externa. A componente interna é formada pelas células endoteliais (CE) dos capilares da retina, ligadas entre si por *tight junctions* (TJs) (*zonulae occludentes*). As CE, em conjunto com as TJs, formam uma camada contínua que limita a permeabilidade. Esta estrutura assenta sobre uma lâmina basal que está coberta por prolongamentos dos astrócitos e das células de Müller (que formam, também, uma camada contínua) e pericitos (que formam uma camada descontínua). Estas células contribuem para a regulação das CE tendo um papel crítico na manutenção da integridade da BHR interna.

Alterações nas células gliais da retina são evidentes no processo de lesão celular. Os astrócitos e as células de Müller são responsáveis pela migração dos vasos da retina durante a vida fetal. Induzem a formação das propriedades barreira das proteínas das TJs. Alterações estruturais e funcionais dos neurónios e das células da glia da retina estão presentes na RD, antes das alterações vasculares. Há, actualmente, evidências que sugerem que a diabetes deveria ser considerada uma patologia neurodegenerativa da retina. ⁽²⁶⁾

A perda de pericitos a nível dos vasos da retina é uma alteração que surge em estadios iniciais da RD, o que provoca alterações hemodinâmicas e enfraquecimento da parede dos vasos. A perda de pericitos pode dar origem a microaneurismas. O mecanismo exacto

responsável pela perda de pericitos é, também, desconhecido. No entanto, foi colocada a hipótese de ser consequência da acumulação de produtos de glicosilação avançada (AGE), uma vez que os pericitos apresentam receptores AGE. Os produtos de glicosilação avançada são encontrados em grande quantidade devido à hiperglicémia.

A componente externa da BHR é formada pelo epitélio pigmentar da retina (EPR). O EPR forma uma camada contínua unida por TJs (*zonulae occludentes*). A BHR externa regula a passagem de nutrientes a partir do sangue para os fotorreceptores e é igualmente responsável pela eliminação de resíduos.



Representação esquemática a BHR interna e externa. ECF: fluido extra-celular.

Fonte: Coscas G, Cunha-Vaz J, Soubrane G. Macular edema: definition and Basic concepts. Dev Ophthalmol. 2010;47:1-9. Epub 2010.

O edema macular pode ser classificado em intracelular (citotóxico) ou extracelular (vasogénico) ^(27, 29). O edema citotóxico pode ocorrer com uma BHR intacta e é provocado por edema celular. De facto, há uma redistribuição de água para dentro das células devido a

alterações iónicas, com acumulação de Na^+ intracelular. Este processo é induzido pelo excesso de glutamato ou ácido láctico que activa a bomba Na^+/H^+ resultando em acumulação intracelular de Na^+ ⁽²⁸⁾.

O edema vasogénico está directamente relacionado com a ruptura da BHR (quer interna, quer externa) e conseqüente aumento da permeabilidade da mesma ⁽²⁹⁾. Neste caso, o efeito protector da BHR é perdido e aplicam-se as leis de Starling. O equilíbrio entre pressão hidrostática e pressão oncótica é alterado, o que provoca aumento do derrame de água e progressão do edema macular.

Na RD há inflamação crónica de baixa intensidade que aumenta a activação dos leucócitos. Há, de facto, um aumento de neutrófilos em doentes diabéticos assim como aumento da expressão da molécula de adesão, ICAM-1 ⁽³⁰⁾, em células endoteliais e aumento da expressão de integrinas em leucócitos CD18 ⁽³¹⁾. Estas alterações condicionam adesão dos leucócitos às paredes dos capilares, ocluindo-os. Mediadores inflamatórios tais como a proteína quinase C (PKC), TNF- α e factor nuclear- κB (NF- κB) foram apontados como promotores da adesão dos leucócitos, mediada pela hiperglicémia.

Outro factor promotor da oclusão dos capilares pelos leucócitos é o facto dos leucócitos, apresentarem um volume celular de grandes dimensões e rigidez citoplasmática, que associado a um lúmen capilar reduzido, com expressão aumentada de moléculas de adesão, provoca oclusão dos vasos ⁽³²⁾.

Os leucócitos libertam radicais superóxido tóxicos e enzimas proteolíticas que provocam danos a nível da parede dos capilares promovendo derrame de fluido e edema ⁽³³⁾.

B. Factores vasoactivos

O VEGF é o factor mais potente para a indução da angiogénese/neovascularização, nomeadamente a isoforma 165 do gene VEGF-A. A hipóxia/isquémia é um estímulo importante para a síntese de VEGF. Outros estímulos, tais como AGE, factor de crescimento insulina-like (IGF-1), interleucina-6 (IL-6) e TNF- α , também são responsáveis pelo aumento da expressão de VEGF ⁽³⁴⁾.

Níveis elevados de VEGF promovem a expressão de ICAM-1 assim como aumento da permeabilidade dos capilares da retina devido à disrupção da BHR. Também há evidências que o VEGF produz alterações estruturais a nível de TJs (*zonulae occludentes*) das células endoteliais dos capilares da retina. Há fosforilação das proteínas das TJs, das ocludinas e da *zonulae occludentes* (ZO-1) que provoca fenestrações a nível da BHR e, conseqüentemente, aumenta a permeabilidade dos vasos ⁽³⁵⁾. Outro factor envolvido na patogenia é a PKC. A hiperglicémia aumenta a concentração de diacilglicerol (DAG) através de dois mecanismos: síntese de novo e através da desidrogenação da fosfatidilcolina. Por sua vez, o aumento da concentração de DAG vai condicionar um aumento da activação de PKC ⁽³⁶⁾. Foi demonstrado que a isoforma β da PKC aumenta a permeabilidade vascular devido à fosforilação da proteínas juncionais e dissolução das TJs, acção essa que é mediada através do VEGF.

Por outro lado, a PKC também provoca vasoconstrição diminuindo, assim, a vascularização da retina ⁽³⁷⁾. Há aumento da expressão de endotelinas, em especial a endotelina 1 (ET 1) que está presente em grandes quantidades nos tecidos do olho. As endotelinas são neuromoduladores que actuam a nível dos pericitos provocando vasoconstrição ⁽³⁸⁾.

Um estudo Japonês publicado em 2009 ⁽³⁹⁾ com uma amostra de 76 doentes, divididos em 3 grupos: doentes com EMD (n=53), doentes com doença ocular não diabética (n=15) e

doentes com DM mas sem retinopatia (n=8), avaliou a concentração de VEGF, ICAM-1, IL-6, proteína quimiotática monocítica 1 (MCP-1) e do factor derivado do epitélio pigmentar (PEDF) no vítreo.

O estudo demonstrou, de forma clara, que há concentrações mais elevadas de VEGF, ICAM-1, IL-6 e MCP-1 nos doentes com EMD em relação aos doentes dos outros grupos. Em contraste, os níveis de PEDF eram significativamente mais baixos nos doentes com EMD.

Table 1. Vitreous Levels of Factors in the Three Groups

	DME	Non-DM	Non-DR
VEGF (pg/ml)	1086.4 (15.6–3450.0)	20.4 (15.6–69.6)*	35.6 (15.6–86.4) [†]
ICAM-1 (ng/ml)	18.6 (5.84–52.6)	6.44 (5.00–16.2)*	8.42 (5.00–18.4) [†]
IL-6 (pg/ml)	192.4 (18.0–823.4)	8.74 (4.00–23.2)*	18.8 (4.00–66.4) [†]
MCP-1 (pg/ml)	1764.4 (176.4–3298.6)	426.3 (116.4–1128.6)*	678.4 (143.8–1654.2) [†]
PEDF (ng/ml)	3.20 (1.95–18.8)	23.4 (7.84–56.3)*	24.6 (16.6–39.3) [†]

DME = diabetic macular edema; ICAM-1 = intercellular adhesion molecule-1; IL = interleukin; MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1; non-DM = nondiabetic controls; non-DR = diabetics without retinopathy; PEDF = pigment epithelium-derived factor; VEGF = vascular endothelial growth factor.
^{*}DME versus non-DM pairwise comparison $P < 0.05$.
[†]DME versus non-DR pairwise comparison $P < 0.05$.

Fonte: Funatsu H, Noma H, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009 Jan; 116(1):73-9.

Houve uma correlação significativa entre a concentração no vítreo de VEGF, ICAM-1, IL-6, MCP-1 e PEDF com aumento da espessura da retina no centro da fóvea. Os autores propõem a seguinte fórmula que dá uma estimativa da espessura retiniana em função da concentração de VEGF e ICAM-1, no vítreo:

$$\text{Estimativa da espessura retiniana} = -173.473 + 184.737 \times \log(\text{VEGF}) + 5.191 \times (\text{ICAM-1})$$

De salientar que esta fórmula não é, de todo, usada na prática clínica.

Os autores concluem afirmando que os factores VEGF e ICAM-1 têm uma influência mais acentuada na gravidade do EMD, assim como na permeabilidade dos vasos.

VI. Diagnóstico

O EMD é caracterizado por uma acumulação anormal de líquido na mácula que é acompanhada por espessamento da mesma ⁽⁴⁰⁾. A quantificação da espessura da retina é importante para fazer o diagnóstico, assim como para acompanhar a evolução aquando do tratamento. Os métodos ditos tradicionais de visualização do fundo do olho, tais como oftalmoscopia indirecta com lâmpada de fenda e fotografia estereoscópica do fundo ocular são métodos subjectivos, dependentes da experiência do observador e muitas vezes com resultados não reprodutíveis ⁽⁴¹⁾.

Para fazer o diagnóstico de EMD e acompanhar a sua evolução, podemos socorrer-nos de métodos imagiológicos mais sensíveis e mais fiáveis.

A. Angiografia fluoresceínica (AF)

A AF tem tido um papel preponderante no diagnóstico do EMD e mantém-se como o exame “gold standard” ⁽⁴²⁾. Oferece informações qualitativas da BHR, identificando onde há derrame de fluoresceína o que permite avaliar a integridade da BHR.

Outro aspecto importante, é o facto de poder identificar zonas de oclusão capilar. De facto, a oclusão capilar e o derrame de fluoresceína são alterações que ocorrem na RD e são marcadores de progressão da doença.

Classicamente existem 3 tipos de derrame: 1 - derrame focal: há um local preciso onde ocorre a fuga (geralmente a partir de microaneurismas). 2 - derrame difuso: áreas difusas de derrame. 3 - edema macular cistóide: derrame difuso e acumulação de contraste a nível de diferentes locais. Os espaços cistóides estão, geralmente, dispostos de forma radial a partir da

fóvea. No edema macular cistóide de longa duração pode haver aumento dos espaços cistóides ou até fusão dos mesmos, o que pode traduzir dano irreversível da retina.

A extensão do derrame de fluoresceína, por si só, não se correlaciona com dano funcional e diminuição da AV. Outros factores como duração do edema, alterações do epitélio pigmentar e o grau de isquémia devem, também, ser tidos em consideração.



Figura 1 – A

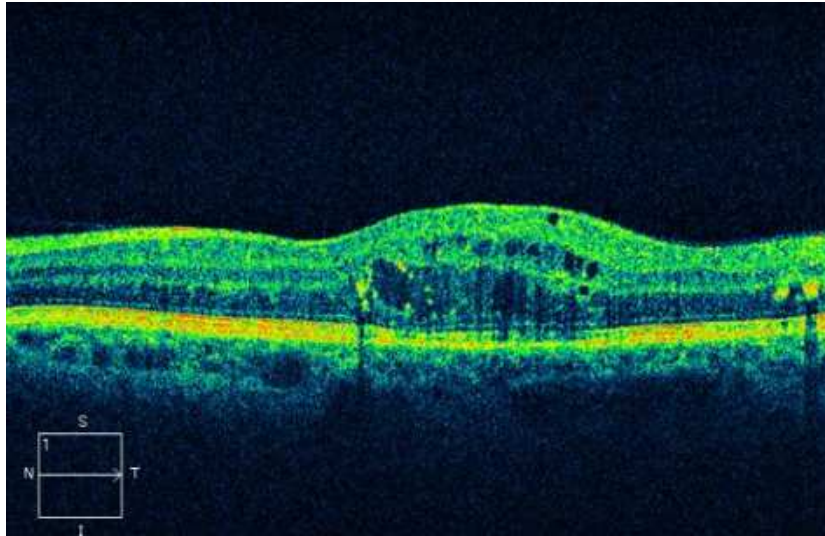


Figura 1 – B

Figura 1: Paciente com edema macular cistóide.

A Angiografia fluoresceínica (fases tardias) mostra microaneurismas maculares associados a pequenas hemorragias e derrame macular cistóide.

A tomografia de coerência óptica (OCT) mostra, no mesmo paciente, aumento da espessura centro-macular com ausência de depressão foveal e fluido intra-retiniano com organização cistóide.

Fonte: Cortesia de Prof. Doutor Rufino Silva



Figura 2 - A

Figura 2 - B

Figura 2: Paciente com retinopatia diabética e edema macular focal.

A angiografia fluoresceínica mostra, nas fases intermédias, múltiplos microaneurismas maculares e raras hemorragias. Nos tempos tardios observa-se múltiplos focos de derrame.

Fonte: Cortesia de Prof. Doutor Rufino Silva

B. Tomografia de Coerência Óptica (OCT)

Tem ganho cada vez mais notoriedade uma vez que é um meio eficaz de avaliar quantitativamente e qualitativamente a retina. Tem um papel importante no seguimento dos doentes e na avaliação da espessura da retina após fotocoagulação por laser, assim como no seguimento após tratamento com anti-angiogénicos ou com corticosteróides intra-vitreos ⁽⁴³⁾. Possui alto grau de reprodutibilidade.

Desde os primeiros OCT comercializados em 1995, houve um avanço notável no desenvolvimento desta tecnologia tornando-se um utensílio importante para perceber as alterações morfológicas que ocorrem nas doenças maculares, incluindo o EMD. Possui um mecanismo análogo ao ultra-som no modo B, utilizando luz com comprimento de onda infravermelho ao invés da onda sonora. Nessa técnica, a luz é reflectida ou absorvida pelos tecidos. A luz do diodo superluminescente é captada pelo tomógrafo e representada em escala logarítmica, com variados graus de brilho, formando a imagem tomográfica. A base desta tecnologia é a interferometria de baixa coerência que mede o tempo de latência obtido pela reflexão das diferentes estruturas oculares. O sistema digital computadorizado permite que as imagens adquiridas sejam processadas e representadas com pseudocoloração ou tonalidades de cinza, aumentando o contraste entre as interfaces ⁽⁴⁴⁾.

O desempenho de um aparelho OCT é definido pela resolução longitudinal (axial), pela resolução transversal, pela sensibilidade e pela capacidade de aquisição de dados. A primeira geração de OCT tinha uma resolução axial de 10-15 μm com um tempo de aquisição de imagem de 1 segundo. Actualmente existe a quarta geração de OCT que representa o estado da arte no respeitante à imagiologia do olho, permitindo uma “biopsia óptica” não invasiva ou seja, as imagens obtidas são semelhantes à histologia. A resolução axial destes aparelhos é de cerca de 3 μm ⁽⁴⁵⁾.

Uma das vantagens do OCT é o facto de não necessitar de contacto directo com o olho o que é mais confortável para o doente. Actualmente, os OCT de última geração não requerem dilatação da pupila ao contrário das primeiras gerações, em que só era possível imagens de qualidade com uma dilatação pupilar superior a 5 mm ⁽⁴⁶⁾.

O OCT avalia a espessura da retina através de processamento de imagem por computador, medindo a distância entre o limite anterior (a membrana limitante interna) e o limite posterior (epitélio pigmentar) da retina, que aparecem no tomograma como camadas hiperreflectivas ⁽⁴⁷⁾.

O edema difuso cistóide também é visualizado pelo OCT, observando-se zonas hiporreflectivas, pequenas e redondas que correspondem aos espaços cistóides, rodeadas por uma área espessada, mal definida e hiporreflectiva ⁽⁴⁸⁾.

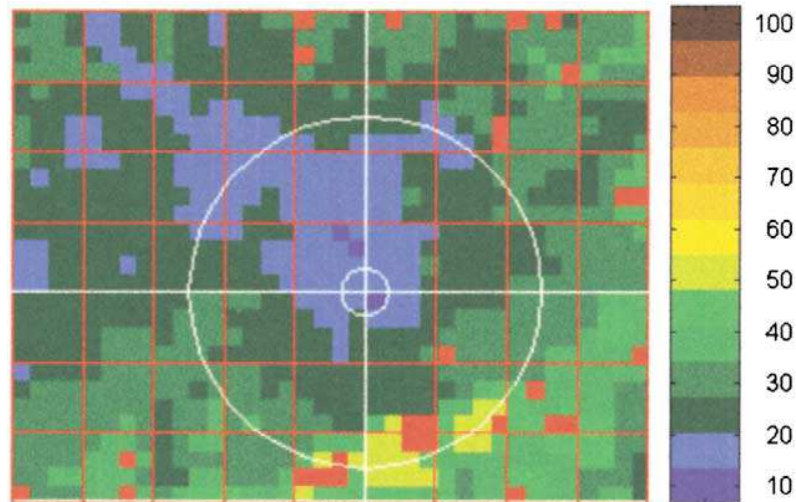
Outro ponto relevante, é a possibilidade de caracterizar a interface vitreo-retiniana uma vez que há contraste entre o vítreo não reflectivo e a superfície reflectiva interna da retina. De facto, o OCT é muito mais preciso na caracterização da hialoide posterior do que a biomicroscopia podendo mostrar tracção vítreo-macular que se evidencia por uma membrana hialoide posterior espessada e hiperreflectiva, apresentando-se parcialmente destacada mas a exercer tracção vítreo-macular ⁽⁴⁹⁾.

C. Retinal leakage analyser (RLA)

O RLA é um método quantitativo e reproduzível para avaliar a permeabilidade da BHR. Os dados são adquiridos após administração intravenosa de corante de fluoresceína a 20% (14 mg/kg de peso de sódio fluorescente) e dilatação da pupila.

A distribuição e concentração da fluoresceína são avaliadas. Para quantificar o derrame de fluoresceína para o vítreo são necessárias duas medições. Uma obtida durante os

primeiros 5 minutos após a injeção e uma segunda medição obtida após 30 minutos. A diferença entre esses dois valores corresponde à quantidade de fluoresceína que passa para o vítreo, num determinado local da retina.

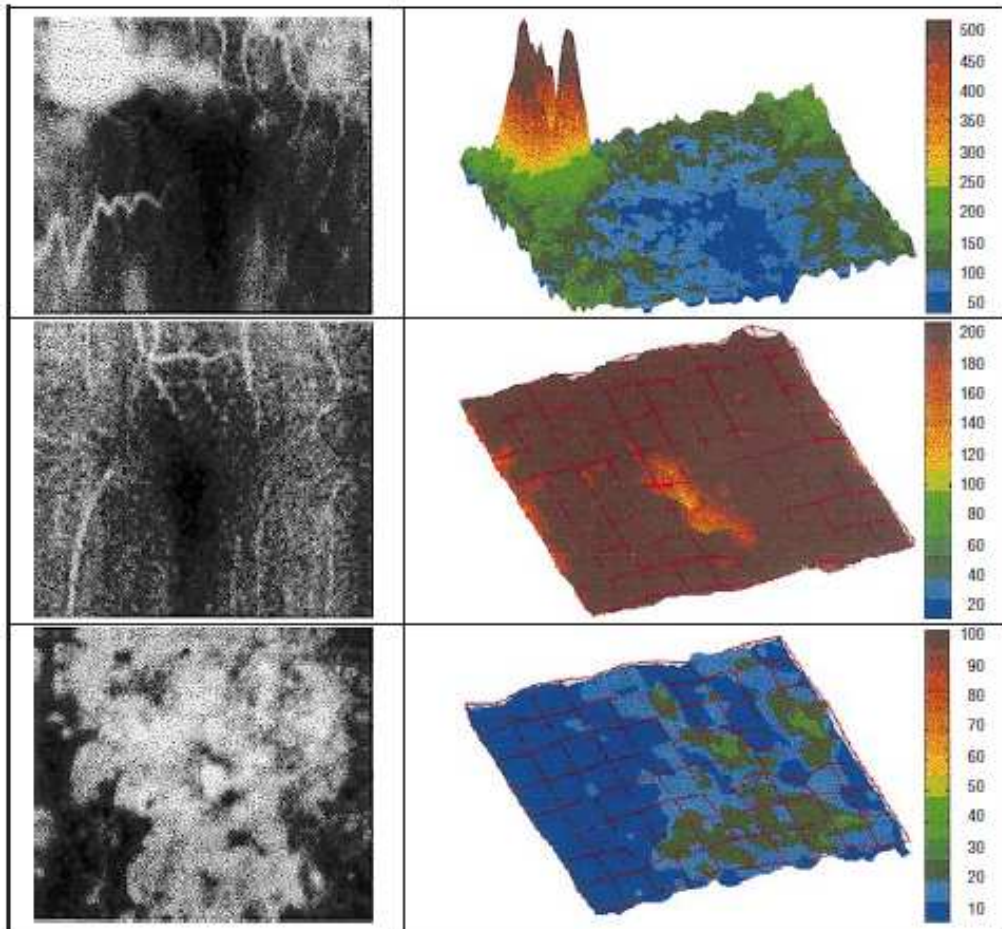


Mapa de derrame da retina. Unidades: 10^{-7} cm/s

Fonte: Bernardes R, Lobo C, Cunha-Vaz JG. Multimodal macula mapping: a new approach to study diseases of the macula. *Surv Ophthalmol.* 2002; 47(6):580-9.

Este novo método - RLA, foi desenvolvido na AIBILI, Coimbra⁽⁵⁰⁾, e permite obter em simultâneo imagens do fundo ocular e mapeamento do derrame de fluoresceína (RLA maps). É utilizado um oftalmoscópio confocal de varrimento laser modificado para adquirir medidas fluorométricas (confocal scanning laser fluorometer). É possível assim obter uma correlação entre alterações estruturais e derrame de fluoresceína, numa forma quantificada. As imagens obtidas são em 3D.

Esta técnica, que não se encontra comercializada, oferece uma nova opção para avaliar o papel da BHR no desenvolvimento e progressão das lesões da retina.



Coluna da esquerda: imagens do fundo do olho; Coluna da direita: RLMs. Primeira linha: 3 dias após fotocoagulação por laser mostrando pico de derrame no local de incidência do laser. Segunda linha: olho vitrectomizado com distribuição uniforme da fluoresceína; Terceira linha: olho com drusas múltiplas mas com derrame de fluoresceína escasso. Unidades: 10^{-7} cm/s.

Fonte: Lobo CL, Bernardes RC, Santos FJ, Cunha-Vaz JG. Mapping retinal fluorescein leakage with confocal scanning laser fluorometry of the human vitreous. Arch Ophthalmol. 1999; 117(5):631-7.

VII. Tratamento

Simultaneamente com a instituição de qualquer tratamento, é essencial obter um controlo sistémico. Os doentes devem alcançar um bom controlo glicémico (determinação periódica de Hb A1c), corrigir as alterações lipídicas, normalizar a tensão arterial e otimizar a função renal. A instituição de estilos de vida saudáveis, nomeadamente exercício físico e dieta equilibrada e fraccionada, também são fundamentais.

O tratamento do EMD que não seja clinicamente significativo, não é recomendado. O tratamento centra-se nos casos que sejam clinicamente significativos (EMD-CS).

O ETDRS definiu EMD-CS da seguinte forma: espessamento da retina dentro de um raio de 500 µm do centro da mácula e/ou exsudatos duros, com espessamento adjacente, dentro de um raio de 500 µm do centro da mácula e/ou uma zona de espessamento retiniano com uma área de cerca de 1 disco de área ou maior, dentro de uma área de 1 disco do centro da mácula ⁽⁵¹⁾.

A. Fotocoagulação por laser

É, desde há três décadas, o tratamento “gold standard” do EMD-CS.

O ETDRS, realizado em 1985, foi o primeiro grande estudo randomizado que mostrou o benefício claro da fotocoagulação por laser. O estudo era constituído por uma amostra de 1490 olhos com EMD, distribuídos de forma randomizada, em dois grupos (observação vs fotocoagulação por laser). Após 3 anos, constatou-se que houve uma redução na perda moderada de visão (3 ou mais linhas ETDRS) de 50% no grupo que recebeu laser focal/em grelha (de 24% para 12%). Nos doentes cujo EMD envolvesse o centro da mácula, o benefício era ainda maior, havendo uma redução na perda moderada de visão de 32% para 15%. No entanto, o risco de perda severa da AV não mostrou diferenças significativas nos dois grupos.

O estudo ETDRS estabeleceu o tratamento padrão para o EMD-CS. Foi comprovado que o benefício da redução da perda moderada de visão é devido, em grande parte, ao facto do tratamento por laser ser efectuado assim que o diagnóstico de EMD-CS é estabelecido, em detrimento de uma atitude expectante.

Apesar de um tratamento eficaz, apenas 17% dos doentes melhoraram a AV (3 ou mais linhas ETDRS).

O mecanismo pelo qual a fotocoagulação por laser tem um efeito benéfico no EMD não é, ainda, totalmente conhecido. Vários mecanismos foram propostos para explicar o benefício da fotocoagulação por laser, mas não há consenso ^(52,53). De salientar uma hipótese que, recentemente, tem ganho cada vez notoriedade e atribui ao epitélio pigmentar, (componente externa da BHR) um papel importante na eficácia da fotocoagulação por laser em grelha, ao “bombear”, por transporte activo, fluido para fora da retina.

O tratamento por laser diz-se focal e em grelha uma vez que é constituído por dois componentes que foram definidas pelo estudo ETDRS:

A componente focal do tratamento consiste na incidência do laser directamente nos locais onde há derrame de líquido. Esses locais são identificados previamente por AF e geralmente são microaneurismas, que estão na área espessada da retina, e onde se realiza uma ablação com uma pequena área de cerca de 50 a 100 μm .

A componente em grelha consiste em vários “disparos” dispersos por uma área delimitada de retina que se encontra edemaciada ou espessada, onde há derrame difuso, tendo em atenção à área já atingida pelo laser focal de forma a não a atingir novamente. A região atingida por cada “spot” tem uma área de cerca de 50 a 200 μm de diâmetro.

No EMD difuso, a fotocoagulação por laser em grelha, tem resultados pobres ⁽⁵⁴⁾.

Uma questão que suscitou dúvidas é se o tipo de laser poderia ter alguma influência no resultado do tratamento. Vários lasers podem ser usados (kripton, diodo, árgon) porém, não há evidência que o resultado final seja diferente e que proporcione mais benefícios para o doente ⁽⁵⁵⁾. No entanto, com o desenvolvimento de laser fototérmico monocromático diodo de micropulsos verificou-se ser possível tratar o EMD provocando cicatrizes “invisíveis” ⁽⁵⁶⁾. De

facto, estudos clínicos mostraram que a absorção da energia do laser diodo de micropulsos, a nível do epitélio pigmentar da retina, apesar de inferior, é suficiente para produzir efeitos terapêuticos. A vantagem do laser diodo de micropulsos é de facto provocar cicatrizes “invisíveis” que, conseqüentemente, não têm alguns efeitos adversos tais como escotomas ou expansão da cicatriz ⁽⁵⁷⁾.

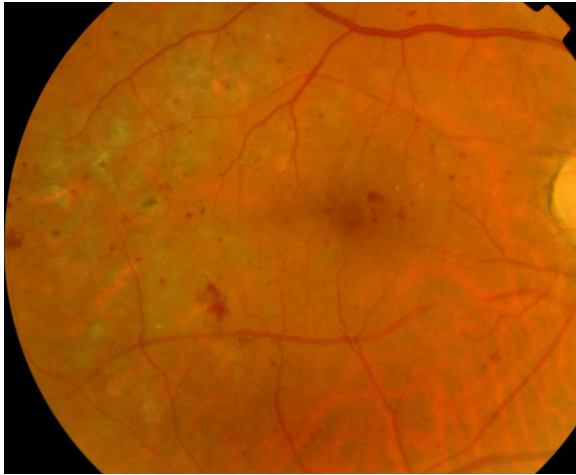


Figura 3 - A

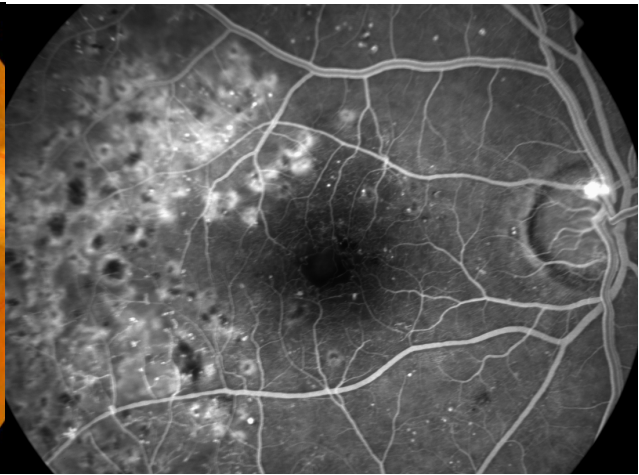


Figura 3 - B

Figura 3: Paciente com retinopatia diabética em tratamento laser. Imagens do olho direito. A retinografia mostra marcas de laser focal, hemorragias e microaneurismas maculares. Na angiografia fluoresceínica podemos observar na área macular raras hemorragias, marcas de laser focal, microaneurismas, isquémia macular com rotura do anel peri-foveal e derrame macular cistóide. Observa-se ainda a presença de neovasos na papila (NVD).

Fonte: Cortesia de Prof. Doutor Rufino Silva

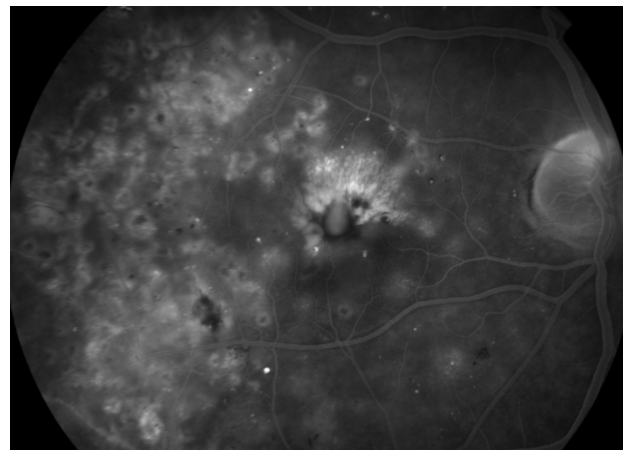


Figura 3 - C

A fotocoagulação por laser tem vários efeitos adversos que devem ser tidos em conta, nomeadamente, escotoma sintomático, lesão acidental da fóvea (que pode diminuir a AV),

neovascularização coroideia, aumento de tamanho das cicatrizes do laser e fibrose da retina⁽⁵⁸⁾.

O seguimento dos doentes submetidos a fotocoagulação por laser, é efectuado cerca de 3 a 4 meses após a laserterapia. Aquando da consulta de seguimento, a espessura da retina e a presença ou não de derrame de fluido são avaliados para determinar a necessidade, ou não, de nova sessão de fotocoagulação. Para tal, é usada a biomicroscopia, a AF e o OCT.

Dos 840 olhos envolvidos no estudo “Randomized Trial Comparing Triamcinolone Acetonide and Focal/Grid Photocoagulation for Diabetic Macular Edema”⁽⁵⁹⁾ da DRCR.net, 330, que receberam fotocoagulação focal/em grelha, foram seleccionados para outro estudo, publicado em 2009, que teve por objectivo apurar factores que estivessem associados a melhoria ou agravamento após fotocoagulação por laser (“Factors Associated with Improvement and Worsening of Visual Acuity 2 Years after Focal/Grid Photocoagulation for Diabetic Macular Edema”)⁽⁶⁰⁾. Foi um estudo multicêntrico e randomizado. Os doentes seleccionados tinham feito laser focal/em grelha com protocolo modificado no início do estudo e a cada 4 meses, caso houvesse persistência de EMD-CS. A duração do estudo foi de 2 anos.

Uma multiplicidade de parâmetros foi tida em conta. Esses parâmetros estão indicados nas seguintes tabelas:

Change in Visual Acuity from Baseline to 2 Years According to Baseline Demographics and Medications							
	N	10-Letter Gain	OR (95% CI)	P-Value*	10-Letter Loss	OR (95% CI)	P-Value*
Gender				0.94			0.74
Women	166	31%	0.98 (0.62–1.56)		18%	0.91 (0.52–1.58)	
Men	164	32%	1.00		20%	1.00	
Race/ethnicity				0.20			0.29
Black/African American	31	32%	1.05 (0.47–2.33)		6%	0.27 (0.06–1.15)	
Hispanic or Latino	39	23%	0.66 (0.30–1.46)		21%	1.00 (0.43–2.30)	
Other	17	53%	2.47 (0.92–6.65)		12%	0.52 (0.11–2.33)	
White	243	31%	1.00		21%	1.00	
Diabetes type				0.81			0.80
1	14	29%	0.86 (0.27–2.82)		21%	1.19 (0.32–4.39)	
2	316	32%	1.00		19%	1.00	
Diabetes duration (yrs) [‡]				0.41			0.75
<15	154	32%	1.09 (0.68–1.73)		17%	0.79 (0.45–1.38)	
≥15	176	31%	1.00		20%	1.00	
HbA1c [‡]				0.14			0.30
<7.5	133	34%	1.00 (0.60–1.66)		17%	0.90 (0.48–1.70)	
≥7.5	133	34%	1.00		18%	1.00	
Systolic BP, mmHg				0.91			0.79
≥140	166	30%	0.88 (0.55–1.40)		19%	0.99 (0.57–1.71)	
<140	164	33%	1.00		19%	1.00	
Mean arterial BP, mmHg [§]				0.65			0.89
≥100	149	33%	1.12 (0.70–1.79)		17%	0.85 (0.49–1.49)	
<100	181	30%	1.00		20%	1.00	
Prescribed glitazones				0.82			0.93
No	225	31%	0.94 (0.57–1.55)		19%	0.98 (0.54–1.76)	
Yes	105	32%	1.00		19%	1.00	
Prescribed statins				0.24			0.81
No	142	35%	1.35 (0.85–2.15)		18%	0.95 (0.54–1.66)	
Yes	188	29%	1.00		19%	1.00	

BP = blood pressure; CI = confidence interval; HbA1c = glycosylated hemoglobin test; OR = odds ratio.
*Unadjusted P-values from logistic regression models (missing and cannot grade values are excluded from models).
[‡]Continuous version of variable used in model to obtain P-value. Categories are shown for presentation purpose only.
[§]Missing or nongradable data for HbA1c (64).
[§]Mean arterial pressure = Diastolic BP + 1/3(systolic – diastolic).
Last observation carried forward method used to impute missing 2-year visual acuity scores for 58 eyes.

Change in Visual Acuity from Baseline to 2 Years According to Baseline Ocular Characteristics and Prior Laser Therapy							
	N	10-Letter Gain	OR (95% CI)	P-Value*	10-Letter Loss	OR (95% CI)	P-Value*
Visual acuity letter score [†]				<0.0001			0.07
73–60 letters (20/32 to 20/63)	189	23%	0.39 (0.24–0.62)		23%	2.07 (1.14–3.77)	
59–24 letters (20/63 to 20/320)	141	43%	1.00		13%	1.00	
Lens status				0.45			0.54
Phakic	262	31%	0.81 (0.46–1.41)		19%	1.25 (0.61–2.56)	
Pseudophakic	68	35%	1.00		16%	1.00	
Diabetic retinopathy severity [‡]				0.18			0.20
Microaneurysms only, mild or moderate nonproliferative diabetic retinopathy	67	31%	1.46 (0.72–2.97)		12%	0.53 (0.21–1.30)	
Moderately severe or severe nonproliferative diabetic retinopathy	163	36%	1.76 (0.98–3.17)		21%	1.03 (0.54–1.95)	
Mild, moderate, or high-risk proliferative diabetic retinopathy	88	24%	1.00		20%	1.00	
Number of prior sessions of macular laser [‡]				0.71			0.25
0	132	32%	1.28 (0.64–2.56)		23%	1.35 (0.61–3.00)	
1	95	32%	1.26 (0.61–2.63)		17%	0.93 (0.39–2.22)	
2	47	36%	1.55 (0.67–3.58)		13%	0.67 (0.23–2.02)	
≥3	56	27%	1.00		18%	1.00	
Prior panretinal photocoagulation				0.07			0.13
No	277	34%	1.93 (0.95–3.92)		20%	1.99 (0.81–4.88)	
Yes	53	21%	1.00		11%	1.00	

CI = confidence interval; OR = odds ratio.
*Unadjusted P-values from logistic regression models (missing and cannot grade values are excluded from models).
[†]Continuous version of variable used in model to obtain P-value. Categories are shown for presentation purpose only.
[‡]Ordinal version of variable used in model to obtain P-values.
Missing or nongradable data for diabetic retinopathy severity (12).
Last observation carried forward method used to impute missing 2-year visual acuity scores for 58 eyes.

Change in Visual Acuity from Baseline to 2 Years According to Baseline Optical Coherence Tomography Findings							
	N	10-Letter Gain	OR (95% CI)	P-Value*	10-Letter Loss	OR (95% CI)	P-Value*
OCT central subfield thickness, microns [‡]				0.63			0.23
<400	166	31%	1.19 (0.67, 2.13)		16%	0.67 (0.34, 1.31)	
400-500	80	36%	1.48 (0.77, 2.88)		23%	1.05 (0.50, 2.20)	
>500	83	28%	1.00		22%	1.00	
OCT retinal volume, mm ^{3,†}				0.45			0.01
<9.2	140	31%	0.97 (0.59, 1.59)		16%	0.68 (0.38, 1.24)	
≥9.2	143	32%	1.00		22%	1.00	
OCT cystoid abnormalities [‡]				0.72			0.88
No evidence	12	17%	0.35 (0.07, 1.87)		17%	1.12 (0.19, 6.72)	
Questionable	26	27%	0.65 (0.21, 1.98)		19%	1.33 (0.34, 5.21)	
Definite, centrally located, no extension beyond central 1 mm	182	35%	0.95 (0.44, 2.05)		18%	1.24 (0.45, 3.45)	
Definite, centrally located, no extension beyond central 2 mm	74	24%	0.56 (0.23, 1.36)		23%	1.67 (0.56, 4.99)	
Definite, centrally located, extend beyond central 2 mm	33	36%	1.00		15%	1.00	
OCT subretinal fluid [‡]				0.51			0.63
No evidence	235	31%	0.82 (0.47, 1.42)		18%	0.88 (0.46, 1.70)	
Questionable	20	30%	0.79 (0.27, 2.30)		20%	0.98 (0.29, 3.38)	
Definite	74	35%	1.00		20%	1.00	
OCT vitreoretinal abnormalities [‡]				0.56			0.37
No evidence	215	33%	1.08 (0.56, 2.08)		20%	1.82 (0.73, 4.55)	
Questionable	60	25%	0.73 (0.32, 1.68)		23%	2.28 (0.81, 6.46)	
Definite	51	31%	1.00		12%	1.00	

CI = confidence interval; OCT = optical coherence tomography; OR = odds ratio.
*Unadjusted P-values from logistic regression models (missing and cannot grade values are excluded from models).
[†]Continuous version of variable used in model to obtain P-value. Categories are shown for presentation purposes only.
[‡]Ordinal version of variable used in model to obtain P-value.
Missing or nongradable data for OCT central subfield thickness (1), OCT retinal volume (47), OCT cystoid abnormalities (3), OCT subretinal fluid (1), OCT vitreoretinal abnormalities (4).
Last observation carried forward method used to impute missing 2-year visual acuity scores for 58 eyes.

Change in Visual Acuity from Baseline to 2 Years According to Baseline Photographic Ocular Characteristics							
	N	10-Letter Gain	OR (95% CI)	P-Value*	10-Letter Loss	OR (95% CI)	P-Value*
Hemorrhages/microaneurysms in grid (photographic) [‡]				0.74			0.06
None [§]	2	100%	—		0%	—	
Definite, below mildest standard for hemorrhages/microaneurysms	23	22%	0.54 (0.17, 1.68)		22%	0.76 (0.24, 2.41)	
Definite, below intermediate standard for hemorrhages/microaneurysms	244	32%	0.90 (0.49, 1.66)		17%	0.55 (0.28, 1.09)	
Definite, at least intermediate standard for hemorrhages/microaneurysms	56	34%	1.00		27%	1.00	
Hard exudates in grid (photographic) [‡]				0.08			0.42
None	48	21%	0.52 (0.25, 1.08)		23%	1.37 (0.65, 2.88)	
Questionable/definite	275	34%	1.00		18%	1.00	
Hard exudates in center (photographic) [‡]				0.04			0.12
None	139	24%	0.54 (0.33, 0.88)		19%	1.02 (0.58, 1.79)	
Questionable/definite	184	38%	1.00		18%	1.00	
Surface wrinkling retinopathy (photographic) [‡]				0.12			0.54
None	273	34%	1.85 (0.91, 3.77)		19%	1.27 (0.56, 2.85)	
Questionable/cellophane reflex/subtle membrane/obvious membrane	51	22%	1.00		16%	1.00	

CI = confidence interval; OR = odds ratio.
*Unadjusted P-values from logistic regression models (missing and cannot grade values are excluded from models).
[‡]Ordinal version of variable used in model to obtain P-value.
[§]Two photos where hemorrhages/microaneurysms in grid were graded as "None" were excluded from the univariate model for that factor.
Missing or nongradable data for photo hemorrhages/microaneurysms in grid (5), photo hard exudates in grid (7), photo hard exudates in center (7), photo surface wrinkling retinopathy (6).
Last observation carried forward method used to impute missing 2-year visual acuity scores for 58 eyes.

Fonte: Aiello LP, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Davis MD, Ferris F, Glassman AR, Ip MS, Miller KM; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Factors Associated with Improvement and Worsening of Visual Acuity 2 Years after Focal/Grid Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2010.

O único factor fortemente associado ($P < 0.01$) a melhoria da AV (ganho ≥ 10 letras em comparação com o início do estudo) foi pior AV no início do estudo (pior acuidade visual no início do estudo está associada a melhoria mais acentuada; $P < 0.001$). De salientar que a melhoria de AV não foi associada com a espessura da mácula (medida por OCT) ou a prévio tratamento com laser.

Da mesma forma, deterioração da AV (perda ≥ 10 letras em relação ao início do estudo) foi associada ao espessamento da retina (quanto maior a espessura da retina, maior a probabilidade de agravamento da AV; $P = 0.001$) e com melhor AV no início do estudo (melhor AV está associado a agravamento da AV; $P = 0.009$).

Multivariate Model for 10-Letter Gain and 10-Letter Loss at 2 Years

	Univariate Model P-value	Multivariate Model* P-value	Final Multivariate Model† P-value
≥ 10 -Letter improvement from baseline to 2 years			
Prior panretinal photocoagulation	0.07	0.05	
Visual acuity‡	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Hard exudates in grid (photographic)§	0.08	0.34	
Hard exudates in center (photographic)§	0.04	0.25	
≥ 10 -Letter worsening from baseline to 2 years			
Visual acuity‡	0.07	0.008	0.009
OCT retinal volume‡	0.01	0.006	0.001
Hemorrhages/microaneurysms in grid (photographic)§	0.06	0.23	

OCT = optical coherence tomography.

*Includes all factors that were $P < 0.10$ in the univariate models; for factors with missing data, an indicator for missing data was added to the model.

†Includes factors that remained in the multivariate model after a backward selection process using $P < 0.01$ to stay in the model.

‡Continuous version of variable used.

§Ordinal version of variable used.

Fonte: Aiello LP, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Davis MD, Ferris F, Glassman AR, Ip MS, Miller KM; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Factors Associated with Improvement and Worsening of Visual Acuity 2 Years after Focal/Grid Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2010.

Os autores do artigo chamam a atenção para o facto de a melhoria da AV ter sido semelhante em olhos que foram submetidos, previamente, a fotocoagulação focal/em grelha e nos olhos sem tratamento prévio; por conseguinte, há benefício em continuar com o

tratamento com laser focal/em grelha enquanto persistir o EMD-CS, desde que haja condições para mais sessões.

B. Cirurgia

Foi demonstrado que algumas alterações a nível da interface vítreo-retina podem estar envolvidas na fisiopatologia do EMD ⁽⁶¹⁾. As alterações observadas podem ser divididas em alterações químicas e alterações mecânicas. As alterações químicas são consequência da acumulação, no vítreo, de mediadores (VEGF e citocinas) provenientes da ruptura da BHR, que promovem o EMD. Por outro lado, as alterações estruturais ocorrem devido a glicolisação do colagénio que destabiliza a estrutura do gel do vítreo ⁽⁶²⁾. Estas alterações podem provocar condensação e tracção vítreo-macular (TVM) o que pode exacerbar o EMD ⁽⁶³⁾.

Os estudos realizados até à data foram feitos com um número reduzido de doentes apresentando, por essa razão, pouco significado estatístico.

Uma investigação ⁽⁶⁴⁾, em 1988, determinou que os doentes com EMD tinham maior incidência de tracção posterior do vítreo em relação aos doentes sem EMD. Do mesmo modo, em 1997, outro trabalho científico observou que havia regressão do EMD em 55% dos casos dos doentes com TVM, a quem foi realizada separação vítreo-macular, em relação aos doentes com persistência de TVM, cuja resolução espontânea foi de apenas 25% ⁽⁶⁵⁾.

1. Vitrectomia via pars plana (VPP)

A VPP pode ser útil em doentes com EMD difuso cujo tratamento por fotocoagulação por laser não tenha sido eficaz. Vários autores relataram melhorias clínicas com VPP ^(66,67).

Estas melhorias também são verificadas em alguns doentes com EMD que não tinham evidência de TVM ⁽⁶⁸⁾, sendo que o benefício pode ser explicado pela remoção ou diluição,

com a VPP, de um meio rico em VEGF e citocinas, promotoras do EMD, que está em contacto directo com a mácula.

Foi verificada uma redução significativa da espessura da mácula após vitrectomia. Essa diminuição manteve-se pelo menos até 4 meses após a cirurgia ⁽⁶⁹⁾.

Também foi observada resolução do EMD com vitrectomia com ou sem “peeling” da membrana limitante interna (MLI), 3 meses após cirurgia pondo em causa o benefício do “peeling” da MLI ⁽⁷⁰⁾.

O benefício da vitrectomia com peeling da MLI não está estabelecido. De facto, vários estudos ^(71,72) comprovam que não existem diferenças significativas entre a vitrectomia com e sem peeling da MLI, não havendo diferenças estatisticamente significativas na diminuição do EMD ou melhoria clínica. Os autores concluíram que a remoção da MLI não tem utilidade.

De salientar que apesar de haver vários estudos que referem diminuição da espessura da retina, assim como diminuição do edema após VPP, essa melhoria estrutural não é acompanhada por melhoria da AV.

As complicações associadas à VPP são: cataratas, descolamento coroideu, glaucoma, isquémia macular, rasgaduras da retina e hemorragia vítrea.

C. **Farmacoterapia**

Há já 3 décadas que o tratamento “gold standard” do EMD-CS é a fotocoagulação por laser. Porém, apesar de ser instituído um tratamento correcto e atempado, alguns doentes sofrem uma diminuição drástica da AV ou até mesmo cegueira ⁽⁷³⁾.

Recentemente, tem havido avanços notáveis a nível da farmacoterapia a fim de proporcionar novas opções terapêuticas que sejam mais eficazes. De facto, as novas terapêuticas têm por objectivo incidir sobre os mecanismos causais do EMD, inibindo-os.

Existem duas grandes classes de fármacos que estão actualmente em estudo: os corticosteróides e os inibidores do factor de crescimento do endotélio vascular (anti-VEGF) .

1. Corticosteróides por via intra-vítrea

Têm utilidade no EMD por actuarem em vários mecanismos responsáveis pelo EMD. Têm efeito anti-inflamatório, diminuindo a produção de leucotrienos e prostaglandinas assim como a migração de leucócitos ⁽⁷⁴⁾. Reduzem, também, a permeabilidade vascular actuando a nível da produção de VEGF, diminuindo-a. Os mecanismos específicos de actuação ainda não são totalmente conhecidos.

A via intra-vítrea tem por objectivo alcançar concentrações terapêuticas do fármaco localmente, prolongando o tempo de acção e reduzindo significativamente, ou mesmo evitando, possíveis efeitos sistémicos. A via intra-vítrea aumenta, porém, a incidência de cataratas e de hipertensão ocular ⁽⁷⁵⁾.

A aplicação tópica muitas vezes não proporciona concentrações terapêuticas a nível do segmento posterior do olho.

O uso sistémico de corticosteróides proporciona concentrações terapêuticas a nível do segmento posterior do olho. No entanto, com administrações prolongadas, os efeitos adversos seriam potencialmente graves sobretudo no doente diabético, provocando, entre outras, hiperglicémia e/ou HTA.

i. Acetonido de triancinolona por via intra-vítrea (IVTA): tem sido usado para o tratamento do EMD com resultados bastante encorajadores, diminuindo o EMD e melhorando a AV ^(76,77).

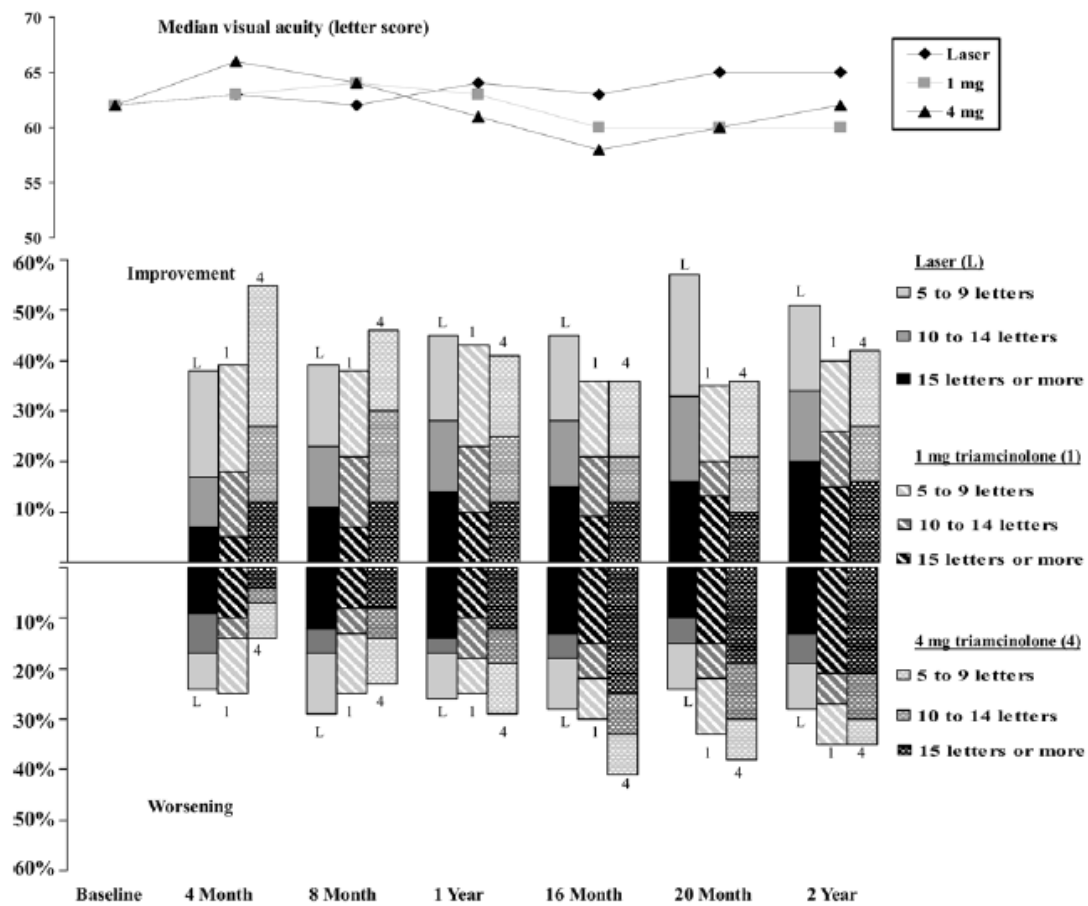
Recentemente, um estudo multicêntrico, randomizado, levado a cabo pela Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), envolvendo 840 olhos, comparou a eficácia da triancinolona (“*preservative free*”) e da fotocoagulação por laser focal/em grelha.

Os doentes foram distribuídos, de forma randomizada, por 3 grupos: grupo tratado com laser focal/em grelha, grupo tratado com triancinolona 1 mg por via intra-vítrea, grupo tratado com triancinolona 4 mg por via intra-vitreal. Aos 4 meses, verificou-se que houve um benefício nos doentes que receberam triancinolona 4 mg, havendo diminuição da espessura da retina assim como melhoria da AV, comparando com triancinolona 1 mg e laser focal/em grelha. Parece haver benefício da AV dose-dependente ⁽⁷⁸⁾. Após 1 ano, não houve diferença significativa da AV nos 3 grupos. Contudo, o benefício clínico de triancinolona 4 mg foi-se esbatendo e aos 2 anos, a AV média foi superior no grupo laser focal/em grelha. Ao fim de 2 anos de seguimento, a diferença média da AV, em letras, com desvio padrão, foi de 1 ± 17 para o grupo que recebeu laser focal/em grelha, -2 ± 18 para o grupo de triancinolona 1 mg e -3 ± 22 para o grupo de triancinolona 4 mg. Uma melhoria superior ou igual a 15 letras foi observada em 18%, 14%, 17%, dos indivíduos, respectivamente. A perda de AV superior a 15 letras foi verificada em 14%, 20%, 20%, respectivamente.

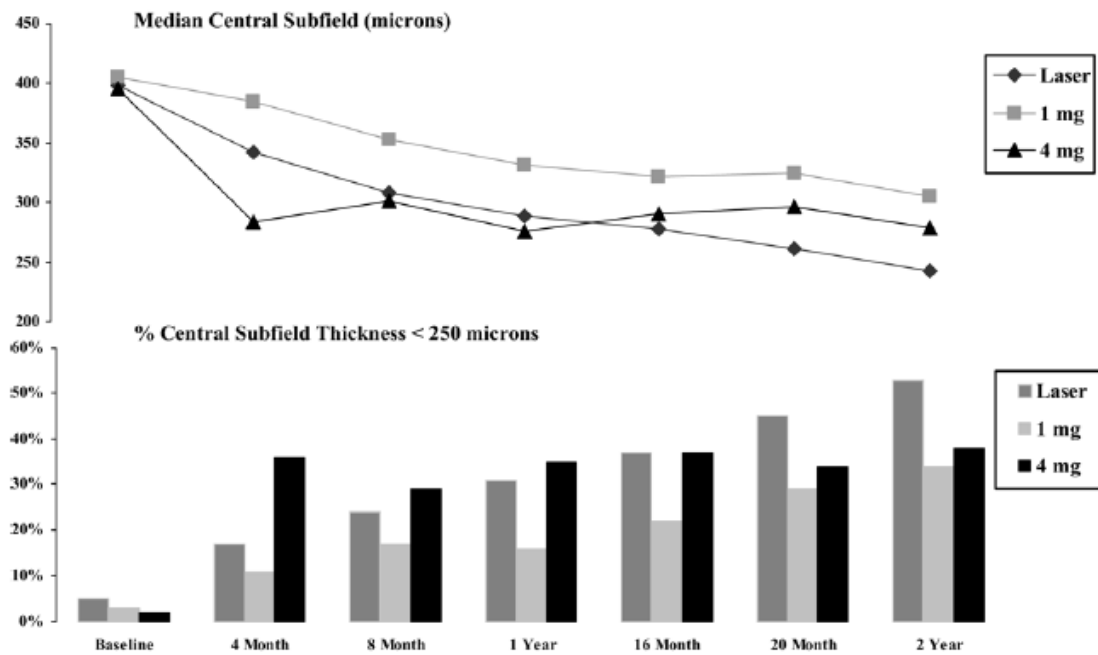
A diminuição da espessura da retina, comprovado por OCT, foi maior no grupo do laser focal/em grelha (diminuição média de $139 \pm 148 \mu\text{m}$), enquanto que o grupo triancinolona 1 mg teve uma diminuição média de $86 \pm 167 \mu\text{m}$ e a triancinolona 4 mg uma diminuição média de $77 \pm 160 \mu\text{m}$. Uma diminuição igual ou superior a 50% da espessura de base foi verificada em 67%, 46% e 48%, respectivamente.

A necessidade de cirurgia das cataratas, antes dos 2 anos, foi maior no grupo triancinolona 4 mg com 51% em comparação com os outros dois grupos (triancinolona 1 mg - 23% e laser - 13%). Quanto ao aumento da pressão intra-ocular superior a 10 mmHg em relação ao valor de base, foi de 3% dos doentes para o grupo laser focal/em grelha, 17% para o grupo 1 mg triancinolona e 31% para o grupo 4 mg triancinolona.

Este estudo demonstrou, de forma clara, que apesar da triancinolona ter um efeito inicial mais rápido, a fotocoagulação por laser produz melhoria clínica de forma mais duradoura, com menos efeitos adversos.



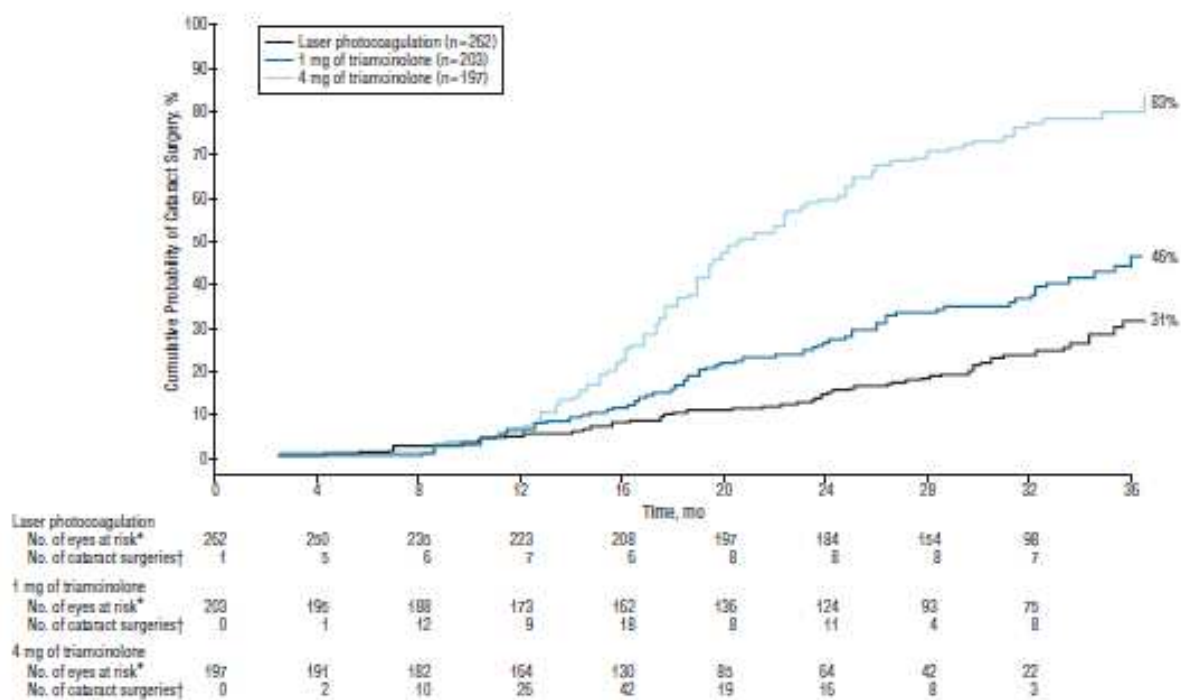
Fonte: Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2008



Fonte: Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2008

Cerca de 80% dos doentes envolvidos no estudo foram seguidos até aos 3 anos. Os dados disponíveis revelam que as diferenças encontradas aos 2 anos são sobreponíveis aos 3 anos de seguimento, sendo que o grupo que recebeu laser focal/em grelha teve uma melhoria ligeiramente mais acentuada⁽⁷⁹⁾.

A probabilidade cumulativa para cirurgia às cataratas após 3 anos foi de 31%, 46% e 83% para os grupos laser focal/em grelha, 1mg de triancinolona e 4 mg de triancinolona, respectivamente. O número de doentes em que se verificou aumento de 10 mmHg, ou mais, da pressão intra-ocular aos 3 anos após início do estudo, foi sobreponível aos valores encontrados aos 2 anos de seguimento.



Fonte: Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, Bressler NM, Ferris F, Glassman AR, Hartnett E, Ip MS, Kim JE, Kollman C. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. Arch Ophthalmol. 2009

Outro estudo, publicado em 2009, apresenta dados a 5 anos ⁽⁸⁰⁾. Este estudo teve uma amostra de 69 olhos que foram distribuídos em dois grupos: 34 olhos receberam IVTA 4 mg e 35 olhos receberam placebo. A terapêutica foi repetida a cada 6 meses caso houvesse perda de 5 ou mais letras em relação à avaliação precedente ou se a espessura da mácula fosse $\geq 250\mu\text{m}$. Nos dois primeiros anos o doente só era submetido a fotocoagulação por laser caso não houvesse resposta ao IVTA. No 3º ano, todos os doentes foram submetidos a laser focal/em grelha, caso o clínico fosse da opinião que tal procedimento seria benéfico para o doente. O objectivo principal foi determinar a melhoria da AV assim como determinar eventuais efeitos adversos. Outro parâmetro avaliado foi a diminuição da espessura da mácula determinado por OCT.

Alterações verificadas aos 5 anos, em relação aos valores de base, foram: melhoria ≥ 5 letras em 42% dos doentes inicialmente tratados com IVTA e 32% nos doentes que receberam

placebo, inicialmente. Uma deterioração ≥ 10 letras foi verificada em 18% e 24% para os grupos IVTA e placebo, respectivamente. A espessura da retina diminuiu menos 30 μ m no grupo inicialmente tratado com IVTA do que no grupo que recebeu inicialmente placebo.

Baseline and 5-Year Characteristics of Eyes in Study at 5 Years, in Triamcinolone and Placebo Groups*							Effect of Triamcinolone on Change in Eye Outcomes from Baseline to 5 Years			
Characteristic	Initial Triamcinolone			Initial Placebo			Characteristic	Initial Triamcinolone (N = 33)	Initial Placebo (N = 34)	P Value
	N	Baseline	5 yrs	n	Baseline	5 yrs				
Visual acuity, letters	23	59.0 (11.7)	61.0 (17.8)	21	59.5 (14.0)	61.2 (15.0)	Visual acuity, no. (%)			0.34*
CMT, μ m	14	439 (114)	339 (193)	12	431 (101)	247 (70)	Gain of ≥ 10 letters	9 (27)	6 (18)	
Intraocular pressure, mmHg	23	16.2 (2.7)	15.5 (4.6)	21	16.2 (3.3)	15.3 (3.1)	Gain of 5-9 letters	5 (15)	5 (15)	
							No change (gain or loss <5 letters)	10 (30)	11 (32)	
							Loss of 5-9 letters	3 (9)	4 (12)	
							Loss of ≥ 10 letters	6 (18)	8 (24)	
							Mean loss in visual acuity, letters	1.8	2.7	0.88†
							Mean reduction in CMT, μ m	102 (N = 21)	131 (N = 21)	0.45‡

CMT = central macular thickness.
 *From exact Mantel-Haenszel trend test, testing for overall shift across the 5 categories of change in visual acuity.
 †P value using generalized estimating equation to allow for correlations between paired eyes.

Fonte: Gillies MC, Simpson JM, Gaston C, Hunt G, Ali H, Zhu M, Sutter F. Five-year results of a randomized trial with open-label extension of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009; 116(11):2182-7

As alterações verificadas entre o segundo e quinto ano do estudo foram: melhoria ≥ 5 letras em 28% dos olhos que receberam inicialmente IVTA e 25% nos olhos que receberam inicialmente placebo. Agravamento ≥ 10 letras foi verificado em 38% e 14% nos grupos IVTA e placebo, respectivamente. A espessura da mácula diminuiu, em média, mais 70 μ m no grupo que recebeu inicialmente placebo em relação ao grupo que recebeu IVTA, inicialmente.

A necessidade de terapêutica com laser focal/em grelha, durante o 3 e 5 ano, foi verificada em 17% dos olhos que receberam inicialmente IVTA e 21% nos que receberam placebo.

Two- and Five-Year Characteristics of Eyes in Study at 2 and 5 Years, in Triamcinolone and Placebo Groups*							Change in Eye Outcomes from 2-Year to 5-Year Visit			
Characteristic	Initial Triamcinolone			Initial Placebo			Characteristic	Initial Triamcinolone (N = 29)	Initial Placebo (N = 28)	P Value
	n	2 yrs	5 yrs	n	2 yrs	5 yrs				
Visual acuity, letters	23	64.4 (11.0)	61.0 (17.8)	21	59.0 (16.9)	61.2 (15.0)	Visual acuity, no. (%)			0.28*
CMT, μm	21	313 (113)	313 (162)	19	339 (127)	237 (61)	Gain of ≥ 10 letters	4 (14)	3 (11)	
Intraocular pressure, mmHg	23	16.7 (3.5)	15.5 (4.6)	21	15.4 (2.9)	15.3 (3.1)	Gain of 5–9 letters	4 (14)	4 (14)	
							No change (gain or loss <5 letters)	8 (28)	14 (50)	
							Loss of 5–9 letters	2 (7)	3 (11)	
							Loss of ≥ 10 letters	11 (38)	4 (14)	
							Mean loss in visual acuity, letters	5.7	0.3	0.10†
							Mean reduction in central retinal thickness, μm	-6	73	0.05†

CMT = central macular thickness.
*Values are means (standard deviation).

*From exact Mantel-Haenszel trend test, testing for overall shift across the 5 categories of change in visual acuity.
†P value using generalized estimating equation to allow for correlations between paired eyes.

Fonte: Gillies MC, Simpson JM, Gaston C, Hunt G, Ali H, Zhu M, Sutter F. Five-year results of a randomized trial with open-label extension of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009; 116(11):2182-7

Quanto aos efeitos adversos, houve necessidade de cirurgia às cataratas em cerca de 2/3 dos olhos durante os 5 anos do estudo. Aproximadamente 80% dos olhos do grupo IVTA tiveram hipertensão intra-ocular sendo necessária terapêutica para glaucoma em 56% e trabeculectomia em 9%. Houve 1 caso de endoftalmite que resolveu com terapêutica sem repercussões na AV.

Este estudo, é actualmente o que apresenta uma avaliação mais prolongada (5 anos) para eficácia e segurança da triamcinolona. No entanto, a amostra do estudo é pequena e pode introduzir um viés nos resultados.

Comparando este estudo com o estudo da DRCR.net, acima apresentado, os doentes que melhoraram ≥ 5 letras logMAR (logaritmo do ângulo de resolução mínimo) no primeiro estudo, após 2 anos, foi de 47% e de 55% para o presente estudo. Porém, a comparação entre os dois estudos deve ser feita com cautela uma vez que os critérios de inclusão são diferentes sendo que, os doentes que participaram no segundo estudo tinham sido submetidos a fotocoagulação por laser, que não foi eficaz; no estudo da DRCR.net, doentes que tinham sido submetidos a laser, sem sucesso, foram excluídos.

De salientar que após 2 anos, os investigadores do segundo estudo proporcionaram triancinolona a todos os doentes do grupo que receberam inicialmente placebo e verificou-se que aos 5 anos, a diferença na AV dos dois grupos não é significativa. Assim, não houve prejuízo no atraso de 2 anos para administração de triancinolona.

De notar que os olhos que tiveram de ser submetidos a cirurgia às cataratas apresentaram maus resultados com resistência à triancinolona, perda ≥ 10 letras e aumento da espessura da mácula.

Os autores do artigo concluem, afirmando que o efeito do IVTA persiste até aos 5 anos na maioria dos olhos e que poderá ser uma opção em doentes cuidadosamente seleccionados, que não tenham respondido a outras terapêuticas.

A terapêutica com triancinolona carece de injeções a cada 3 a 6 meses. As injeções repetidas podem ter complicações associadas ao procedimento intra-vítreo, embora o risco seja baixo (0.099% - 0.87% risco de endoftalmite); o seu uso não é prático para o doente e seus familiares, razão pela qual, estão a ser desenvolvidos e testados vários dispositivos implantáveis que libertam o fármaco continuamente.

ii. Implante de acetónico de fluocinolona (Retisert®): é um implante intra-vítreo, que liberta de forma contínua, acetónico de fluocinolona durante 1000 dias. Tem aproximadamente 2x2x6 mm e é inserido através de uma incisão pars plana e suturado à esclera. Ainda se encontra em estudo (fase III) para o tratamento de EMD, no entanto já foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), para o tratamento de edema macular crónico devido a uveíte.

Resultados preliminares de um estudo multicêntrico, randomizado, envolvendo 197 doentes, comparando o implante de acetónico de fluocinolona (Retisert®) com laser focal/em

grelha revelaram que 58% dos doentes com o implante tiveram remissão do EMD, contra 30% dos doentes que foram submetidos a fotocoagulação por laser focal/em grelha, 3 anos após o início do estudo. A melhoria da AV (3 ou mais linhas) foi de 28% para os doentes com implante, contra 15% dos doentes submetidos a laser ⁽⁸¹⁾.

Não obstante estes resultados, quase a totalidade dos doentes com o implante (95%), tiveram que ser submetidos a cirurgia das cataratas. Do mesmo modo, houve maior incidência de aumento de pressão intra-ocular no grupo do implante, sendo que em 35% dos doentes foi necessário a extracção do implante para controlar a pressão intra-ocular.

iii. Implante de dexametasona (Posurdrex®): é um implante biodegradável que liberta dexametasona durante aproximadamente 6 meses. Está, actualmente, em estudo (fase II e III).

Dados preliminares de um estudo multicêntrico, randomizado em fase II, que envolveu 306 doentes com causas variadas de edema macular (dos quais 172 apresentavam EMD), foram divididos em 3 grupos: posudrex® 350 µg, posudrex® 750 µg e observação. Nos 172 doentes que participaram neste estudo, verificou-se, aos 90 dias, diminuição da espessura da retina e diminuição do derrame de fluído em ambos os grupos que receberam posudrex® (350 µg e 750 µg). Houve, no entanto, aumento da pressão intra-ocular (na ordem dos 25 mmHg) aos 180 dias em ambos os grupos que receberam posudrex® (4,1 % no 350 µg e 6,1% no 750 µg) sendo que no grupo de controlo, o aumento da pressão intra-ocular foi de 0% ⁽⁸²⁾.

Mais estudos estão em curso para aferir a eficácia e segurança, a longo termo, dos implantes de corticosteróides.

2. Anti-VEGF

O VEGF é essencial para a formação vascular fetal e a sua expressão diminui substancialmente após o nascimento. Há, no entanto, algumas células que o produzem, de forma contínua, mas em quantidades ínfimas, como é o caso das células da retina.

A produção de VEGF é estimulada pela hipóxia, que é um estímulo potente para a neovascularização da retina ⁽⁸³⁾.

O VEGF foi identificado como um factor importante no aumento da permeabilidade vascular assim como na ruptura na BHR, o que resulta em EMD ⁽⁸⁴⁾. Verificou-se que a sua concentração no vítreo está aumentada nos doentes com RD.

Actualmente existem 2 fármacos em estudo (pegaptanib sódico e ranibizumab), sendo que há um terceiro fármaco usado em “*off-label*”, desde 2006, o bevacizumab.

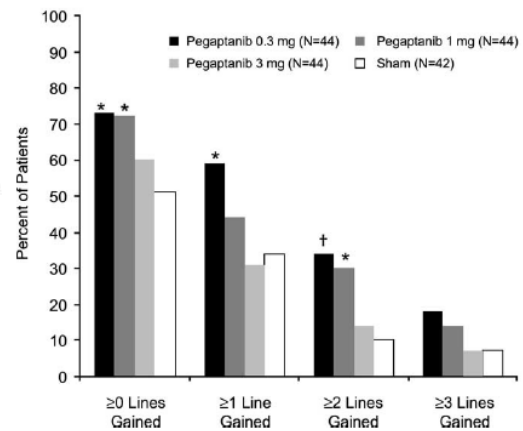
i. Pegaptanib sódico (Macugen®): é um aptâmero dirigido contra a isoforma 165 do gene VEGF-A.

Um estudo randomizado ⁽⁸⁵⁾, em fase II, avaliou a eficácia e segurança deste fármaco comparando três dosagens diferentes (0.3 mg, 1 mg e 3 mg) com placebo. O fármaco foi administrado por via intra-vítrea, com 6 semanas de intervalo entre si, num total de 18 semanas. Após 18 semanas, administrações adicionais ou fotocoagulação por laser foram realizadas com intervalos de 6 semanas, conforme necessário, por mais 18 semanas.

Os resultados finais foram avaliados às 36 semanas. Concluiu-se que o grupo que recebeu pegaptanib sódico 0.3 mg obteve melhores resultados uma vez que 18% dos doentes melhoraram ≥ 3 linhas de AV (14% para o grupo pegaptanib sódico 1 mg, 7% para o grupo pegaptanib sódico 3 mg e 7% para o grupo placebo/laser). Esta melhoria clínica foi acompanhada de diminuição da espessura da retina, com uma diminuição média de 68 μm

para o grupo 0.3 mg (-23 μ m para o grupo 1 mg; -5 μ m para o grupo 3mg e +4 μ m para o grupo placebo/laser). A razão pela qual a dose 0.3 mg é mais eficaz é ainda incerta.

Visual Acuity	Pegaptanib			Sham (n = 42)
	0.3 mg (n = 44)	1 mg (n = 44)	3 mg (n = 42)	
Mean change (letters) from baseline to				
Week 0	+0.4	-0.0	+0.2	+0.9
Week 6	+1.8	+2.9	+3.6	+1.4
Week 12	+3.5	+4.3	+2.5	+1.3
Week 30	+5.4	+4.1	+2.3	+0.6
Week 36	+4.7	+4.7	+1.1	-0.4
P value vs. sham at week 36 [†]	0.04	0.05	0.55	



Fonte: Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, D'Amico DJ, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, Patel M, Schwartz SD; Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005.

ii. Ranibizumab (Lucentis®): é um fragmento de anticorpo dirigido contra todas as isoformas produzidas pelo gene VEGF-A. Tem sido usado para tratar membranas neovasculares coroidais devidas a degeneração macular relacionada com a idade (DMI).

Um estudo recente ⁽⁸⁶⁾ investigou a eficácia deste fármaco. Numa amostra de 10 doentes com EMD, foi administrado 0.5 mg de ranibizumab por via intra-vítrea no início do estudo e após 1, 2, 4 e 6 meses. Ao sétimo mês foram avaliadas as alterações verificando-se uma diminuição média da espessura da retina de 246 μ m (diminuição média de 503 μ m para 257 μ m). Estas alterações anatómicas foram acompanhadas de uma melhoria da AV de 12,3 letras (melhoria da AV de 20/80 para 20/40).

Outro estudo, publicado também em 2006 ⁽⁸⁷⁾, envolveu 10 olhos de 10 doentes com EMD. Os doentes foram divididos em dois grupos de 5 elementos sendo que um grupo recebeu 0.3 mg de ranibizumab e o outro grupo recebeu 0.5 mg. As injeções foram dadas nos 2 primeiros meses do estudo (meses 0, 1 e 2). A melhoria na AV foi de cerca de 10 letras e a diminuição média da espessura da retina, ao 3º mês, foi de 122 μ m.

Em ambos os estudos não houve efeitos adversos associados à administração do fármaco.

Estes estudos foram estudos piloto e apesar dos resultados positivos alcançados, carecem ainda de mais investigação, com uma amostra maior, para aferir a segurança e eficácia deste fármaco. Um passo nesse sentido foi alcançado com um estudo (READ-2) ⁽⁸⁸⁾.

Trata-se de um estudo multicêntrico, randomizado, (“Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes”-READ-2), envolvendo 126 doentes com EMD. Os resultados foram publicados em 2009 para seguimento até aos 6 meses e em 2010 para os resultados a 2 anos.

Os 126 doentes foram divididos em 3 grupos, da seguinte forma: Grupo 1: recebeu 0.5mg de ranibizumab nos meses 0, 1, 3 e 5 (42 doentes). Grupo 2: laser focal/em grelha nos meses 0 e 3 (42 doentes). Grupo 3: 0.5 mg de ranibizumab e laser focal/em grelha nos meses 0 e 3 (42 doentes). Ao fim de 6 meses foi avaliada a AV sendo que no grupo 1 houve melhoria de +7.24 letras (P=0.01) contra -0.43 letras no grupo 2 e +3.8 letras no grupo 3.

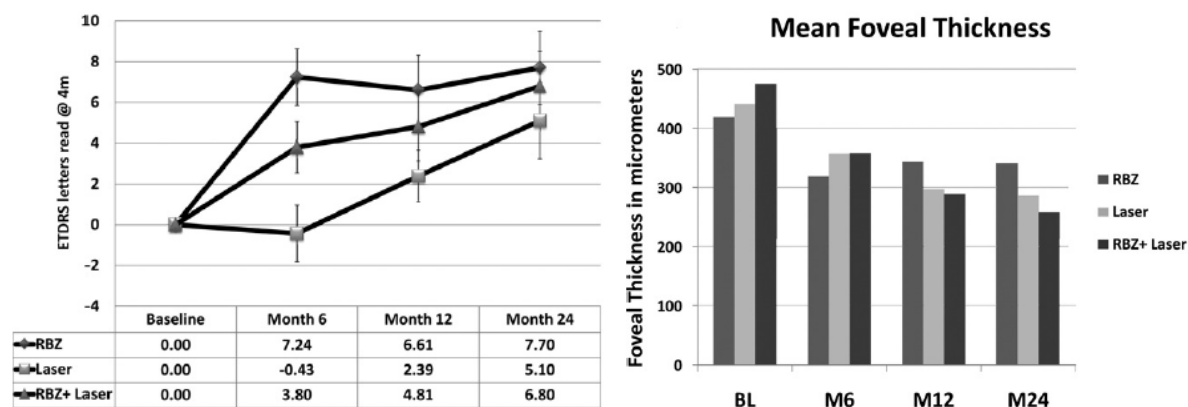
Houve melhoria de 3 ou mais linhas em 22% do doentes no grupo 1 vs 0% no grupo 2 vs 8% no grupo 3.

A diminuição da espessura da retina também foi maior no grupo 1. 50%, 33% e 45% para os grupos 1, 2 e 3, respectivamente.

Aos 2 anos, a AV no grupo 1 foi de +7.7 letras , no grupo 2 +5.1 letras e no grupo 3 +6.8 letras.

Quanto à espessura da mácula, no grupo 1 verificou-se uma diminuição nos primeiros 6 meses, no entanto, a partir desse ponto houve um aumento da espessura para os 340µm, em média, sendo que nos grupos 2 e 3 houve uma diminuição constante da espessura da retina, tendo valores médios de 286 µm e 258 µm, respectivamente, aos 2 anos.

Os autores concluem que o ranibizumab proporcionou benefício nos dois anos do estudo e que quando associado a fotocoagulação por laser, a quantidade de edema residual era reduzida. O número de injeções também foi reduzido pelo uso concomitante de fotocoagulação com laser, sendo que o número de injeções médio foi de 5.3, 4.4 e 2.9 para os grupos 1, 2 e 3, respectivamente.



Fonte: Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatf E, Do DV, Boyer D, Heier JS, Abraham P, Thach AB, Lit ES, Foster BS, Kruger E, Dugel P, Chang T, Das A, Ciulla TA, Pollack JS, Lim JI, Eliot D, Campochiaro PA; READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010

iii. Bevacizumab (Avastin®): é um anticorpo recombinante humanizado dirigido contra todas as isoformas do gene VEGF-A. Foi aprovado pela FDA para o tratamento de metástases do carcinoma do cólon. No entanto, tem sido usado como “off-label” em várias alterações do foro ocular, incluindo o EMD ⁽⁸⁹⁾.

Um estudo retrospectivo, multicêntrico ⁽⁹⁰⁾, envolvendo 78 olhos de 63 doentes com EMD acompanhou durante 6 meses a evolução desses doentes que receberam 1,25 ou 2,5 mg de bevacizumab, por via intra-vítrea. A maior parte (71.7%) recebeu uma única administração. Apenas 20.5% dos olhos necessitaram uma segunda administração e 7.7% receberam 3 injeções.

Houve, de facto, uma melhoria na AV e 55% melhorou 10 ou mais letras ETDRS. A diminuição da espessura da retina também foi estatisticamente significativa, havendo uma diminuição média de 387 μm para 275.7 μm , comprovada por OCT.

A melhoria funcional e anatómica máxima foi registada no primeiro mês, mantendo-se durante os 6 meses do estudo.

Um estudo prospectivo ⁽⁹¹⁾ envolvendo 51 doentes com EMD difuso aos quais foi administrado 1.25 mg de bevacizumab, demonstrou melhoria da AV às 6 semanas após o início do tratamento; também se verificou uma diminuição da espessura da retina. No entanto, os benefícios não se mantiveram até às 12 semanas, o que, segundo os autores, reflecte a semi-vida do fármaco.

Todos os doentes envolvidos neste estudo tinham já sido submetidos a tratamentos prévios: 35% - fotocoagulação focal por laser, 37% fotocoagulação por laser em grelha, 12% vitrectomia, 33% IVTA.

Apesar destes resultados benéficos, outra investigação ⁽⁹²⁾ concluiu não haver benefício em 10 doentes que tinham sido previamente submetidos a vitrectomia com “peeling” da MLI que, posteriormente, (3 a 6 meses) receberam 3 administrações intra-vítreas de bevacizumab.

Em 2007, a DRRCR.net ⁽⁹³⁾ publicou resultados referentes a um estudo randomizado em fase II, que envolveu 121 olhos de 121 doentes e que foram distribuídos em 5 grupos da seguinte forma: A- laser focal no início do estudo (n=19); B- 1,25 mg de bevacizumab por via intra-vítrea no início do estudo e após 6 semanas (n=22); C- 2,5 mg de bevacizumab intra-vítreo no início do estudo e às 6 semanas (n=24); D- 1,25 mg de bevacizumab intra-vítreo no início do estudo e placebo às 6 semanas (n=22); E- 1,25 mg de bevacizumab no início do estudo e após 6 semanas + fotocoagulação por laser às 3 semanas (n=22).

A espessura média da retina (medido por OCT), no início do estudo, foi de 411 μm e a AV média foi de 20/50, na escala de Snellen.

Após 24 semanas de seguimento, não se verificou benefício no uso de dose maiores de bevacizumab (2,5 mg vs 1,25 mg), não parecendo haver benefício, a curto prazo, na associação de bevacizumab com fotocoagulação por laser.

No entanto, a fase III é necessária para aferir benefício do tratamento.

Visual Acuity during First 12 Weeks According to Treatment Group					
	A, Laser at Baseline (n = 19)	B, 1.25 mg at 0+6 Weeks (n = 22)	C, 2.5 mg at 0+6 Weeks (n = 24)	D, 1.25 mg at Baseline Only (n = 22)	E, 1.25 mg at 0+6 Weeks/Laser at 3 Weeks (n = 22)
Baseline letter score [median (quartiles)]	64 (50, 70)	65 (60, 70)	63 (57, 71)	64 (52, 68)	66 (57, 72)
Distribution of change from baseline (letters) [median (quartiles)]					
3 wks	-2 (-7, +3)	+5 (-1, +8)	+6 (+1, +9)	+2 (0, +7)	0 (-6, +6)
6 wks	+1 (-6, +6)	+5 (-2, +12)	+6 (+2, +11)	+3 (-2, +6)	0 (-4, +6)
9 wks	+3 (-5, +6)	+7 (+2, +10)	+8 (+3, +12)	+1 (-3, +5)	-2 (-5, +11)
12 wks	-1 (-6, +5)	+5 (+1, +12)	+7 (+4, +11)	+4 (-3, +7)	0 (-5, +8)

Central Subfield Retinal Thickness during First 12 Weeks According to Treatment Group					
	A, Laser at Baseline (n = 19)	B, 1.25 mg at 0+6 Weeks (n = 22)	C, 2.5 mg at 0+6 Weeks (n = 24)	D, 1.25 mg at Baseline Only (n = 22)	E, 1.25 mg at 0+6 Weeks/Laser at 3 Weeks (n = 22)
Baseline (μm) [median (quartiles)]	441 (354, 512)	397 (320, 538)	446 (342, 543)	406 (353, 520)	389 (308, 452)
Change from baseline (μm) [median (quartiles)]					
3 wks	+21 (-62, +79)	-35 (-155, +6)	-86 (-131, -11)	-3 (-49, +7)	-13 (-104, +26)
6 wks	-40 (-105, +73)	-35 (-112, +6)	-42 (-127, -10)	-17 (-58, +25)	-20 (-73, +35)
9 wks	-53 (-115, +53)	-74 (-113, -31)	-56 (-127, -20)	+5 (-34, +53)	-48 (-128, +33)
12 wks	-40 (-146, +85)	-56 (-120, -6)	-47 (-125, -16)	-5 (-41, +53)	-40 (-103, +33)
<250 μm or $\geq 50\%$ reduction in retinal thickening					
3 wks	11%	37%	38%	10%	25%
6 wks	17%	30%	22%	19%	25%
9 wks	19%	38%	22%	10%	37%
12 wks	21%	33%	33%	14%	25%

Fonte: Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CK, Elman MJ, Friedman SM, Greven CM, Maturi RK, Pieramici DJ, Shami M, Singerman LJ, Stockdale CR. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007

D. Associação de várias terapêuticas

Uma vez que a fotocoagulação por laser produz melhoria clínica a longo prazo e os corticosteróides/anti-VEGF têm uma acção a curto prazo, colocou-se a hipótese de associação de várias terapêuticas, no sentido de obter efeito sinérgico nos efeitos clínicos.

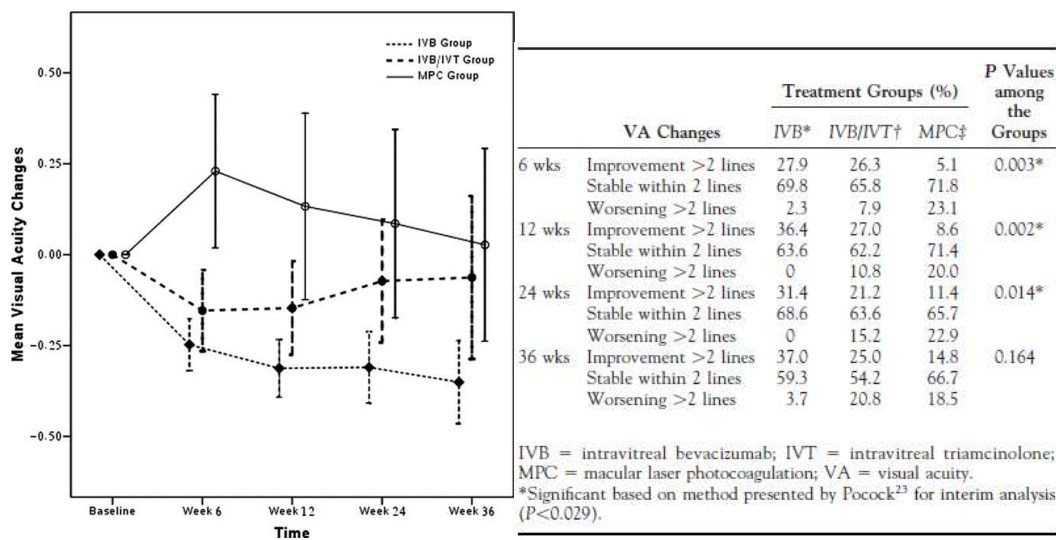
Um estudo recente ⁽⁹⁴⁾, envolveu 150 olhos de 129 doentes com EMD sem tratamento prévio. Os doentes foram distribuídos, de forma randomizada, em 3 grupos: bevacizumab 1,25 mg por via intra-vítrea (n=50), bevacizumab 1,25 mg + triancinolona 2 mg, ambos por via intra-vítrea (n=50) e fotocoagulação focal/em grelha. Os tratamentos foram realizados no início do estudo e repetidos às 12 semanas caso houvesse persistência de EMD-CS, segundo os critérios de ETDRS, e se a AV não fosse melhor que 20/40. A duração total do estudo foi de 36 semanas e o critério para estabelecer eficácia foi a AV.

Verificou-se que houve efeito significativo do tratamento no grupo que recebeu bevacizumab e no grupo que recebeu bevacizumab+triancinolona às 6 e 12 semanas. As alterações da AV às 36 semanas foram de -0.28 ± 0.25 , -0.04 ± 0.33 e $+0.01 \pm 0.27$, na escala logMAR, para o grupo bevacizumab, bevacizumab+triancinolona e fotocoagulação focal/em grelha, respectivamente. Uma melhoria superior ou igual a 2 linhas na escala de Snellen, às 36 semanas, foi verificada em 37%, 25% e 14,8%, respectivamente. A diminuição da espessura da retina foi observada em todos os grupos unicamente nas primeiras 6 semanas do estudo, não havendo diferença estatística entre os grupos; esta situação poderá ser explicada por aumento da perfusão da mácula e não por diminuição do derrame, não havendo correlação directa entre diminuição da espessura da retina e melhoria da AV. A necessidade de mais do que uma sessão terapêutica foi verificada em 27 olhos (14 no grupo bevacizumab, 10 no grupo bevacizumab e 3 no grupo laser focal/em grelha). No grupo em que houve melhoria mais significativa na AV (bevacizumab) só foi necessária uma única injeção em 72% dos doentes.

Hipertensão ocular (≥ 23 mmHg) foi verificada em 8 olhos do grupo bevacizumab + triancinolona (16%), que foi controlada com terapêutica médica, excepto num olho que

desenvolveu glaucoma neovascular. Cataratas foram verificadas em 5 olhos, sendo 4 do grupo bevacizumab + triancinolona e 1 do grupo laser focal/em grelha.

Os autores do estudo concluem que não há benefício na associação de bevacizumab + triancinolona, uma vez que os resultados foram inferiores em relação ao grupo que recebeu bevacizumab isoladamente.



Fonte: Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, Bijanzadeh B, Salehipour M, Yaseri M, Ahmadi H, Dehghan MH, Azarmina M, Moradian S, Peyman GA. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009; 116(6):1142-50

Com o objectivo de obter mais dados acerca da eficácia e segurança da associação de várias terapêuticas, a DRCR.net publicou em Abril de 2010 os resultados de um estudo multicêntrico e randomizado, envolvendo 854 olhos de 691 doentes. O estudo teve por objectivo avaliar a eficácia e segurança de ranibizumab por via intra-vítrea ou IVTA associado a fotocoagulação por laser comparado com fotocoagulação por laser + placebo, no tratamento do EMD⁽⁹⁵⁾.

Os doentes foram divididos em 4 grupos da seguinte forma: 1- placebo + laser em grelha/focal imediato (3 a 10 dias após a injeção) (n=293), 2- 0.5 mg ranibizumab + laser em grelha/focal imediato (3 a 10 dias após a injeção) (n=187), 3- 0.5 mg ranibizumab + laser em

grelha/focal diferido (≥ 24 semanas) (n=188), 4- 4mg de IVTA + laser em grelha/focal imediato (3 a 10 dias após a injeção) (n=186).

Este estudo foi desenhado para ter duração total de 3 anos porém, os dados que possuímos actualmente e que foram publicados, são referentes unicamente aos dois primeiros anos do estudo, sendo que parte dos dados (31%) do segundo ano do estudo ainda estão a ser analisados.

Perante os resultados dos dois primeiros anos, os autores do estudo verificaram que o ranibizumab por via intra-vítrea associado a fotocoagulação por laser focal/em grelha (quer seja imediata ou diferida) apresenta melhores resultados que o laser isoladamente ou que a IVTA. Estes resultados superiores traduziram-se em melhoria da AV e em diminuição da espessura da retina. Cerca de metade dos olhos do grupo que receberam ranibizumab apresentaram melhoria da AV superior a 10 letras em relação à AV de base (50% no grupo ranibizumab + laser imediato e 47% no grupo ranibizumab + laser diferido). Enquanto uma melhoria ≥ 15 letras (cerca de 3 linhas na escala ETDRS) foi verificada em 30% e 28% dos olhos, respectivamente. Uma perda de AV ≥ 10 letras aconteceu numa minoria de olhos (4 e 3%, respectivamente) e uma perda ≥ 15 letras concretizou-se em apenas 2% nesses dois grupos.

Paralelamente com esta melhoria da AV, houve uma diminuição da espessura da retina nos grupos que receberam ranibizumab, que se manteve estável no segundo ano do estudo.

Estes resultados contrastaram com o grupo que recebeu laser isoladamente (placebo + laser focal/em grelha) que evidenciou melhoria da AV ≥ 10 letras em 28% dos olhos e ≥ 15 letras em 15%. O decréscimo da AV ≥ 10 letras e ≥ 15 letras foi de 13 e 8%, respectivamente.

No primeiro ano do estudo, a alteração média da AV foi de $+9 \pm 11$ letras, ($P < 0.001$) para o grupo que recebeu ranibizumab + laser imediato. No grupo ranibizumab + laser

diferido foi de $+9\pm 12$ letras, ($P < 0.001$). Estas alterações significativas da AV não se verificaram no grupo IVTA + laser imediato, nem no grupo placebo + laser focal/em grelha, cujos resultados foram de $+4\pm 13$ letras ($P=0.31$) e $+3\pm 13$, respectivamente.

Não foram relatados efeitos adversos sistémicos em nenhum dos doentes. Endoftalmite associada às injeções intra-vítreas foi relatada em 3 olhos (0,8%) dos grupos que receberam ranibizumab.

No grupo que recebeu IVTA + laser focal/em grelha, houve aumento da pressão intra-ocular (>10 mmHg) em 50% dos olhos. Da mesma maneira, a incidência de cataratas foi maior neste grupo sendo necessária cirurgia das cataratas em 59% dos olhos, no primeiro ano.

Os resultados obtidos durante o primeiro ano de seguimento deste estudo, são sobreponíveis aos resultados do segundo ano, sendo que os grupos que receberam ranibizumab + laser focal/em grelha (quer imediato, quer diferido) continuaram a apresentar resultados superiores, tanto em termos de AV como na espessura da retina, em relação aos outros dois grupos.

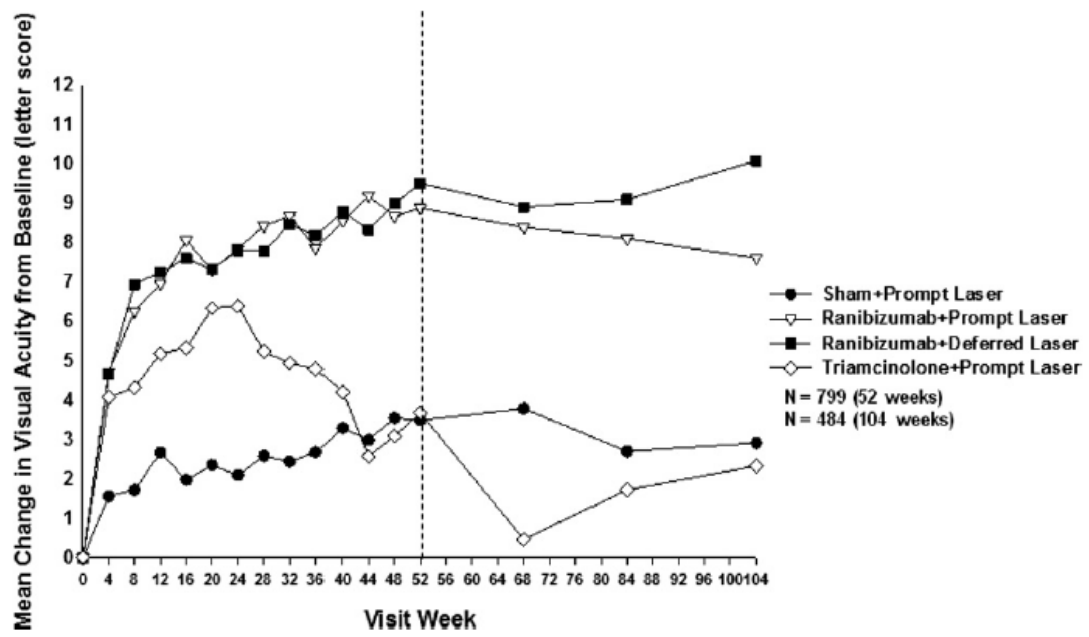
Neste contexto, os resultados do terceiro ano serão de grande importância para sabermos se há alguma alteração de relevo que possa alterar a conclusão deste estudo.

De seguida, apresento os quadros que resumem os dados publicados, referentes ao primeiro ano do estudo:

	Sham + Prompt Laser N=293	Ranibizumab + Prompt Laser N=187	Ranibizumab + Deferred Laser N=188	Triamcinolone + Prompt Laser N=186
Change in visual acuity (letters)				
Mean \pm SD	+3 \pm 13	+9 \pm 11	+9 \pm 12	+4 \pm 13
Median (25th, 75th percentile)	+5 (-2, +10)	+10 (+3, +16)	+9 (+5, +15)	+5 (-3, +12)
Difference in mean change from sham + prompt laser (95% CI) [P value] ⁷		+5.8 (+3.2 to +8.5) [P<0.001]	+6.0 (+3.4 to +8.6) [P<0.001]	+1.1 (-1.5 to +3.7) [P=0.31]
Distribution of change, No. (%)				
\geq 15 letter improvement	43 (15%)	57 (30%)	52 (28%)	39 (21%)
14-10 letter improvement	38 (13%)	38 (20%)	36 (19%)	22 (12%)
9-5 letter improvement	67 (23%)	34 (18%)	54 (29%)	32 (17%)
Same \pm 4 letters	86 (29%)	38 (20%)	35 (19%)	54 (29%)
5-9 letters worse	20 (7%)	14 (7%)	5 (3%)	12 (6%)
10-14 letters worse	16 (5%)	3 (2%)	2 (1%)	12 (6%)
\geq 15 letters worse	23 (8%)	3 (2%)	4 (2%)	15 (8%)
Difference in proportion with \geq 10 letter improvement from sham + prompt laser (95% CI) ⁸		+23% (+13% to +34%)	+19% (+9% to +29%)	+6% (-4% to +16%)
Relative risk (95% CI) [P value] ⁹ for comparison with sham + prompt laser	1.0	1.84 (1.40 to 2.42) [P<0.001]	1.68 (1.27 to 2.21) [P<0.001]	1.21 (0.88 to 1.66) [P=0.16]
Difference in proportion with \geq 10 letter worsening from sham + prompt laser (95% CI) ⁸		-10% (-16% to -5%)	-10% (-16% to -4%)	+1% (-7% to +9%)
Relative risk (95% CI) [P value] ⁹ for comparison with sham + prompt laser	1.0	0.24 (0.09 to 0.65) [P<0.001]	0.24 (0.08 to 0.68) [P=0.001]	1.08 (0.62 to 1.87) [P=0.75]
Difference in proportion with \geq 15 letter improvement from sham + prompt laser (95% CI) ⁸		+16% (+6% to +26%)	+13% (+4% to +22%)	+6% (-2% to +15%)
Relative risk (95% CI) [P value] ⁹ for comparison with sham + prompt laser	1.0	2.09 (1.35 to 3.22) [P<0.001]	1.89 (1.25 to 2.87) [P<0.001]	1.43 (0.90 to 2.29) [P=0.07]
Difference in proportion with \geq 15 letter worsening from sham + prompt laser (95% CI) ⁸		-6% (-11% to -2%)	-6% (-10% to -1%)	0 (-6% to +6%)
Relative risk (95% CI) [P value] ⁹ for comparison with sham + prompt laser	1.0	0.21 (0.05 to 0.87) [P=0.009]	0.28 (0.08 to 0.97) [P=0.01]	1.02 (0.47 to 2.20) [P=0.95]

Alterações na AV após o primeiro ano de seguimento em relação à AV de base.

Fonte: The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. Ophthalmology. 2010.



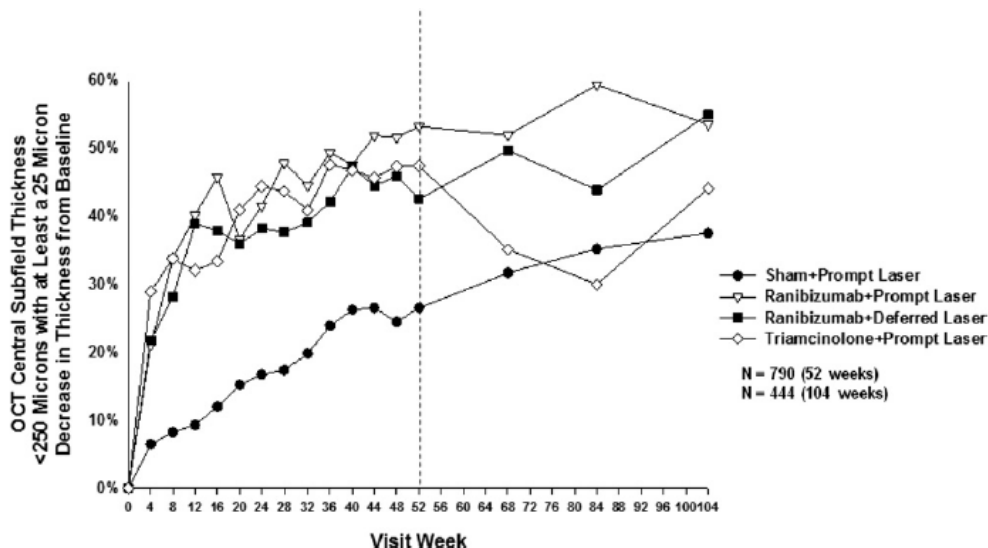
Alterações médias da AV nas diferentes consultas de seguimento.

Fonte: The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. Ophthalmology. 2010.

Change in OCT Central Subfield Thickness	Sham + Prompt Laser N=271	Ranibizumab + Prompt Laser N=171	Ranibizumab + Deferred Laser N=175	Triamcinolone + Prompt Laser N=173
Overall Change[†]				
Thickness (μm) Median (25th, 75th percentile)	307 (234, 393)	241 (209, 291)	256 (206, 311)	247 (206, 305)
Change from baseline (μm) Mean ± SD	-102 ± 151	-131 ± 129	-137 ± 136	-127 ± 140
Change from baseline (μm) Median (25th, 75th percentile)	-79 (-191, -7)	-112 (-210, -44)	-111 (-203, -35)	-90 (-219, -36)
Difference in mean change from sham + prompt laser (95% CI) [P value] [‡]		-55 (-78 to -32) [P<0.001]	-49 (-72 to -26) [P<0.001]	-52 (-75 to -29) [P<0.001]
Thickness < 250 with at least a 25 μm decrease from baseline, No. (%)	72 (27%)	91 (53%)	74 (42%)	82 (47%)
Relative risk (95% CI) [P value] [‡] for comparison with sham + prompt laser	1.0	2.00 (1.52 to 2.64) [P<0.001]	1.55 (1.13 to 2.13) [P=0.001]	1.76 (1.31 to 2.36) [P<0.001]
LogOCT, No. (%) [§]				
≥2 step improvement	81 (30%)	72 (42%)	71 (41%)	65 (38%)
≥2 step worsening	6 (2%)	1 (1%)	0	4 (2%)
Baseline thickness < 400 μm				
Thickness (μm) Median (25th, 75th percentile)	286 (222, 353)	235 (203, 266)	241 (197, 285)	246 (211, 287)
Change from baseline (μm) Mean ± SD	-21 ± 88	-65 ± 78	-64 ± 73	-53 ± 85
Change from baseline (μm) Median (25th, 75th percentile)	-27 (-79, +25)	-75 (-120, -8)	-54 (-112, -18)	-52 (-93, -9)
Thickness < 250 with at least a 25 μm decrease from baseline	36 (28%)	55 (55%)	45 (47%)	48 (46%)
LogOCT, No. (%) [§]				
≥2 step improvement	16 (13%)	22 (22%)	21 (22%)	15 (14%)
≥2 step worsening	5 (4%)	1 (1%)	0	4 (4%)
Baseline thickness ≥ 400 μm				
Thickness (μm) Median (25th, 75th percentile)	333 (246, 423)	249 (221, 320)	279 (219, 356)	253 (193, 337)
Change from baseline (μm) Mean ± SD	-174 ± 158	-225 ± 128	-226 ± 142	-239 ± 134
Change from baseline (μm) Median (25th, 75th percentile)	-175 (-263, -71)	-238 (-299, -158)	-208 (-306, -143)	-254 (-317, -172)
Thickness < 250 with at least a 25 μm decrease from baseline	36 (25%)	36 (51%)	29 (37%)	34 (49%)
LogOCT, No. (%) [§]				
≥2 step improvement	65 (45%)	50 (70%)	50 (64%)	50 (72%)
≥2 step worsening	1 (1%)	0	0	0

Alterações na espessura da retina no primeiro ano do estudo em relação à espessura de base.

Fonte: The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. Ophthalmology. 2010.



Fonte: The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. Ophthalmology. 2010.

VIII. Discussão

O EMD é a causa mais frequente de diminuição da AV nos doentes diabéticos; a sua fisiopatologia é complexa e multifactorial não estando, ainda, totalmente esclarecida. Esta entidade resulta de várias alterações celulares e bioquímicas que podem ter consequências desastrosas na qualidade de vida do doente.

A fotocoagulação por laser estabeleceu-se como o “gold standard” do tratamento do EMD, há já 3 décadas. Apesar disso, não é uma cura e apenas 17% dos doentes apresentam melhoria significativa da AV (3 ou mais linhas ETDRS). O ponto forte deste tratamento é reduzir para metade a probabilidade de perda moderada de visão e a melhoria alcançada é duradoura.

Este processo não está livre de efeitos adversos, tais como, escotoma sintomático, lesão acidental da fóvea, neovascularização coroideia, aumento das cicatrizes provocadas pelo laser e fibrose da retina.

A técnica sofreu poucas alterações desde 1985, aquando do estudo ETDRS, que estabeleceu o tratamento padrão focal/em grelha. Tem, de facto, havido avanços em termos tecnológicos conseguindo-se áreas de ablação mais pequenas, com os lasers actuais.

Outra inovação recente é o laser fototérmico monocromático diodo de micropulsos em que a energia aplicada é inferior aos lasers convencionais, mas suficiente para produzir efeitos terapêuticos. Desta forma, provoca cicatrizes “invisíveis”, reduzindo a probabilidade do aumento das cicatrizes provocadas pelo laser.

A vitrectomia posterior via pars plana mostrou ter algum benefício, em alguns doentes, uma vez que incide em duas vertentes. Por um lado elimina-se um meio rico em factores promotores do EMD (VEGF e citoquinas). Por outro lado, a tracção vítreo-macular, que está presente em alguns doentes e que pode exacerbar o EMD, é corrigida com este procedimento.

O peeling da MLI pode ou não ser efectuado, não tendo ficado até agora esclarecido que haja benefício com esse procedimento.

A vitrectomia posterior via pars plana pode ser eficaz num pequeno número de casos com edema macular associado a tracção macular. Nos outros casos, os resultados não são animadores.

Esta opção terapêutica também acarreta riscos que devem ser tidos em conta, nomeadamente cataratas, descolamento coróideu, glaucoma, isquémica macular, hemorragia vítrea e rasgaduras da retina.

Actualmente tem havido avanços terapêuticos e um esforço no sentido de encontrar novas soluções. A grande parte dos recursos tem sido empregue na farmacoterapia, que permite incidir nos factores desencadeantes e promotores do EMD, inibindo-os. Este passo foi possível graças a uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos no EMD. Apesar de tudo, a fisiopatologia ainda não é totalmente conhecida o que deixa espaço para novas opções terapêuticas, num futuro próximo.

Neste campo, a farmacoterapia está a dar os primeiros passos e existem, actualmente, dois grandes grupos de fármacos em estudo: os corticosteróides e os inibidores do factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF).

Os corticosteróides têm efeito anti-inflamatório e reduzem a permeabilidade vascular. O meio de administração é por via intra-vítrea, uma vez que é a via mais eficaz para alcançar concentrações terapêuticas no segmento posterior do olho. Assim, prolonga o tempo de acção e elimina os efeitos adversos do uso sistémico de corticosteróides, especialmente graves no doente diabético. No entanto, a via intra-vítrea pode acarretar risco de endoftalmite, uma vez que são necessárias injeções cada 3 a 6 meses, tornando-se pouco cómodo para o doente. Devido a esse entrave, foram desenvolvidos implantes intra-vítreos que libertam o fármaco

continuamente. Os implantes intra-vítreos (de acetato de fluocinolona ou de dexametasona) estão em estudo; resultados preliminares mostraram ser uma opção para o tratamento do EMD. Houve, de facto, diminuição da espessura retiniana assim como melhoria da AV, com resultados superiores ao laser focal/em grelha. Não obstante estes resultados, virtualmente todos os doentes com implante de fluocinolona tiveram que ser submetidos a cirurgia das cataratas. Outro ponto negativo, é o facto de ter havido maior incidência de aumento da pressão intra-ocular sendo que em 35% dos doentes houve necessidade de extracção do implante.

Os estudos referentes aos implantes de corticosteróides ainda são escassos pelo que mais investigação é necessária para aferir a segurança e eficácia dos mesmos.

De salientar que os corticosteróides estão a ser abandonados na prática clínica, uma vez que não parece haver benefício a longo prazo e os efeitos adversos (catarratas e glaucoma) têm uma incidência e prevalência elevadas.

O VEGF é o factor mais potente para a indução da angiogénese/neovascularização, nomeadamente a isoforma 165 do gene VEGF-A. Também foi identificado como um factor importante no aumento da permeabilidade vascular. Razão pela qual foram desenvolvidos os anti-VEGF.

Os anti-VEGF já são usados na prática clínica para o tratamento do EMD porém, ainda estamos a dar os primeiros passos.

São fármacos que inibem todas as isoformas do gene VEGF-A (no caso do ranibizumab e bevacizumab) ou a isoforma VEGF 165 do gene VEGF-A (no caso do pegaptanib).

Os estudos efectuados até à data mostram que são bem tolerados, não apresentando efeitos adversos dignos de registo e produzem efeito terapêutico de forma rápida (vê-se

resultados no primeiro mês de tratamento) tanto a nível estrutural (espessura da retina) como a nível funcional (AV).

Apesar destes fármacos já terem aplicação clínica, nomeadamente no tratamento do EMD, são uma arma recente que ainda tem muito que provar. Mais uma vez, estamos a dar os primeiros passos e mais estudos/investigação são necessários para esclarecer a segurança e eficácia.

De forma geral, as opções que temos actualmente em termos de farmacoterapia apresentam resultados de forma rápida e intensa enquanto o tratamento “gold standard”, a fotocoagulação por laser focal/em grelha, apresenta resultados benéficos a longo prazo e de forma mais duradoura. Por conseguinte, impôs-se uma questão pertinente: será benéfico associar estas duas terapêuticas para, por um lado obter resultados no imediato com a farmacoterapia e manter esse benefício a longo prazo com o laser focal/em grelha? Ainda não há uma resposta clara a esta questão, uma vez que os poucos estudos existentes não são conclusivos e teremos que aguardar por resultados de estudos que estão em curso.

IX. Conclusões

1 - O EMD é a causa mais frequente de diminuição da AV nos doentes diabéticos; a sua fisiopatologia é complexa e multifactorial não estando, ainda, totalmente esclarecida. A sua prevalência está directamente relacionada com o tempo da doença de base, a DM (prevalência de cerca de 30% nos doentes com DM tipo 1 ou tipo 2, após 20 anos de doença). Esta entidade resulta de várias alterações celulares e bioquímicas, que podem ter consequências desastrosas na qualidade de vida do doente. Estas alterações acarretam disrupção da BHR que provoca derrame de fluido, proteínas e macromoléculas nas camadas da retina. Vários mediadores foram identificados neste processo tais como o VEGF, IL 6, prostaglandinas, leucotrienos, óxido nítrico, proteína quinase C e várias citocinas.

2 - Existem, actualmente, vários exames complementares de diagnóstico que são úteis tanto no diagnóstico, como para acompanhar a evolução e resposta ao tratamento. De salientar a AF que dá informações qualitativas e identifica os locais de derrame.

A OCT avalia quantitativamente e qualitativamente a retina sendo que nos permite avaliar a espessura da mesma. É possível realizar uma “biópsia óptica”. É um exame não invasivo e cómodo para o doente.

O RLA quantifica alterações da BHR. Correlaciona as alterações estruturais (porque permite obter em simultâneo imagem da retina – fundo ocular), tem boa resolução lateral e mede efectivamente alterações da BHR – derrame.

3 - O tratamento tem como pilar central o controlo da doença de base (DM). De facto, um bom controlo metabólico com instituição ou reforço das medidas higieno-dietéticas, assim como um ajuste ou reforço da terapêutica anti-diabética, são um passo fundamental para haver

resposta ao tratamento. Um diagnóstico atempado, com instituição de um tratamento eficaz, também são pontos cruciais para aumentar as hipóteses de sucesso.

4 - A terapêutica com fotocoagulação por laser focal/em grelha é o tratamento “gold standard” contudo, não é uma cura e em alguns doentes verifica-se progressão da doença. Mostrou ser eficaz, diminuindo em 50% a probabilidade de perda moderada de AV no estudo ETDRS. A fotocoagulação em grelha, utilizada no tratamento do edema difuso parece ser menos eficaz, com resultados pobres.

5 - Vitrectomia por via pars plana pode ser benéfica num número reduzido de doentes e como tratamento de segunda linha. De facto, vários estudos apontam para melhoria em termos de AV e de espessura da retina, em doentes com EMD difuso resistente à fotocoagulação por laser. O peeling da membrana limitante interna parece não trazer mais benefícios.

6 - Os corticosteróides intra-vitreos: a triancinolona mostra eficácia a curto prazo, mas a longo prazo, os resultados parecem ser semelhantes à fotocoagulação laser. Os efeitos secundários mais frequentes são cataratas e glaucoma, cuja incidência parece ser dose dependente.

Os implantes intra-vitreos de acetono de fluocinolona ou dexametasona: parecem ser uma alternativa à administração intra-vítrea que é incómoda para o doente e acarreta risco de endoftalmite. Estes dispositivos ainda estão em estudo. Os dados que temos até à data revelam que os efeitos secundários do implante de fluocinolona (cataratas e glaucoma) têm uma

incidência alta, com virtualmente todos os doentes a precisarem de cirurgia das cataratas após 3 anos.

Anti-angiogénicos:

7 - Pegaptanib: mostra resultados a curto prazo, sendo que a melhoria da AV é superior ao laser focal/em grelha. Não foram registados efeitos adversos. De salientar que não temos estudos a longo prazo e conseqüentemente não sabemos se o efeito é duradouro.

8 - Ranibizumab: também apresenta resultados significativamente superiores à fotocoagulação por laser, em termos de AV e diminuição da espessura retiniana, aos 6 meses. Uma vez mais, este fármaco carece de estudos a longo prazo para aferir a segurança e eficácia. Não obstante, é cada vez mais usado na prática clínica.

9 - Bevacizumab: de igual modo, há falta de estudos a longo prazo para o bevacizumab. À luz dos dados que possuímos actualmente, apresenta resultados encorajadores a curto prazo, com efeito máximo após 1 mês de tratamento. Esses resultados são superiores ao tratamento “*gold standard*” (fotocoagulação por laser focal/em grelha).

10 - A associação de um anti-angiogénico com a fotocoagulação laser apresenta resultados muito animadores no tratamento do EMD e poderá constituir uma opção terapêutica válida, com resultados muito superiores ao tratamento standard actualmente existente.

X. Referências

-
- ¹ Glaser BM. Extracellular modulating factors and the control of intraocular neovascularization. An overview. *Arch Ophthalmol*. 1988; 106:603–607.
- ² Bresnick GH. Diabetic maculopathy; a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology*. 1983; 90:1301–1317.
- ³ Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27(5):1047-53
- ⁴ <http://www.who.int/diabetes/actionnow/en/mapdiabprev.pdf>
- ⁵ Cunha-Vaz J. Lowering the risk of visual impairment and blindness. *Diabet Med* 1998; 15 (Suppl. 4): S47–50.
- ⁶ Klein R, Klein BE, Moss SE. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: an update. *Aust NZ J Ophthalmol* 1990; 18: 19–22.
- ⁷ Klein R, Klein BE, Moss SE. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. *Ann Int Med* 1996; 124: 90–96.
- ⁸ Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type 2 diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001; 44: 156–163.
- ⁹ Klein R. The epidemiology of diabetic retinopathy: findings from the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Int Ophthalmol Clin*. 1987; 27(4):230-8.
- ¹⁰ Klein R, Palta M, Allen C, Shen G, Han DP, D'Alessio DJ. Incidence of retinopathy and associated risk factors from time of diagnosis of insulin-dependent diabetes. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 351–356.
- ¹¹ Ramachandran A, Snehalatha C, Vijay V, Viswanathan M. Diabetic retinopathy at the time of diagnosis of NIDDM in south Indian subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 32: 111–114.
- ¹² Malone JJ, Morrison AD, Pavan PR, Cuthbertson DD, The Diabetic Control Complications Trial. Prevalence and significance of retinopathy in subjects with type I diabetes of less than 5 years' duration screened for the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2001; 24: 522–526.
- ¹³ Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, Manley SE, Holman RR, Matthews DR et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study 30: diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 297–303.
- ¹⁴ Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XV. The long term incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995; 102:7—16
- ¹⁵ Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984; 91: 1464–1474.
- ¹⁶ PREVDIAB – SPD:
<http://www.min-saude.pt/portal/conteudos/a+saude+em+portugal/noticias/arquivo/2009/3/diabetes.htm>
- ¹⁷ Larkins RG, Dunlop ME, Johnson EIM. Norman MacAlister Gregg Lecture. The pathogenesis of diabetic retinopathy. *Aust N Z J Ophthalmol* 1996; 24: 97–104.

-
- ¹⁸ Klein R, Moss SE, Klein BEK et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1989; 96: 1501–10.
- ¹⁹ Lobo CL, Bernardes RC, Figueira JP, de Abreu JR, Cunha-Vaz JG. Three-year follow-up study of blood-retinal barrier and retinal thickness alterations in patients with type 2 diabetes mellitus and mild nonproliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 2004; 122(2):211-7.
- ²⁰ Lobo CL, Bernardes RC, Cunha-Vaz JG. Alterations of the blood-retinal barrier and retinal thickness in preclinical retinopathy in subjects with type 2 diabetes. *Arch Ophthalmol.* 2000; 118(10):1364-9.
- ²¹ Chew EY, Klein ML, Ferris FL III et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1079–84.
- ²² Aroca PR, Salvat M, Fernandez J, Mendez I. Risk factors for diffuse and focal macular edema. *J Diabetes Complications.* 2004; 18(4):211—5
- ²³ Cunha-Vaz J, Bernardes R, Lobo C. Blood-retinal barrier. *Eur J Ophthalmol.* 2010; 21(S6):3-9.
- ²⁴ Cunha-Vaz J. The blood-ocular barriers. *Surv Ophthalmol.* 1979; 23(5):279-96.
- ²⁵ Cunha-Vaz JG. The blood-retinal barriers system. Basic concepts and clinical evaluation. *Exp Eye Res.* 2004; 78(3):715-21.
- ²⁶ Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003; 27(2):283—90
- ²⁷ Cunha-Vaz JG, Travassos A. Breakdown of the blood-retinal barriers and cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol.* 1984; 28 Suppl:485-92.
- ²⁸ Cunha-Vaz J. Diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol.* 1998; 8(3):127-30.
- ²⁹ Coscas G, Cunha-Vaz J, Soubrane G. Macular edema: definition and Basic concepts. *Dev Ophthalmol.* 2010; 47:1-9.
- ³⁰ McLeod DS, Lefer DJ, Merges C, Litty GA. Enhanced expression of intracellular adhesion molecule-1 and P-selectin in the diabetic human retina and choroid. *Am J Pathol.* 1995; 147:642-53
- ³¹ Song H, Wang L, Hui Y. Expression of CD18 on the neutrophils of patients with diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007; 245:24-31
- ³² Linderkamp O, Ruef P, Zilow EP, et al. Impaired deformability of erythrocytes and neutrophils in children with newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1999; 42:865–869.
- ³³ Miyamoto K, Ogura Y. Pathogenetic potential of leukocytes in diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol.* 1999; 14:233-9
- ³⁴ Jousseaume AM, Poulaki V, Qin W, Kirchhof B, Mitsiades N, Wiegand SJ, Rudge J, Yancopoulos GD, Adamis AP. 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.* 2002; 160(2):501-9

-
- ³⁵ Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, et al. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. *J Biol Chem.* 1999; 274(33):23463—7
- ³⁶ Xia P, Inoguchi T, Kern TS, et al. Characterization of the mechanism for the chronic activation of diacylglycerol protein kinase C pathway in diabetes and hypergalactosemia. *Diabetes.* 1994; 43:1122—9
- ³⁷ Shiba T, Inoguchi T, Sportsman JR, et al. Correlation of diacylglycerol and protein kinase C activity in rat retina to retinal circulation. *Am J Physiol.* 1993; 265:E783—93
- ³⁸ McGinty A, Scholfield CN, Liu W-H, et al. Effect of glucose on endothelin 1 induced calcium transients in cultured bovine retinal pericytes. *J Biol Chem.* 1999; 274:25250—3
- ³⁹ Funatsu H, Noma H, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2009; 116(1):73-9.
- ⁴⁰ Shahidi M, Ogura Y, Blair NP et al. Retinal thickness analysis for quantitative assessment of diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1115–9.
- ⁴¹ Lobo C, Bernardes R, Faria de Abreu JR, Cunha-Vaz JG. Novel imaging techniques for diabetic macular edema. *Doc Ophthalmol.* 1999; 97(3-4):341-7
- ⁴² Cunha-Vaz J, Coscas G. Diagnosis of macular edema. *Ophthalmologica.* 2010; 224 Suppl 1:2-7. Epub 2010.
- ⁴³ Massin P, Girach A, Erginay A et al. Optical coherence tomography – a key to the future management of diabetic macular edema. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 466–74.
- ⁴⁴ Drexler W. Ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2004; 9: 47–74.
- ⁴⁵ Drexler W, Sattmann H, Hermann B et al. Enhanced visualization of macular pathology with the use of ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 695–706.
- ⁴⁶ Jaffe GJ & Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 156–169.
- ⁴⁷ Hee MR, Puliafito CA, Wong C et al. Quantitative assessment of macular oedema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1019–1029.
- ⁴⁸ Otani T, Kishi S & Maruyama Y. Patterns of diabetic macular oedema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 688–693.
- ⁴⁹ Massin P, Duguid G, Erginay A, Haouchine B & Gaudric A. Optical coherence tomography for evaluating diabetic macular oedema before and after vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 169– 177.
- ⁵⁰ Lobo CL, Bernardes RC, Santos FJ, Cunha-Vaz JG. Mapping retinal fluorescein leakage with confocal scanning laser fluorometry of the human vitreous. *Arch Ophthalmol.* 1999; 117(5):631-7.
- ⁵¹ Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Report 9. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 1991; 98(5 suppl): 766–785.

-
- ⁵² Gottfredsdottir MS, Stefansson E, Jonasson F, Gislason I. Retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 1993; 115(1):64—7
- ⁵³ Wilson DJ, Finkelstein D, Quigley HA, Green RW. Macular grid photocoagulation. An experimental study on the primate retina. *Arch Ophthalmol*. 1988; 106:100—5
- ⁵⁴ Tachi N, Ogino N: Long-term follow up of grid photocoagulation for diffuse macular edema associated with diabetic retinopathy. *Folia Ophthalmol Jpn* 1996; 47: 1252–1256.
- ⁵⁵ Bandello F, Polito A, Del Borrello M, et al. “Light” versus “classic” laser treatment for clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:864–70.
- ⁵⁶ Laursen ML, Moeller F, Sander B, et al. Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular edema. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88:1173–1179.
- ⁵⁷ Ahmadi MA, Lim JI. Update on laser treatment of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol Clin*. 2009; 49: 87-94
- ⁵⁸ Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema: relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:1144–55.
- ⁵⁹ Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008 ;115(9):1447-9, 1449.e1-10. Epub 2008.
- ⁶⁰ Aiello LP, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Davis MD, Ferris F, Glassman AR, Ip MS, Miller KM; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Factors Associated with Improvement and Worsening of Visual Acuity 2 Years after Focal/Grid Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2010.
- ⁶¹ Stefansson E, Landers MB: How does vitrectomy affect diabetic macular edema? *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 984.
- ⁶² Sebag J, Nie S, Reiser K, et al. Raman spectroscopy of human vitreous in proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994; 35(7):2976—80
- ⁶³ Sebag J, Buckingham B, Charles MA, Reiser K: Biochemical abnormalities of vitreous in humans with proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1472–476.
- ⁶⁴ Nasrallah FP, Jalkh AE, VanCoppenrolle F, et al: The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1988; 95: 1335– 1339.
- ⁶⁵ Hikichi T, Fujio N, Akiba Y, Takahashi M, Yoshida A: Association between the shortterm natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1997; 104: 473–478.
- ⁶⁶ Ikeda T, Sato K, Katano T, Hayashi Y. Improved visual acuity following pars plana vitrectomy for diabetic cystoid macular edema and detached posterior hyaloid. *Retina* 2000; 20:220–222.
- ⁶⁷ Mochizuki Y, Hata Y, Enaida H, et al. Evaluating adjunctive surgical procedures during vitrectomy for diabetic macular edema. *Retina* 2006; 26:143–148.

-
- ⁶⁸ La Heij EC, Hebdrikse F, Kessels AGH, Derhaag PJFM: Vitrectomy results in diabetic macular oedema without evident vitreomacular traction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239: 264–270.
- ⁶⁹ Yamamoto T, Hitani K, Tsukahara I, et al: Early postoperative retinal thickness changes and complications after vitrectomy for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 14–19.
- ⁷⁰ Tachi N, Ogino N: Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 258–260.
- ⁷¹ Kumagai K, Ogino N, Furukawa M, et al: Internal limiting membrane peeling in vitreous surgery for diabetic macular edema. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2002; 106: 590–594.
- ⁷² Kralinger MT, Pedri M, Kralinger F, Troger J, Kieselbach GF: Long-term outcome after vitrectomy for diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2006; 220: 147–152.
- ⁷³ Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, “Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1,” *Archives of Ophthalmology* 1985; vol. 103, no. 12, pp. 1796–1806.
- ⁷⁴ Conti SM, Kertes PJ. The use of intravitreal corticosteroids, evidence-based and otherwise, *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 235-44
- ⁷⁵ Machemer R, Sugita G, Tano Y: Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979; 77: 171–180.
- ⁷⁶ Audren F, Erginay A, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular oedema: 6-month results of a prospective controlled trial. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84:624–30.
- ⁷⁷ Gillies MC, Amirul Islam FM, Zhu M, et al. Efficacy and safety of multiple intravitreal triamcinolone injections for refractory diabetic macular oedema *Br J Ophthalmol* 2007; 91:1323–6.
- ⁷⁸ Spandu UH, Derse M, Schmitz-Valckenberg P, e al. Dosage dependency of intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 999-1003.
- ⁷⁹ Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, Bressler NM, Ferris F, Glassman AR, Hartnett E, Ip MS, Kim JE, Kollman C. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127(3):245-51
- ⁸⁰ Gillies MC, Simpson JM, Gaston C, Hunt G, Ali H, Zhu M, Sutter F. Five-year results of a randomized trial with open-label extension of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009; 116(11):2182-7
- ⁸¹ Pearson P, Levy et al. Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant to Treat Diabetic Macular Edema: 3-Year Results of a Multi.center Clinical Trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: E-Abstract 5442.
- ⁸² Rechtman E, Harris A, Garzosi HJ, Ciulla TA. Pharmacologic therapies for diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2007; 1(4):383-91
- ⁸³ Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331:1480–1487.

-
- ⁸⁴ L. P. Aiello, S.-E. Bursell, A. Clermont, et al., “Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective β -isoform-selective inhibitor,” *Diabetes* 1997; vol. 46, no. 9, pp. 1473–1480.
- ⁸⁵ Group MDRS. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2005; 112:1747–57
- ⁸⁶ Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006; 142:961–969.
- ⁸⁷ Chun DW, Heier JS, Topping TM, et al. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006; 113:1706–1712.
- ⁸⁸ Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, Abraham P, Campochiaro PA; READ-2 Study Group. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2009; 116(11):2175-81
- ⁸⁹ C.Haritoglou, D. Kook, A. Neubauer, et al., “Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema,” *Retina* 2006; vol. 26, no. 9, pp. 999–1005.
- ⁹⁰ Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, et al. Pan-American Collaborative Retina Study Group. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology* 2007; 114:743–750.
- ⁹¹ Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006; 26:999–1005.
- ⁹² Yanyali A, Aytug B, Horozoglu F, Nohutcu AF. Bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema in previously vitrectomized eyes. *Am J Ophthalmol* 2007; 144:124–126.
- ⁹³ Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CK, Elman MJ, Friedman SM, Greven CM, Maturi RK, Pieramici DJ, Shami M, Singerman LJ, Stockdale CR. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007; 114(10):1860-7
- ⁹⁴ Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, Bijanzadeh B, Salehipour M, Yaseri M, Ahmadi H, Dehghan MH, Azarmina M, Moradian S, Peyman GA. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009; 116(6):1142-50
- ⁹⁵ The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2010.