

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

RAFAEL DE MONTIER POMPEU BARROSO

Panfotocoagulação com mira única (ETDRS) *versus*
panfotocoagulação com miras múltiplas (PASCAL)
associadas a ranibizumabe intravítreo *versus* somente
ranibizumabe intravítreo para retinopatia diabética
proliferativa

RIBEIRÃO PRETO

2017

RAFAEL DE MONTIER POMPEU BARROSO

**Panfotocoagulação com mira única (ETDRS) *versus*
panfotocoagulação com miras múltiplas (PASCAL)
associadas a ranibizumabe intravítreo *versus* somente
ranibizumabe intravítreo para retinopatia diabética
proliferativa**

Versão Corrigida

(Versão Original Disponível na Secretaria do Programa)

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção do Título de Doutor em Ciências
Médicas.

Área de Concentração: Mecanismos
Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e Audio-
Vestibular.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Jorge

RIBEIRÃO PRETO

2017

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Barroso, Rafael De Montier Pompeu

Panfotocoagulação com mira única (ETDRS) *versus* panfotocoagulação com miras múltiplas (PASCAL) associadas a ranibizumabe intravítreo *versus* somente ranibizumabe intravítreo para retinopatia diabética proliferativa. Rafael De Montier Pompeu Barroso / Orientador: Rodrigo Jorge. Ribeirão Preto, 2017.

87p.: 13il.; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de Concentração: Mecanismos Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e Audio-Vestibular.

1. Retinopatia diabética; 2. Injeção intravítrea; 3. Ranibizumabe.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Aluno: Rafael De Montier Pompeu Barroso

Título: Panfotocoagulação com mira única (ETDRS) *versus* panfotocoagulação com miras múltiplas (PASCAL) associadas a ranibizumabe intravítreo *versus* somente ranibizumabe intravítreo para retinopatia diabética proliferativa.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Mecanismos Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e Audio-Vestibular.

Aprovado em: ____/____/____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Dedicatória

A Deus, que nos sustenta e ampara com Seu amor, eternamente.

À minha esposa Ana Carolinne, pelo amor e companheirismo constante.

Aos meus filhos Mírian e Thomás, que são dons de Deus.

Aos meus pais, José de Montier e Viviane, que sempre se sacrificam em prol
dos filhos com amor incondicional.

À minha irmã Raquel, que sempre me apoia e ama.

Ao meu padrinho, primo e colega Abelardo Targino, que, além de exemplo,
sempre acredita no meu potencial.

Agradecimentos

Agradeço a Deus, Nosso Senhor, pela graça da vida e pela constante vigília e proteção sobre mim e minha família.

Agradeço ao Prof. Dr. André M. Vieira Messias e ao Dr. José Augusto Cardillo, pelo compromisso dedicado a mim, desde o início. Agradeço também ao Denny Marcos Garcia, pela valiosa assessoria na análise estatística e permanente contribuição durante o desenvolvimento deste estudo.

Aos professores e colegas Dr. Felipe Almeida, Dr. José Afonso e Dr. Marco Folgosa, que muito me ajudaram em minha formação médica e como pesquisador, sempre se mostrando prontamente solícitos.

Ao Dr. Davi Lucena, Dr. Abelardo Targino e Prof. Dr. Daniel Lucena, pela confiança depositada, desde o início, quando entrei no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Aos imprescindíveis amigos Antônio Brunno, Letícia Barroso, Ciro Gomes, Viviane Pinho, Alexis, Solon, Marcídia e Lara, pelo grande apoio e companheirismo.

Aos funcionários, em destaque Lucélia e Andréia, e amigos da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, pela dedicação e pelo amor dispensado.

Aos pacientes do Ambulatório de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, que participaram da pesquisa e ajudaram na minha formação profissional.

Ao Prof. Dr. Rodrigo Jorge:

Agradeço especialmente ao meu orientador Prof. Dr. Rodrigo Jorge, pelo carinho e entusiasmo que contagia a todos e nos faz buscar a excelência naquilo que fazemos. Sou grato pelo carinho, pela dedicação e pelo compromisso a mim confiado. Sinto orgulho de poder testemunhar quão importante o Prof. Rodrigo foi para o engrandecimento do Serviço de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e, especialmente, do Serviço de Retina e Vítreo, dando-lhe merecido destaque nacional.

Apoio Financeiro

Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo auxílio financeiro e pelo continuado estímulo à pesquisa científica e formação acadêmica.

Epígrafe

“Há quem deseje saber simplesmente por saber, isto é vã curiosidade; há os que desejam conhecer apenas para serem conhecidos, e isto é vaidade; há os que querem aprender a fim de vender sua ciência por dinheiro ou honrarias, e isto é ganância. Há porém os que desejam conhecer para edificar os outros: é a caridade; há também os que buscam o conhecimento a fim de edificarem a si próprios: é a prudência.”

São Bernardo de Claraval

Resumo

BARROSO, R. M. P. **Panfotocoagulação com mira única (ETDRS) versus panfotocoagulação com miras múltiplas (PASCAL) associadas a ranibizumabe intravítreo versus somente ranibizumabe intravítreo para retinopatia diabética proliferativa.** 2017. 87f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2017.

Objetivos: Comparar os resultados sobre a melhor acuidade visual corrigida (MAVC) e a espessura subcampo macular central (CSFT) à tomografia de coerência óptica (OCT), e a área de vazamento de fluoresceína de neovasos ativos (AVF) à angiofluoresceinografia, quanto ao tratamento de panfotocoagulação (PRP) a LASER padrão mira única, como descrito no *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), combinado com injeção intravítrea de ranibizumabe (IVR) (grupo ETDRS-PRP+IVR) versus PRP com múltiplas miras, padrão PASCAL, combinado com IVR (grupo PASCAL-PRP+IVR) versus somente IVR em pacientes portadores de retinopatia diabética proliferativa (RDP). **Casuística e Métodos:** Estudo prospectivo, incluindo pacientes com RDP, virgens de tratamento, e randomicamente alocados nos grupos de tratamento ETDRS-PRP+IVR, PASCAL-PRP+IVR ou IVR. O procedimento ETDRS-PRP foi realizado em duas sessões (semanas 0 e 2) e o PASCAL-PRP em uma única sessão (semana 0). O IVR foi aplicado ao fim da primeira sessão de LASER em todos os grupos e na semana 0 no grupo IVR. Foram realizadas avaliações oftalmológicas padronizadas, incluindo MAVC (tabela-ETDRS), medida da AVF por meio de angiofluoresceinografia, e da espessura do subcampo macular central (ESMC) à OCT na visita inicial e a cada quatro semanas por 48 semanas. **Resultados:** Trinta pacientes (n=40 olhos) completaram as 48 semanas de seguimento. Na visita inicial, as médias \pm Erro Padrão (EP) da MAVC (logMAR) foram 0.50 ± 0.09 , 0.46 ± 0.09 e 0.50 ± 0.09 nos grupos ETDRS-PRP+IVR, PASCAL-PRP+IVR e IVR, respectivamente ($p \geq 0.05$); as médias \pm EP da ESMC (μm) foram 283.4 ± 24.1 , 369.0 ± 24.1 e 318.0 ± 26.0 ($p \geq 0.05$) e as médias \pm EP da AVF (mm^2) 21.0 ± 5.6 , 17.1 ± 5.5 e 15.5 ± 5.9 ($p \geq 0.05$). Após 48 semanas de seguimento, observou-se melhora significativa da MAVC ($p < 0.05$) em todas as visitas no grupo IVR; em todas as visitas, exceto na semana 4, no grupo ETDRS-PRP+IVR, e em todas as visitas, exceto nas semanas 4 e 8, no grupo PASCAL-PRP+IVR. Houve redução significativa na ESMC do grupo PASCAL-PRP+IVR nas semanas 4, 8 e 48; somente na semana 48 no grupo IVR, e em nenhuma das visitas no grupo ETDRS-PRP+IVR. Também se verificou redução significativa da AVF em todas as visitas em todos os grupos de tratamento no seguimento de um ano. Não houve diferença significativa entre os grupos com relação à mudança na MAVC, ESMC ou AVF entre a visita basal e a semana 48. O número médio de IVR foi de 4.0 ± 0.1 , 4.0 ± 0.0 e 3.6 ± 0.2 em olhos sem edema macular (ESMC $\leq 300 \mu\text{m}$) e 5.3 ± 0.3 , 6.4 ± 0.6 , e 6.2 ± 1.0 em olhos com edema macular concomitante (ESMC $> 300 \mu\text{m}$) para os grupos ETDRS-PRP+IVR, PASCAL-PRP+IVR e IVR, respectivamente ($p \geq 0.05$). **Conclusões:** O uso de IVR isolado ou combinado à PRP, com mira única ou múltiplas miras, permitiu resultados similares com relação à mudança média na MAVC, ESMC e AVF em 48 semanas de seguimento.

Palavras-chave: Retinopatia diabética; Injeção intravítrea; Ranibizumabe.

Abstract

BARROSO, R. M. P. **PASCAL panretinal photocoagulation (PRP) versus ETDRS PRP associated with intravitreal ranibizumab (IVR) versus only IVR for proliferative diabetic retinopathy treatment.** 2017. 87f. Thesis (Doctoral) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2017.

Purpose: To compare visual acuity, optical coherence tomography and fluorescein angiography outcomes associated with standard single spot panretinal photocoagulation (PRP) as described in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) combined with intravitreal injection of ranibizumab (IVR) (ETDRS-PRP+IVR group) versus multiple spots full scatter (PASCAL) PRP combined with IVR (PASCAL-PRP+IVR group) versus IVR alone in patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR). **Casuistic and Methods:** Patients with PDR and no prior LASER treatment were randomly assigned to receive ETDRS-PRP+IVR, PASCAL-PRP+IVR or IVR. PRP in the ETDRS-PRP+IVR group was administered in two sessions (weeks 0 and 2) and PRP in the PASCAL-PRP+IVR group was administered in one session (week 0). IVR was administered at the end of the first LASER session in both the ETDRS-PRP+IVR and PASCAL-PRP+IVR groups, and at week 0 in the IVR group. Comprehensive ophthalmic evaluations, including ETDRS best-corrected visual acuity (BCVA), central subfield macular thickness (CSMT) measured by spectral domain optical coherence tomography (OCT), and area of fluorescein leakage from active new vessels (FLA) measured by fluorescein angiography, were performed at baseline and every 4 weeks through week 48. **Results:** Thirty patients (n=40 eyes) completed the 48-week study period. At baseline, mean \pm standard error (SE) BCVA (logMAR) was 0.50 ± 0.09 , 0.46 ± 0.09 and 0.50 ± 0.09 in the ETDRS-PRP+IVR, PASCAL-PRP+IVR and IVR groups, respectively ($p\geq 0.05$); mean \pm SE CSMT (μm) was 283.4 ± 24.1 , 369.0 ± 24.1 and 318.0 ± 26.0 ($p\geq 0.05$) and mean \pm SE FLA (mm^2) was 21.0 ± 5.6 , 17.1 ± 5.5 and 15.5 ± 5.9 ($p\geq 0.05$). After treatment, BCVA was significantly ($p<0.05$) improved at all follow-up visits in the IVR group; at all but week 4 in the ETDRS-PRP+IVR group, and at all but weeks 4 and 8 for the PASCAL-PRP+IVR group. A significant decrease in CSMT was observed in the PASCAL-PRP+IVR group at weeks 4, 8 and 48; only at week 48 in the IVR group and never in the ETDRS-PRP+IVR group. There was a significant FLA reduction at all follow-up visits in all groups. There was no significant difference among the three treatment groups with respect to change in BCVA, CSMT or FLA between baseline and 48 week visit. The mean number of IVR injections was 4.0 ± 0.1 , 4.0 ± 0.0 and 3.6 ± 0.2 in eyes without macular edema and 5.3 ± 0.3 , 6.4 ± 0.6 , and 6.2 ± 1.0 in eyes with concomitant macular edema for the ETDRS-PRP+IVR, PASCAL-PRP+IVR and IVR groups, respectively ($p\geq 0.05$). **Conclusions:** IVR alone or combined with single or multiple spot PRP yielded similar outcomes with respect to mean change in BCVA, CSMT, and FLA up to one-year of follow-up.

Keywords: Diabetic retinopathy; Intravitreal injection; Ranibizumab.

Lista de Figuras

Figura 1:	Corte histológico da retina mostrando suas 10 camadas. (Adaptada de Deltabase: Histology Atlas).....	24
Figura 2:	Desenho esquemático da via aferente visual formada pelos fotorreceptores, células bipolares e células ganglionares. (Adaptada de Masland, 2011)	26
Figura 3:	Desenho esquemático mostrando as quatro vias bioquímicas que levam à retinopatia diabética. Fostato de dihidroxiacetona (DHAP); diacilglicerol (DAG); proteína C quinase (PKC); 3-fosfato dehidrogenase gliceraldeído (GAPDH); produtos de glicação avançada (AGEs); N-acetilglucosamina (UDP-GlcNAC). (Adaptado de Alghadyan, 2011).....	27
Figura 4:	Fluxograma de exames realizados por grupo de tratamento em 48 semanas de seguimento.	50
Figura 5:	Retinografia colorida de um paciente submetido a LASER convencional (ETDRS), mostrando o aspecto clínico das lesões quanto à distribuição heterogênea e coalescência devido à expansão do tamanho das cicatrizes retinianas causadas pelo LASER	51
Figura 6:	Retinografia colorida de um paciente submetido a LASER PASCAL, mostrando o aspecto clínico das lesões quanto à distribuição homogênea e reduzida expansão do tamanho das cicatrizes retinianas causadas pelo LASER	52
Figura 7:	(a) Retinografia colorida evidenciando edema macular clinicamente significativo; (b) retinografia da reflectância do infravermelho; (c) angiofluoresceinografia do mesmo olho, respectivamente, mostrando o aspecto clínico das lesões de GRID macular, estratégia “short pulse”.....	54
Figura 8:	Fluxograma de pacientes ao longo do estudo.....	58
Figura 9:	Mudança média da área total (mm ²) de vazamento de fluoresceína de neovasos ativos (FLA) em cada visita de seguimento, comparada à visita inicial em cada grupo de tratamento	60
Figura 10:	Angiofluoresceinografias mostrando a mudança na área de vazamento de fluoresceína dos neovasos ativos nos três grupos de tratamento para RDP na visita inicial (fila superior) e na vista final (fila inferior).....	60

Figura 11:	Mudança média da melhor acuidade visual corrigida (MACV) em cada visita do seguimento, comparada à visita inicial em cada grupo de tratamento	61
Figura 12:	Mudança média da medida do subcampo macular central (ESMC) à OCT em cada visita do seguimento, comparada à visita inicial em cada grupo de tratamento	62
Figura 13:	Distribuição do número de injeções intravítreas de ranibizumabe aplicadas em 48 semanas de seguimento por grupo de tratamento	63

Lista de Tabelas

Tabela 1: Dados demográficos na visita inicial dos pacientes alocados randomicamente nos três grupos de tratamento para retinopatia diabética proliferativa.59

Lista de Símbolos e Abreviaturas

AFL-	Aflibercepte
AGE-	Produtos avançados da glicação
AGF-	Angiofluoresceinografia
ANVISA-	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATP-	Adenosina trifosfato
AV-	Acuidade visual
AVF-	Área de vazamento de fluoresceína de neovasos ativos (do inglês <i>area of fluorescein leakage from active new vessels</i>)
CSFT-	Espessura do subcampo macular central
DAG-	Diacilglicerol
DCCT-	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DHAP-	Fostato de dihidroxiacetona
DM-	Diabetes melitus
DMRI-	Degeneração macular relacionada à idade
DRCR- net	<i>Diabetic Retinopathy Clinical Research network</i>
DRS-	Diabetic Retinopathy Study Research Group
EM-	Edema macular
ESMC-	espessura do subcampo macular central
EMD-	Edema macular diabético
EP-	Erro-padrão
EPR-	Epitélio pigmentar da retina
ETDRS-	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
FDA-	<i>Food and Drug Administration</i>
GAPDH-	3-fosfato dehidrogenase gliceraldeído
HbA_{1c}-	Hemoglobina glicosilada

HCFMRP-USP-	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
IRMA-	Anormalidades microvasculares intrarretinianas
IVR-	Ranibizumabe intravítreo
MARINA-	<i>Minimally classic CNV ou occult CNV lesions em DMRI neovascular</i>
MAVC-	Melhor acuidade visual corrigida
NVD-	Neovasos de disco
NVE-	Neovasos extradisciais
OCT-	Tomografia de coerência óptica
PEDF-	<i>Pigment epithelial derived fator</i>
PIGF-	Fator de crescimento placentário
PIO-	Pressão intraocular
PKC-	Proteína C quinase
PRP-	Panfotocoagulação
RD-	Retinopatia diabética
RDP-	Retinopatia diabética proliferativa
RDNP-	Retinopatia diabética não-proliferativa
UDP-GlcNAC-	N-acetilglucosamina
VEGF-	Fator de crescimento vascular endotelial (do inglês vascular endothelial growth factor)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	21
1.1. Retinopatia diabética	22
1.1.1. Epidemiologia.....	22
1.1.2. Histologia e anatomia normal da retina.....	23
1.1.3. Patogênese da retinopatia diabética.....	27
1.1.4. Achados oftalmológicos e a classificação da retinopatia diabética	29
1.2. Tratamento	33
1.2.1. Abordagem terapêutica sistêmica da DM	33
1.2.2. Abordagem terapêutica da retinopatia diabética	33
1.2.2.1. Fotocoagulação a LASER	34
1.2.2.2. Terapia intravítrea com anti-VEGF	36
1.2.2.3. Terapia combinada para RDP	42
1.3. Justificativa	43
2. OBJETIVOS	44
2.1. Objetivo geral.....	45
2.2. Objetivos específicos	45
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	46
3.1. Desenho do estudo.....	47
3.2. Elegibilidade dos pacientes para avaliação inicial	47
3.2.1. Critérios de inclusão.....	47
3.2.2. Critérios de exclusão.....	48
3.3. Plano de trabalho.....	48
3.4. Procedimentos.....	51
3.5. Critério de retratamento	54
3.6. Métodos de avaliação	54
3.7. Cálculo amostral.....	56
3.8. Análise estatística	56
4. RESULTADOS	57
4.1. Evolução do estudo e adesão dos pacientes	58
4.2. Área de vazamento de fluoresceína dos neovasos ativos (AVF).....	59
4.3. Melhor acuidade visual corrigida (MAVC)	61
4.4. Espessura da subárea central macular (CSFT)	61
4.5. Número de injeções intravítreas de ranibizumabe em 48 semanas de seguimento ..	62
5. DISCUSSÃO	64
6. CONCLUSÕES	68
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
8. ANEXOS	82

1- Introdução

1.1 Retinopatia diabética

1.1.1 Epidemiologia

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica caracterizada pela insuficiência no metabolismo da glicose devido à deficiência de insulina ou à sua resistência, levando à hiperglicemia e ao posterior desenvolvimento de complicações vasculares e neuropáticas. Apresenta dois tipos: tipo 1, primariamente causado pela destruição autoimune de células β pancreáticas e identificada pela absoluta deficiência de insulina, e tipo 2 qualificada pela resistência insulínica ou relativa deficiência de insulina (Alghadyan, 2011). Dados recentes indicam que o número de pessoas acometidas por DM é de 387 milhões e estima-se que, em 2035, afetará 592 milhões de pessoas (Guariguata et al., 2014).

A retinopatia diabética (RD) é a complicação microvascular mais comum da DM. Segundo a Organização Mundial da Saúde, após 15 anos do diagnóstico de DM, 30 a 45% dos diabéticos apresentarão algum grau de retinopatia, 10% perda visual grave e 2% desenvolverão cegueira (King et al., 1998). Globalmente, com o crescente número de pessoas acometidas por DM, estima-se que o número de casos de RD e retinopatia diabética ameaçadora à visão (RDAV); que incluem retinopatia diabética não-proliferativa (RDNP) grave, retinopatia diabética proliferativa (RDP) e edema macular diabético (EMD); aumente para 191,0 milhões e 56,3 milhões, respectivamente, em 2030 (Guariguata et al., 2014).

A patologia retiniana diabética é a principal causa de perda visual e cegueira nos EUA entre pacientes de 20 a 74 anos de idade (ETDRS, 1991a). No Brasil, Schellini et al. (2014) realizaram um estudo transversal de base populacional em nove cidades localizadas na região Centro-Oeste do estado de São Paulo, entre 2006 e 2007, incluindo 4690 indivíduos com idade ≥ 30 anos. A prevalência de DM tipo 2 foi de 8,68% e RD esteve presente em 7,62% dos participantes autorrelatados diabéticos tipo 2. Cerca de 35,4% dos indivíduos diagnosticados com RD não sabiam que tinham DM antes do diagnóstico oftalmológico.

Quanto à cegueira e deficiência visual, definidas como melhor acuidade visual corrigida < 20/200; e <20/60 no melhor olho, respectivamente, o *São Paulo Eye Study* relatou que as retinopatias, que incluem retinopatia diabética e a degeneração macular relacionada à idade (DMRI), são responsáveis por 35,3% das causas de cegueira, seguida de 28,3% devido à catarata. Enquanto que, nos casos de deficiência visual, as retinopatias prevaleceram em 20,3% dos casos, perdendo para catarata (33,2%) e os erros refrativos (32,3%) (Salomão et al., 2008).

A incidência da RD e sua progressão têm como fatores de risco não-modificáveis: o tempo de duração da DM, a puberdade ou a gravidez. Como fatores de risco modificáveis: hiperglicemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia e obesidade (Lee et al., 2015; Ting et al., 2016).

1.1.2 Histologia e anatomia normal da retina

A retina é uma estrutura fina e transparente, constituída de várias camadas. As células que constituem a retina podem ser divididas em três grupos:

1. Componentes neuronais (fotorreceptores, interneurônios, células bipolares e ganglionares e suas conexões): são responsáveis pela função visual de converter luz em sinal elétrico;
2. Componentes gliais (astrócitos, micróglia e principalmente células de Müller): formam o arcabouço de sustentação da retina e têm seus limites definidos entre as membranas limitantes interna e externa e exercem também função protetora e de controle da homeostase retiniana.
3. Componentes vasculares: são formados pelos ramos da artéria central da retina, supridores da retina interna, enquanto a retina externa é suprida por difusão a partir da circulação coroidal.

A parede interna dos capilares retinianos é composta por uma única camada de células endoteliais não-fenestradas unidas por “tight junctions”, responsável pela barreira hematorretiniana interna. Os pericitos são células

contráteis incorporadas no interior da membrana basal do endotélio. Histologicamente, a retina é dividida em 10 camadas: epitélio pigmentar da retina (EPR), fotorreceptores, três camadas compostas por corpos celulares (nuclear externa e interna e células ganglionares), duas camadas intermediárias sinápticas (plexiforme interna e externa) e a camada de fibras das células ganglionares. São consideradas, ainda, duas membranas limitantes: a membrana externa, que não é uma membrana verdadeira e consiste no conjunto de complexos juncionais, que unem as células de Müller aos fotorreceptores no intervalo entre os seus segmentos externo e interno; e a interna, formada pela lâmina basal das células de Müller e que faz a interface da retina com a membrana hialoidea posterior do vítreo (Alghadyan, 2011) (Figura 1).

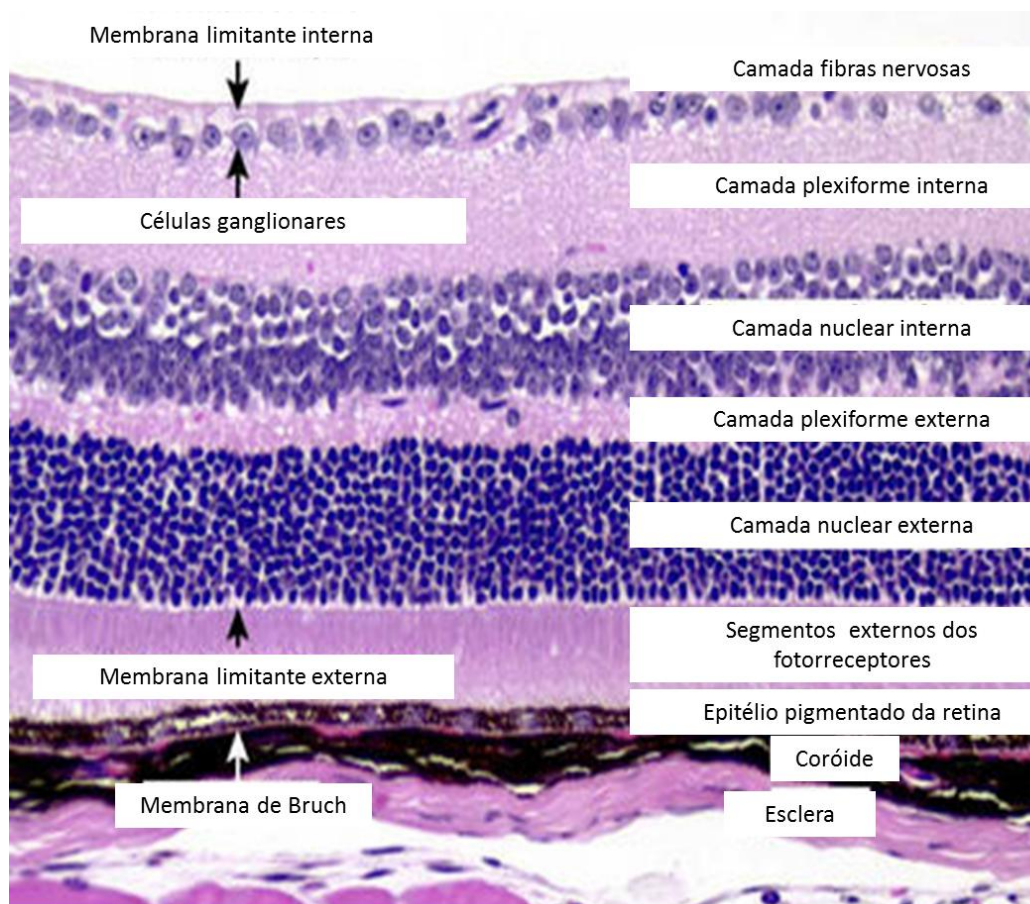


Figura 1: Corte histológico da retina mostrando suas 10 camadas. (Adaptada de Deltabase: Histology Atlas).

A camada nuclear externa é formada pelos corpos celulares dos fotorreceptores. Seus prolongamentos sinápticos, juntamente com os das células bipolares, formam a camada plexiforme externa. Os corpos celulares das células bipolares estão situados na camada nuclear interna, que também é constituída pelas células amácrinas e horizontais. A segunda camada sináptica, a plexiforme interna, é responsável pela transmissão vertical da informação visual entre as células bipolares e ganglionares, e nela há também uma complexa rede moduladora, composta pelas células amácrinas e horizontais(Dantés; Siqueira, 2004).

Os três primeiros neurônios da via visual aferente estão na retina. Os cones e os bastonetes são células fotossensíveis e iniciam o processo da visão. A partir daí, a informação visual segue através de conexões com as células bipolares, as quais processam os sinais em conjunto com as células horizontais e amácrinas e os transmitem para as células ganglionares(Dantés; Siqueira, 2004).

Os axônios das células ganglionares formam o nervo óptico, que se estende até o corpo geniculado lateral. O conjunto de axônios dos neurônios do corpo geniculado lateral constitui as radiações ópticas, que fazem suas conexões sinápticas com os neurônios do córtex visual primário, ou com a área de associação visual (Kolb et al., 2001) (Figura 2).

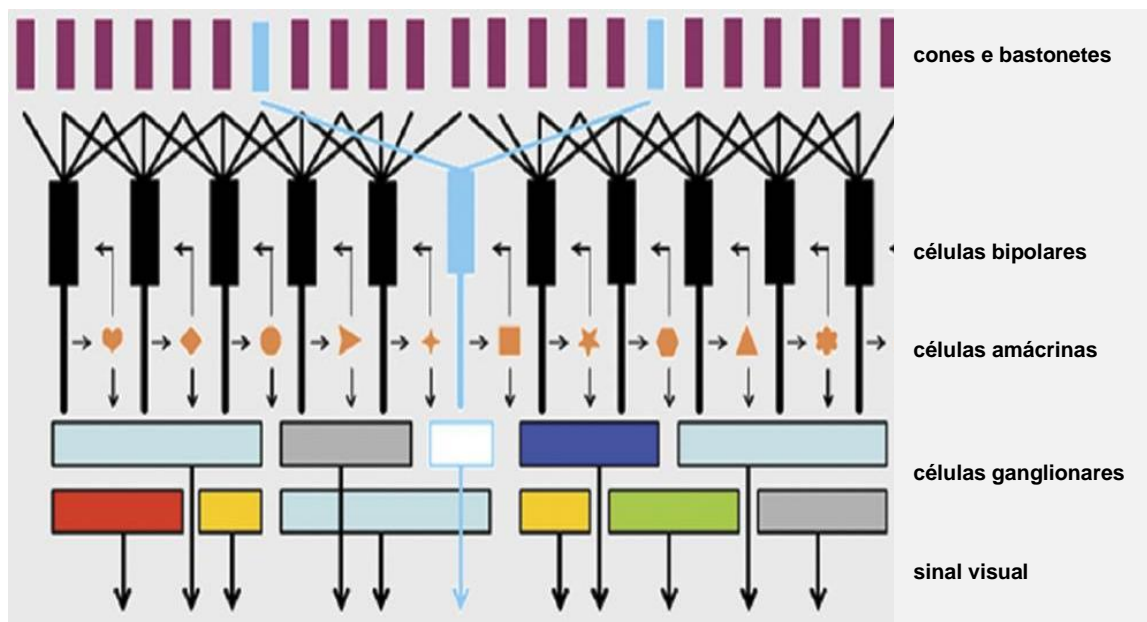


Figura 2: Desenho esquemático da via aferente visual formada pelos fotorreceptores, células bipolares e células ganglionares. (Adaptada de Masland, 2011).

A circulação retiniana é o complexo de artérias, veias e capilares, que surgem na cabeça do nervo óptico e irrigam a retina interna (camada nuclear interna e plexiforme interna, camada de células ganglionares e de fibras nervosas e membrana limitante interna), já que a retina externa (EPR, camada de fotorreceptores, membrana limitante externa, camada nuclear externa e plexiforme externa) é nutrida por difusão proveniente da circulação coroideana. A artéria central da retina, que é ramo da artéria oftálmica, divide-se em dois ramos temporais e dois nasais, que vão se subdividindo ao longo do seu trajeto em modo dicotômico, enquanto que as veias retinianas acompanham a distribuição das artérias, compartilhando com estas a mesma adventícia nos cruzamentos arteriovenosos. Os capilares retinianos têm como principal característica o fato de não apresentarem fenestrações e possuírem *zonulae occludens* ligando as suas células endoteliais, constituindo a barreira hematorretiniana interna. Outra característica importante é a presença de pericitos recobrando cerca de 60% da superfície externa dos capilares, sendo estas células de fundamental relevância na fisiopatologia da RD (Dantés; Siqueira, 2004).

1.1.3 Patogênese da retinopatia diabética

A DM tem ação nos componentes retinianos, neuronal e vascular. A perda de pericitos, com síntese e depósito de proteínas extracelulares, caracteriza a RD precoce (Alghadyan, 2011). Vários fatores podem influenciar a RD, como o tempo de duração da doença, idade, nível de controle da hiperglicemia e da HAS, puberdade, gravidez, hiperviscosidade, insuficiência renal e anemia (Klein et al., 1997). A hiperglicemia é o fator mais estudado e seu exato mecanismo de lesão vascular na retinopatia não é claro. Provavelmente, a formação de espécies reativas de oxigênio alimenta as alterações patológicas e bioquímicas subsequentes observadas em pacientes diabéticos com retinopatia (Figura 3).

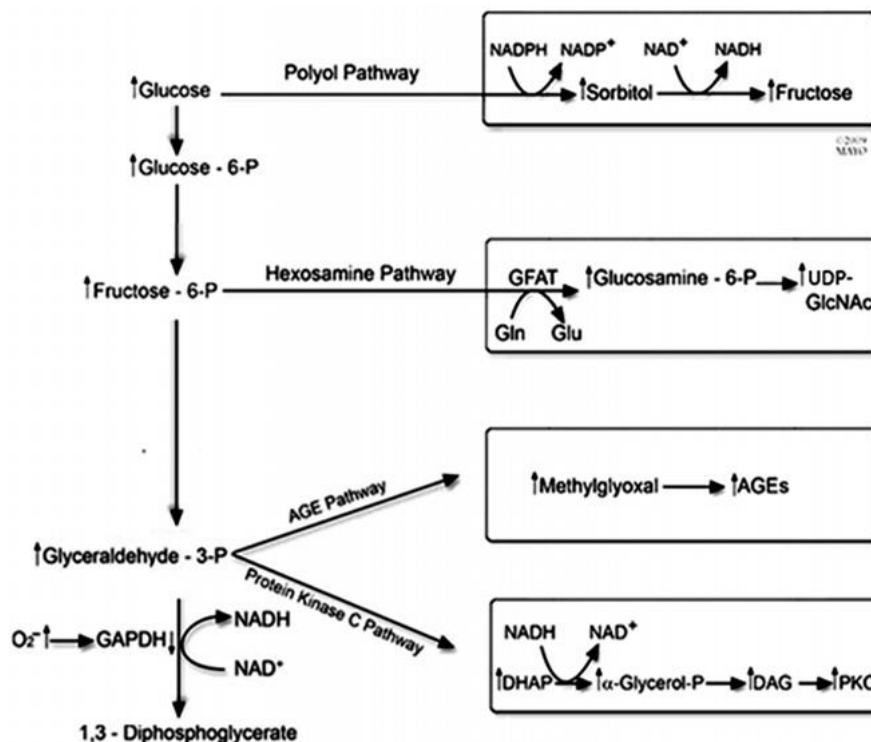


Figura 3: Desenho esquemático mostrando as quatro vias bioquímicas que levam à retinopatia diabética. Fosfato de dihidroxiacetona (DHAP); diacilglicerol (DAG); proteína C quinase (PKC); 3-fosfato dehidrogenase gliceraldeído (GAPDH); produtos de glicação avançada (AGEs); N-acetilglucosamina (UDP-GlcNAc). (Adaptado de Alghadyan, 2011).

Essas alterações bioquímicas incluem:

1. Aumento da atividade de várias isoformas de proteína C quinase (PKC), uma subclasse de transferases que catalisa a transferência de grupos de alta energia de um doador (geralmente ATP - adenosina trifosfato) para um aceptor (proteína). A maior ativação da PKC (Xia et al., 1996) causa mudanças celulares que levam a: a) aumento da permeabilidade da vasculatura retiniana e alteração do fluxo sanguíneo retiniano; b) espessamento da membrana basal das células endoteliais, causando isquemia e produção de fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), levando à neovascularização ocular;
2. Ligação não-enzimática da glicose a cadeias laterais de proteínas complexas como resultado da hiperglicemia, provocando glicação proteica, como na hemoglobina A1C (Brownlee et al., 1984). Estudos em animais demonstraram que o acúmulo de produtos avançados da glicação (AGE) está associado à formação de microaneurismas e perda de pericitos, enquanto animais tratados com inibidores da formação de AGE (aminoguanidina) apresentaram dano retiniano reduzido (Wautier; Guillausseau, 2001).
3. Acúmulo de polioliol (como também do sorbitol). A aldose-redutase é a primeira enzima da via do polioliol e tem baixa afinidade para glicose em concentrações normais. A hiperglicemia resulta no aumento da conversão da glicose para sorbitol. O aumento da concentração intracelular de sorbitol causa danos osmóticos à vasculatura retiniana (Gabbay, 1975). Em experimentos animais, o polioliol foi associado a alterações similares às encontradas na RD em humanos (Engerman; Kern, 1984).
4. Estresse oxidativo, causado pela formação de radicais livres, como resultado da hiperglicemia, associado às vias bioquímicas acima mencionadas, levam ao dano na vasculatura retiniana. O uso de antioxidantes, como a vitamina E, pode prevenir algumas das disfunções vasculares associadas à DM (Bursell et al., 1999).

5. Síntese de fatores de crescimento, que são peptídeos que afetam vários processos celulares, podem alterar a regulação metabólica, diferenciação tecidual, proliferação e crescimento celular, manutenção de viabilidade e mudança na morfologia celular (Aiello et al., 1994).

Os fatores de crescimento são sintetizados em várias células, possuem amplo espectro de células-alvo e são encontrados na retina, no vítreo, humor aquoso e na córnea. Esses fatores incluem: fator de crescimento epidermal (EGF), fator de crescimento fibroblástico (FGF-2), VEGF e fator de crescimento insulina-símile. O VEGF, também conhecido por vasculotropina, é um polipeptídeo mitógeno ligante à heparina, apresenta quatro isoformas e sua síntese é induzida pela isquemia da retina neurosensorial. É um marcador de estresse oxidativo e induz à hipermeabilidade dos capilares maculares, contribuindo para o edema macular (EM). Também induz à migração e proliferação endotelial consistente com a formação de microaneurismas e membrana neovascular (Aiello et al., 1994).

A RD tem sua origem em uma microangiopatia que afeta as arteríolas pré-capilares, capilares e vênulas retinianas. No entanto, vasos maiores podem também estar envolvidos (Kohner, 1993). A microangiopatia se manifesta na forma de oclusões (manchas algodinosas), ruptura da microvasculatura da retina (hemorragias) e extravasamento de constituintes do plasma por sua parede alterada (edema e exsudatos duros). As alterações histopatológicas da RD, como o espessamento da membrana basal e a perda de pericitos dos capilares retinianos não são detectáveis clinicamente (Bloodworth Jr; Molitor, 1965, Bloodworth Jr; Engerman, 1973).

1.1.4 Achados oftalmológicos e a classificação da retinopatia diabética

A retina é particularmente vulnerável ao dano microvascular na DM. Esse dano é causado tanto pelo extravasamento microvascular, devido à quebra da barreira hematorretiniana interna, como pela oclusão microvascular. A RD é classificada em RDNP e RDP. A RDNP caracteriza-se pela presença de

microaneurismas, exsudatos, hemorragias intrarretinianas e microinfartos (ETDRS 1991b).

Os microaneurismas são divertículos dos capilares e os primeiros sinais clinicamente detectáveis na RD, que surgem devido ao abaulamento das paredes enfraquecidas dos capilares, ou de botões endoteliais, na tentativa de revascularizar a retina isquêmica. Aparentam-se como pequenos pontos avermelhados, geralmente localizados na região temporal à mácula; não são fixos e podem até mesmo desaparecer. O aparecimento súbito de numerosos microaneurismas é um indicativo de piora da isquemia retiniana (ETDRS 1991b).

Exsudatos duros consistem no acúmulo extravascular de lipoproteínas e outras proteínas de vasos retinianos anormais. São depósitos amarelados de aparência cérea ou brilhante e podem ter um padrão circinado ao redor de um foco de extravasamento capilar ou microneurismas (ETDRS 1991b).

As hemorragias ocorrem devido à ruptura de capilares enfraquecidos, podendo se apresentar como pequenos pontos hemorrágicos ou grandes manchas hemorrágicas em borrão, quando se manifestam nas camadas mais profundas da retina. Têm a forma de chama de vela quando ocorrem nas camadas de fibras nervosas, as mais superficiais da retina interna (ETDRS 1991b).

Os microinfartos das camadas de fibras nervosas, também conhecidos por exsudatos moles ou manchas algodonosas, surgem nos estágios mais avançados da RDNP devido à oclusão microvascular, e são lesões esbranquiçadas de margens mal definidas (ETDRS 1991b).

A mácula é altamente vascularizada e o seu envolvimento causa sério impacto na função visual. O EM é decorrente do extravasamento capilar que ocorre com a quebra da barreira hematorretiniana induzida pela isquemia microvascular. O movimento de fluidos para dentro ou fora dos capilares do corpo, incluindo os retinianos, depende do equilíbrio dinâmico entre as pressões hidrostáticas, determinadas pela pressão sanguínea corporal e a pressão intraocular (PIO), e a pressões oncóticas, determinadas pelo conteúdo intracapilar e intersticial. A força resultante que empurra o fluido para fora dos capilares é dada pela diferença entre as pressões hidrostáticas e oncóticas, e qualquer

distúrbio desse equilíbrio resulta em edema intersticial, neste caso, EM. 1) espessamento retiniano de 500 µm do centro da mácula; 2) exsudatos duros dentro de 500 µm do centro da mácula, se associado de espessamento da retina adjacente; 3) zona ou zonas de espessamento retiniano com área de um diâmetro de disco (1,5 mm), com pelo menos alguma parte dentro de um diâmetro de disco do centro da mácula (DRS, 1976).

A maculopatia isquêmica surge devido à extensa oclusão microvascular e pode acarretar em grave perda da visão central. A isquemia macular é causada por interações complexas dos constituintes da parede vascular, sendo estes celulares ou não-celulares, podendo ser detectada na RD precoce e tornar-se gradualmente aparente nos estágios mais avançados da RD (Patz; Smith, 1991).

O exame de angiofluoresceinografia (AGF) demonstra o não-preenchimento dos capilares da mácula, como também o aumento e irregularidade da zona avascular da fóvea (ZAF) e aumento da área intercapilar perifoveal. A tomografia de coerência óptica (OCT) revela um afinamento neurosensorial macular.

A classificação da RDNP é, atualmente, baseada na classificação de *Arlie House* modificada (DRS, 1981; ETDRS, 1991b).

1. **RDNP leve:** pelo menos um microaneurisma, não chegando à definição de RDNP moderada;
2. **RDNP moderada:** hemorragias e/ou microaneurismas piores que a fotografia padrão 2A e/ou manchas algodinosas, veias em rosário ou anormalidades microvasculares intrarretinianas (IRMA), não chegando à definição de RDNP grave;
3. **RDNP grave:** presença de uma das seguintes características: microaneurismas com veias em rosário e/ou hemorragias/microaneurismas maiores ou iguais à fotografia padrão 2A em quatro quadrantes, ou veias em rosário notórias em dois ou mais quadrantes, ou IRMA moderada (fotografia padrão 8A) em um ou mais quadrantes;
4. **RDNP muito grave:** duas ou mais das características acima descritas na forma grave.

A RDP denota o estágio mais avançado da RD. É caracterizada pela formação de neovasos comumente localizados no nervo óptico (neovasos de disco - NVD) ou em qualquer outra parte da retina, chamados de neovasos extradiscais. A gênese dos neovasos é induzida por alterações isquêmicas retinianas e pelo desequilíbrio entre fatores angiogênicos e antiangiogênicos. Os NVD apresentam pior prognóstico por vários fatores, incluindo adesão vítrea ao disco óptico. Os estágios mais precoces da RDP se iniciam com neovasos e hemorragia pré-retiniana, progredindo para hemorragia vítrea e, nos estágios mais avançados, pode apresentar descolamento tracional retiniano e glaucoma neovascular. A classificação da RDP se dá em relação ao risco de perda visual grave, conforme determinado abaixo:

- 1. RDP com características de baixo risco de perda visual grave:** é definida pela presença de neovasos extradiscais (NVE), NVD menores que $1/3$ de diâmetro de disco; hemorragia vítrea ou pré-retiniana, com NVE $<1/2$ diâmetro de disco óptico, sem NVD;
- 2. RDP com características de alto risco de perda visual grave (*perda visual grave = acuidade visual menor que 5/200*):** NVD $>1/3$ de diâmetro de disco; NVD associados à hemorragia vítrea ou pré-retiniana; NVE $<1/2$ diâmetro de disco associado à hemorragia vítrea ou pré-retiniana;
- 3. RDP Avançada:** presença de descolamento de retina tracional, ou hemorragia vítrea que impede a classificação dos NVD e NVE.

O nervo óptico também pode ser acometido pela DM. O suprimento vascular da porção anterior do nervo óptico é primariamente derivado das artérias posteriores curtas. Devido ao efeito da DM nos vasos sanguíneos, esta se torna um fator de risco para neuropatia óptica isquêmica não-arterítica com alta probabilidade de acometimento bilateral. Outros fatores podem agravar esses efeitos, como HAS e hipertensão intraocular, que influenciam a perfusão do nervo óptico.

1.2 Tratamento

O médico oftalmologista não deve esquecer a abordagem sistêmica da DM nem o manejo ocular de suas repercussões.

1.2.1 Abordagem terapêutica sistêmica da DM

A abordagem sistêmica deve incluir o restrito controle glicêmico, pressórico arterial e lipídico sérico. No controle glicêmico, há uma relação direta e consistente entre o nível da hemoglobina glicada (HbA1c) e a incidência de RD. O controle glicêmico efetivo reduz tanto a incidência como a progressão da RD, sendo ideal manter a HbA1c em torno de 6% (DCCT, 1993, 1994). A HAS é outro fator de risco importante para o desenvolvimento e piora da RD. Níveis pressóricos elevados causam estresse endotelial com liberação de VEGF, alterando a autorregulação retiniana e levando ao aumento da pressão de perfusão e à lesão vascular (Suzuma et al., 2001; Schrier et al., 2002). Há uma correlação positiva entre dislipidemia e progressão da RD ou do EMD. A dislipidemia leva ao desenvolvimento de exsudatos duros (Chew et al., 1996, Lyons et al., 2004). Estudos clínicos demonstraram benefícios com o uso de agentes hipolipemiantes como a atorvastatina e a sinvastatina na redução dos exsudatos duros e na progressão da RD (Harrold et al., 1969, Cullen et al., 1974).

1.2.2 Abordagem terapêutica da retinopatia diabética

A abordagem terapêutica da RD envolve fotocoagulação a LASER, farmacoterapia, ou vitrectomia posterior, ou ainda a combinação entre elas.

1.2.2.1 Fotocoagulação a LASER

Panfotocoagulação a LASER padrão DRS/ETDRS

A panfotocoagulação (PRP) a LASER é realizada através de um feixe de LASER (do inglês Light Amplification by the Stimulated Emission of Radiation) de determinado comprimento de onda, devidamente focado em partes específicas na retina. A sua absorção em uma variedade de pigmentos intraoculares nas camadas retinianas mais externas causa aumento local de temperatura que, por sua vez, desnatura as proteínas teciduais, levando à necrose coagulativa localizada (Alghadyan, 2011). Acredita-se que a PRP retiniana induz à recuperação dos níveis de oxigênio na retina hipóxica, pela diminuição do seu consumo pela retina externa, com melhora da oxigenação difundida pela coroide. Nas áreas tratadas com LASER, pode ser observada redução da expressão do VEGF, mediador da neovascularização retiniana (Schlingemann; van Hinsbergh, 1997). O tratamento focal a LASER é indicado para lesões focais, como microaneurismas ou alterações microvasculares intrarretinianas (AMIR), localizados entre 500 a 3000 μm do centro da mácula e responsáveis pelo espessamento retiniano e pelos exsudatos duros. O tratamento em grade (grid LASER), poupando a fóvea, pode ser usado nas áreas de vazamento difuso na mácula (Dowler, 2003; Mohamed et al., 2007).

A PRP retiniana a LASER é o padrão-ouro para o tratamento da RDP de alto risco (DRS, 1976), RDNP grave e RDP precoce (ETDRS, 1987). A técnica padronizada pelo DRS e ETDRS para PRP inclui 1200 disparos ou mais de 500 μm de mira na retina, com lesões esparçadas umas das outras por $\frac{1}{2}$ diâmetro de lesão, com duração de disparo de 100 mseg e intensidade de LASER para obter lesões moderadamente brancas. O estudo do ETDRS (1991a) evidenciou redução de 50% do risco de perda visual moderada a grave em pacientes com RDNP grave e RDP. O principal objetivo da PRP é prevenir ou regredir a atividade de neovasos retinianos, sem o surgimento de hemorragia vítrea, proliferação fibrovascular ou descolamento de retina tracional. Contudo, cerca de 40% dos pacientes com RDP não respondem ao PRP com regressão de neovasos retinianos por mais de três meses de seguimento (Antonetti et al.,

2012). Muitos desses pacientes necessitam de tratamento adicional com LASER e 4,5% deles evoluem para vitrectomia posterior via *pars plana*, a despeito desse tratamento (Flynn et al., 1992). Como principais efeitos deletérios, a terapia por PRP apresenta: perda de campo visual periférico, redução da adaptação visual ao escuro, EM, com piora da acuidade visual (AV), e desconforto durante as sessões de LASER (Antonetti et al., 2012).

Panfotocoagulação a LASER padrão PASCAL

Novos sistemas de terapia a LASER como o PASCAL (Pathern Scanning LASER - Topcon, Santa Clara, CA) visam à redução desses efeitos deletérios por meio da estratégia de LASER de curta duração (20 a 30 msec) e aplicação de miras múltiplas padronizadas por disparo, diminuindo o número de sessões e o desconforto ao paciente (Blumenkranz et al., 2006). Além disso, o menor tempo de exposição ao LASER está diretamente relacionado à menor expansão da lesão térmica provocada por ele, reduzindo o dano retiniano e, portanto, poupando mais fotorreceptores (Palanker et al., 2011, Paulus et al., 2013).

Em estudos clínicos com LASER PASCAL, Muraly et al. (2011) evidenciaram regressão de neovasos retinianos em 90% dos pacientes em 30 dias no grupo PASCAL e em 64% no grupo LASER convencional e, em seis meses de seguimento, em 98% dos pacientes de ambos os grupos. Em outro estudo comparativo, Chapelow et al. (2012) analisaram o efeito terapêutico entre o LASER PASCAL e o convencional de argônio verde com mira única, igualando o número e o tamanho das marcas de LASER. O LASER PASCAL demonstrou menor eficácia, tanto na regressão como na prevenção da recorrência de neovascularização em pacientes com RDP de alto risco em seis meses de seguimento. O grupo Manchester PASCAL relatou menor espessura macular e menos perda de campo visual em pacientes submetidos a uma única sessão de LASER PASCAL com pulso reduzido, comparados àqueles submetidos a LASER de duração de pulso convencional, ambos em três meses de seguimento. Em longo prazo, após 18 meses de acompanhamento, foram necessárias novas sessões de LASER PASCAL (top-up LASER) para obter completa regressão de

neovasos retinianos, porém sem perda perimétrica ou redução da AV (Muqit et al., 2011).

1.2.2.2 Terapia intravítrea com anti-VEGF

Há evidências do papel do VEGF na isquemia, induzindo ao aumento da permeabilidade e angiogênese. Níveis aumentados de VEGF foram encontrados na retina e no vítreo de humanos (Adamis et al., 1994, Aiello et al., 1994) e de animais laboratoriais (Miller et al., 1994, Pierce et al., 1995), com retinopatias isquêmicas, sugerindo que o VEGF exerce importante papel na neovascularização retiniana. São exemplos de doenças oculares com angiogênese excessiva: formas de retinopatia, como RD, degeneração macular relacionada à idade (DMRI), retinopatia da prematuridade, oclusão venosa retiniana, glaucoma neovascular e neovascularização corneana (Aiello et al., 1994).

Os agentes inibidores dos VEGF são grupos de drogas que se ligam a receptores de VEGF sem causar sua ativação, porém bloqueando a formação de neovasos e o aumento da permeabilidade capilar (Aiello et al., 1994). O VEGF é uma glicoproteína de 45-kDa com grande poder angiogênico e indutor da permeabilidade vascular, sendo 50.000 vezes mais potente que a histamina (Lutty et al., 1996). Apresenta vários subtipos: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D e VEGF-E. Nos seres humanos, quatro isoformas de VEGF-A foram identificadas (VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉ e VEGF₂₀₆), com variação no número de aminoácidos que compõem a molécula. Na DM, o aumento do VEGF-A atua como fator de permeabilidade vascular na RD, acompanhando-se do aumento de receptores VEGF, dentre os quais, a localização do VEGFR-1 nos pericitos o torna possível responsável pelos efeitos iniciais do aumento de VEGF-A. O VEGF atua estimulando o estreitamento do lúmen capilar por hipertrofia das células endoteliais, contribuindo, dessa forma, para o fechamento capilar (Hofman et al., 2001). Na RDP, o VEGF atua em sinergia com outros fatores de crescimento, mas é o fator necessário e suficiente para induzir a neovascularização retiniana e da íris em modelos experimentais (Witmer et al., 2003).

Pegaptanibe

O pegaptanibe (Macugen®; Eyetech Pharmaceuticals, Inc., Nova Iorque, NY, EUA) (Adamis et al., 2006) é um aptâmero de ácido ribonucleico com 28 bases nitrogenadas ligadas covalentemente a duas moléculas de polietileno glicosilado de 20 kDa, um anti-VEGF que atua especificamente nos receptores da isoforma 165 de VEGF (Gragoudas et al., 2004), aprovado para tratamento da membrana neovascular na DMRI.

O *Macugen Diabetic Retinopathy Study Group* testou a segurança e eficácia do pegaptanibe no EMD em um estudo fase II randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, envolvendo 172 indivíduos. Respectivamente, para o grupo tratado com a dose de 0,3 mg e o grupo placebo, a proporção de pacientes que ganharam dez ou mais letras na AV foi de 34% contra 10%; a redução média na espessura central da retina foi de 68 µm contra o aumento de 4 µm e a proporção de pacientes necessitando de fotocoagulação subsequente, de 25% contra 48% (Cunningham et al., 2005). Além disso, a análise retrospectiva de subgrupos revelou que o tratamento com pegaptanibe levou à regressão da neovascularização de retina em oito dos 13 pacientes com RDP (Adamis et al., 2006). Outro estudo aberto, randomizado, comparando pegaptanibe intravítreo (IV) com PRP retiniana em RDP demonstrou que a droga foi capaz de induzir rápida regressão dos neovasos da retina em curto prazo (Gonzalez et al., 2009). O pegaptanibe também foi utilizado no EM secundário à oclusão de ramo venoso e veia central da retina. Os achados foram favoráveis ao ganho de letras na AV e redução da espessura macular à OCT (Wroblewski et al., 2009).

Bevacizumabe

O bevacizumabe (Avastin®, Genentech, South San Francisco, CA, USA) é um anticorpo recombinante monoclonal humanizado, constituído por 214 aminoácidos e peso molecular de aproximadamente 149.000 daltons, que atua nos receptores de todas as isoformas de VEGF-A, bloqueando a interação VEGF-receptor (Dorrell et al., 2007). Após os resultados de uma série de estudos clínicos fase II e III, o medicamento foi aprovado em 2004, pela *Food and Drug Administration* (FDA), para o tratamento de câncer metastático de cólon,

passando a constituir a primeira droga antiangiogênica aprovada para uso em humanos (Kabbinar et al., 2003). O bevacizumabe também obteve aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como antineoplásico e, conforme descrito na bula, em combinação com quimioterapia a base de fluoropirimidina, é indicado para tratamento de primeira-linha de pacientes com carcinoma metastático do cólon ou reto.

A partir de 2005, surgiram os primeiros relatos da utilização do bevacizumabe no tratamento de patologias coroidianas e retinianas, por meio de injeção IV (Rosenfeld et al., 2005a,b). Em um caso de neovascularização de coroide em paciente com DMRI e um de EM com oclusão da veia central da retina, observou-se melhora clinicamente significativa (>3 linhas do ETDRS) na AV e completa restauração da arquitetura retiniana normal no período de quatro semanas, após única injeção IV de 1,0 mg desse medicamento, sem constatação de eventos adversos no período. Desde então, diversas doenças da retina já foram tratadas alternativamente com bevacizumabe IV, incluindo casos de neovascularização de coroide, RDP e EMD (Avery et al., 2006; Costa et al., 2006; Jorge et al., 2006).

Ranibizumabe

O ranibizumabe (Lucentis®, Novartis Pharma S.A.S., França) é o fragmento humanizado do sítio de ligação ao antígeno do anticorpo monoclonal contra o VEGF, desenvolvido pela empresa farmacêutica Genentech, exclusivamente para uso oftálmológico, e tem por principal finalidade se ligar e inibir todas as isoformas do VEGF. Lowe et al. (2007) demonstraram que essa droga é um potente inibidor da angiogênese e permeabilidade vascular, e foi obtida a partir da fragmentação do bevacizumabe, com redução do seu peso molecular para 58 KDa. Em teoria, o bevacizumabe não atravessaria a membrana limitante interna da retina neurosensorial devido ao seu alto peso molecular. Sendo assim, o ranibizumabe teria maior penetração e ação, alcançando níveis significativos de concentração no espaço sub-retiniano e coroidiano (Mordenti et al., 1999).

Diferentemente do bevacizumabe, o ranibizumabe foi aprovado pelo FDA para uso oftalmológico no tratamento da DMRI exsudativa. No início de 2005, a Genentech anunciou os resultados do ensaio clínico randomizado fase III MARINA (*minimally classic CNV ou occult CNV lesions em DMRI neovascular*), e aproximadamente 95% dos pacientes tratados com a droga mantiveram ou melhoraram a visão após um ano de seguimento; sendo esse resultado mantido após dois anos de seguimento (Rosenfeld et al., 2006b). Em novembro de 2005, a Genentech anunciou os resultados do ensaio clínico randomizado fase III ANCHOR (*lesões predominantemente clássicas em DMRI neovascular*). Após um ano de seguimento, aproximadamente 94% dos pacientes tratados com 0,3 mg e 96% daqueles medicados com 0,5 mg de ranibizumabe mantiveram ou apresentaram alguma melhora da AV (definida como perda de até 15 letras em AV), comparados com aproximadamente 64% daqueles submetidos à terapia fotodinâmica com verteporfina (Visudyne[®]) (Brown et al., 2006). Após esses estudos clínicos pioneiros (MARINA e ANCHOR), outra pesquisas com injeções menos frequentes de ranibizumabe foram realizadas (PIER, PrONTO, SAILOR) (Rosenfeld et al., 2006a), respaldando o uso desse agente antiangiogênico para casos de DMRI neovascular.

O estudo Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCRnet et al., 2010), no Protocolo I, reuniu 854 olhos (691 pacientes), comparando os efeitos na AV e espessura macular central (ESMC) em pacientes com EMD, tratados com: 1) injeção simuladora + LASER focal/*grid*; 2) ranibizumabe IV (IVR), seguido de LASER focal/*grid*; 3) IVR + LASER focal/*grid* a partir de 24 semanas; 4) triancinolona IV, seguida de LASER focal/*grid*. Esse estudo mostrou que nos dois grupos tratados com ranibizumabe houve melhora significativa da visão, se comparados aos outros grupos. A redução da EMD foi similar nos grupos de ranibizumabe e triancinolona; e superior, comparando-se os casos tratados somente com o LASER. Em conclusão, a terapia combinada de ranibizumabe e LASER mostrou ser mais efetiva no tratamento do EMD em um ano de seguimento, quando comparada com o LASER sozinho. Entre um e dois anos de seguimento, os resultados das AV se mantiveram estáveis. Em olhos pseudofácicos, a triancinolona seguida de LASER mostrou melhora da AV

comparável aos grupos de ranibizumabe, porém aumentou o risco de elevação da PIO.

O estudo READ-2 (ranibizumab for edema of the macula in diabetes-2), n=126 olhos, comparou IVR, LASER macular (grid ou focal) ou ambos e evidenciou o efeito benéfico do uso do ranibizumabe para EMD com relação à melhora da AV (ganho de 7,4 letras no grupo com ranibuzumabe comparado a 0,5 letras no grupo LASER macular em três meses) e na redução da espessura retiniana macular (Nguyen et al., 2009). Ademais, a associação do LASER macular a ranibuzumabe pode reduzir o número de injeções em dois anos de seguimento (Nguyen et al., 2010).

Os estudos RESTORE (n=345) e REVEAL (n=396) compararam a terapia a LASER macular com o ranibizumabe para tratamento do EMD e evidenciaram que, em 12 meses de seguimento, a monoterapia com anti-VEGF foi superior à com LASER, no RESTORE: +6,1 vs. +0,8 letras do grupo do LASER; $p < 0,001$, e no REVEAL: +5,9 letras no ranibuzumabe monoterapia vs. +1,4 letras no grupo com LASER no mês 12; $p < 0,001$. O resultado da combinação dessas terapias também não foi inferior ao anti-VEGF como monoterapia (Mitchell et al., 2011; Ishibashi et al., 2015).

Em relação à RDP, Jorge et al. (2011) demonstraram que o uso de ranibizumabe em paciente de RDP de alto risco, já panfotocoagulados e portadores de neovasos persistentes, trouxe diminuição significativa na área de vazamento à AGF e melhora na AV.

Aflibercepte

O aflibercepte (AFL) (EYLIA[®], Bayer Pharma AG, Berlim-Alemanha) é uma proteína de fusão recombinante que consiste de porções de domínios extracelulares dos receptores 1 e 2 do VEGF humano, ligados à porção Fc da imunoglobulina (IgG1) humana. Age como um receptor-isca solúvel que se liga ao VEGF-A e ao fator de crescimento placentário (PIGF) com afinidade maior que seus receptores naturais e, portanto, pode inibir a ligação e ativação desses receptores cognatos de VEGF. A segurança e eficácia do AFL foram analisadas em dois estudos randomizados, multicêntricos, duplo-cegos controlados, com

pacientes com DMRI úmida. Dois mil quatrocentos e doze pacientes foram tratados e avaliados quanto à sua eficácia (1817 com AFL em dois estudos (VIEW1 e VIEW2). Em ambos, o desfecho primário foi a proporção de pacientes que mantiveram a visão, definido como perda menor que 15 letras da AV na semana 52, comparado ao período basal. Todos os grupos de tratamento com AFL demonstraram ser não-inferiores e clinicamente equivalentes ao grupo de ranibizumabe (Schmidt-Erfurth et al., 2014).

Os estudos VIVID e VISTA foram responsáveis pela aprovação do AFL como agente terapêutico do EMD pela FDA (n=872). Neles, olhos com EMD foram randomizados para receber 2 mg a cada quatro semanas ou 2 mg a cada oito semanas de AFL IV, após cinco doses iniciais mensais, ou LASER macular (grade/focal). Em 12 meses, a mudança média da MAVC (+12,5 vs. +0,2 letras; $p < 0,0001$) e da CMT (-185,9 vs. -73,3 μm ; $p < 0,0001$) foi significativamente melhor com AFL, quando comparada ao LASER. Além disso, uma parcela significativamente maior de olhos tratados com AFL demonstrou ≥ 2 graus de melhora na escala de severidade da RD ETDRS comparada com o grupo do LASER (33,8% vs. 14,3%; $p < 0,01$) (Korobelnik et al., 2014).

No Protocolo T do DRCR.net et al. (2015a), 660 pacientes com EMD envolvendo o centro da mácula foram inscritos em 89 centros. Esses foram randomizados para receber 2 mg de AFL (n=224), 1,25 mg bevacizumabe (n=218), ou 0,3 mg ranibuzumabe (n=218) a cada quatro semanas, de acordo com critérios específicos do protocolo. No mês 12, houve melhora significativa na MAVC em todos os grupos (mudança média de + 13,3 no AFL, +9,7 no bevacizumabe e +11,2 no ranibuzumabe). Em análise mais detalhada, quando a baixa AV inicial foi considerada leve (20/40-20/32), não houve diferença estatística entre os grupos ($p > 0,50$). Contudo, quando a MAVC inicial foi < 69 letras (aproximadamente $\leq 20/50$), a melhora foi de aproximadamente quatro linhas (18,9 letras) com AFL, três linhas (14,2 letras) com ranibuzumabe e 2,5 linhas (11,8 letras) com bevacizumabe ($p = 0,0003$ para AFL vs. ranibuzumabe e $p = 0,0001$ para AFL vs. bevacizumabe). No tocante à RD, não existem dados na literatura sobre o uso de AFL para a forma proliferativa dessa doença.

1.2.2.3 Terapia combinada para RDP

Na RDP, vários estudos evidenciaram o benefício do uso do bevacizumabe com rápida regressão dos neovasos retinianos e da íris após única injeção IV de 1,25 mg (Avery et al., 2006, Minella et al., 2008). O uso adjuvante do bevacizumabe IV na dose de 1,5 mg na PRP retiniana em pacientes com RDP de alto risco mostrou efeito positivo na redução do vazamento de corante à AGF em curto prazo, apesar de a AV não ter sofrido mudança significativa em relação ao grupo com tratamento convencional (fotocoagulação a LASER) (Tonello et al., 2008). Não foi observado vazamento à AGF em 100% dos olhos com neovascularização retiniana persistente (NRP), secundária à RDP, seis semanas após a administração de 1,5 mg de bevacizumabe IV; embora uma semana após o uso do antiangiogênico já houvesse redução significativa da área de vazamento (Jorge et al., 2006).

No estudo Irahi, o grupo PRPplus (PRP + ranibuzumabe) mostrou maior redução da área total (mm^2) de vazamento de fluoresceína em neovasos ativos na semana 48, comparado com o grupo que recebeu somente PRP; além disso após o tratamento, houve aumento estatisticamente significativo na espessura macular, de aproximadamente 20%, no grupo PRP ($p < 0,05$), enquanto que em todas as visitas foi constatada tendência à diminuição na espessura macular, de aproximadamente 5%, no grupo PRPplus ($p < 0,05$) (Filho et al., 2011).

No estudo DRRCnet et al. (2011) (Protocol J) ($n=345$), foram analisados o efeitos de duas injeções IV de ranibuzumabe (semana 0 e semana 4) em olhos com EMD submetidos a LASER macular e PRP a LASER para RDP em 14 semanas de seguimento. Constatou-se melhora significativa na MAVC em olhos panfotocoagulados tratados com ranibuzumabe ($+1 \pm 11$; $p < 0,001$), comparados aos panfotocoagulados que receberam injeção simulada (-4 ± 14).

O mais recente estudo do DRRC-Net, o Protocol S, 305 pacientes (394 olhos) com RDP, alocados em 55 centros especializados, foram randomizados para receber tratamento com PRP ($n=203$ olhos), realizado em até três sessões, ou 0,5 mg de IVR ($n=191$ olhos) na visita basal e a cada quatro semanas segundo o protocolo de retratamento. Em caso de EMD, ambos os grupos de tratamento poderiam receber ranibuzumabe. O ganho médio de letras na AV em dois anos de

seguimento foi de +2,8 letras no grupo ranibuzumabe *versus* +0,2 no grupo PRP ($p<0,001$) para não-inferioridade. A média da perda de sensibilidade no campo visual periférico foi pior ($p<0,001$), vitrectomia posterior foi mais frequente ($p<0,001$), assim como o desenvolvimento de EMD ($p<0,001$) no grupo PRP (DRCRnet et al., 2015b).

1.3 Justificativa

Em vista de novas técnicas de PRP a LASER retiniana e na atual tendência à terapia combinada de PRP com injeção IV de anti-VEGF, corroborada por Messias et al. (2012), em que a combinação PRP+IVR reduz a perda funcional da retina periférica quando comparada à PRP isolada, e tendo como foco principal a maior preservação do tecido retiniano associada ao controle da RDP, no presente estudo, compararam-se três vias de tratamento para pacientes com RDP (PRP convencional + IVR *versus* PRP PASCAL + IVR *versus* somente IVR).

O ineditismo está na associação terapêutica do LASER PASCAL ao IVR e no seguimento de 48 semanas de pacientes com RDP tratados somente com IVR.

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

Avaliar comparativamente os efeitos terapêuticos e as alterações estruturais da retina do IVR associado ou não à PRP a LASER (padrão ETDRS ou PASCAL), em pacientes portadores de RDP.

2.2. Objetivos específicos

Quantificar e comparar os efeitos das modalidades terapêuticas nas seguintes medidas:

- Área total de vazamento dos neovasos à AGF;
- Melhor AV;
- Espessura macular medida por OCT.

Assim, como objetivo primário, analisou-se a regressão da área total somada de vazamento de fluoresceína a partir de neovasos ativos, e como objetivos secundários, avaliou-se a mudança de espessura macular e da MAVC.

3. Casuística e Métodos

3.1 Desenho do estudo

Foi realizado estudo prospectivo, randomizado, simples mascarado e aberto, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), Processo nº11685/2012 (Anexo A), NCT-02005432 no clinicaltrials.gov, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B).

3.2 Elegibilidade dos pacientes e avaliação inicial

Entre março de 2012 e novembro de 2013, foram avaliados pacientes que apresentavam RDP, virgens de tratamento, seguidos no Setor de Retina e Vítreo da Divisão de Oftalmologia do HCFMRP-USP.

Um examinador certificado realizou as medições da MAVC pela tabela-padrão ETDRS antes de qualquer procedimento do estudo. Um único especialista em retina procedeu às avaliações oftalmológicas e obteve as fotografias de fundo de olho. As angiografias fluoresceínicas e as OCT foram realizadas por técnico certificado, o tratamento com PRP a LASER e as injeções IV de anti-VEGF foram aplicados por um único pesquisador. A análise da mudança da área de vazamento de fluoresceína de neovasos ativos foi realizada por mascaramento.

3.2.1 Critérios de inclusão

1. Paciente diabético acima de 18 anos de idade;
2. Presença de RDP (neovascularização da retina, definida como neovasos ativos; vasos de retina finos, com dilatações saculares, ou extremidades cobertas com sangue, ou associados com hemorragia vítrea recorrente) com MAVC $>20/800$, sem tratamento prévio com LASER;
3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido devidamente assinado.

3.2.2 Critérios de exclusão

1. RDP avançada, ou seja, hemorragia vítrea que impedisse documentação do fundo de olho, ou a realização de PRP adequada da retina e presença de descolamento de retina tracional;
2. Neovascularização de retina com formato em anel, estendendo-se ao longo de ambas as arcadas temporais e disco óptico;
3. Qualquer anormalidade da interface vitreoretiniana na região macular que o pesquisador julgasse necessária vitrectomia via *pars plana*;
4. Injeção IV de corticoesteroides ou outras drogas antiangiogênicas a seis meses da avaliação inicial;
5. Incapacidade de fixação e conclusão do exame de perimetria estática automatizada;
6. Cirurgia de catarata nos últimos três meses;
7. Vitrectomia posterior ou retinopexia com introflexão escleral, em qualquer época;
8. Infecção ocular aguda;
9. Alergia à fluoresceína;
10. Condições médicas ou psicológicas que impedissem o paciente de concluir o estudo ou assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
11. Doença significativa e não controlada que, na opinião do investigador, pudesse excluir o paciente do estudo;
12. Impedimento ou capacidade legal limitada;
13. Participação em outro estudo clínico nos últimos 30 dias.

3.3 Plano de trabalho

Os pacientes (olhos), que se encaixaram nos critérios de inclusão e exclusão, foram randomizados, de acordo com uma sequência gerada por computador, e alocados em três grupos:

- **Grupo PRP (ETDRS) + IVR:** pacientes submetidos à PRP padrão ETDRS associada a IVR.
- **Grupo PRP (PASCAL) + IVR:** pacientes submetidos à PRP padrão PASCAL associada a IVR;
- **Grupo somente IVR:** pacientes submetidos somente a IVR.

Na visita inicial, cada paciente recebeu avaliação oftalmológica detalhada que incluiu: medida da MAVC, de acordo com os protocolos padronizados de refração (cartões ETDRS modificados 1, 2 e R), assim como tonometria de aplanção, exame biomicroscópico em lâmpada de fenda sob midríase (incluindo classificação do *status* de opacidade do cristalino usando Lens Opacities Classification System - LOCS III) (Chylack et al., 1993) e exame fundoscópico indireto. Para a obtenção das fotografias digitais de fundo de olho foi utilizado o sistema de câmera fundoscópica TRC-50DX (IMAGEnet; Topcon, Tokyo, Japan) e para angiografia fluoresceínica e OCT, o HRA-OCT (Heidelberg, Germany). Os pacientes foram examinados nas semanas 4, 8, 12, 24, 36 e 48 pós-visita basal para avaliar as mudanças da área (mm^2) de vazamento de fluoresceína de neovasos ativos (AVF) (do inglês *area of fluorescein leakage from active new vessels*) dos neovasos ativos por meio da AGF, mensurada a partir de 2,5 a 3,0 minutos após a injeção intravenosa de fluoresceína, como objetivo primário. Nas semanas 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 e 48, analisaram-se as mudanças na MAVC (LogMAR) e na espessura do subcampo macular central (CSFT) à OCT (micras). Eventos adversos locais e sistêmicos foram monitorados durante todo o estudo, incluindo alterações na PIO e no *status* do cristalino (Figura 4).

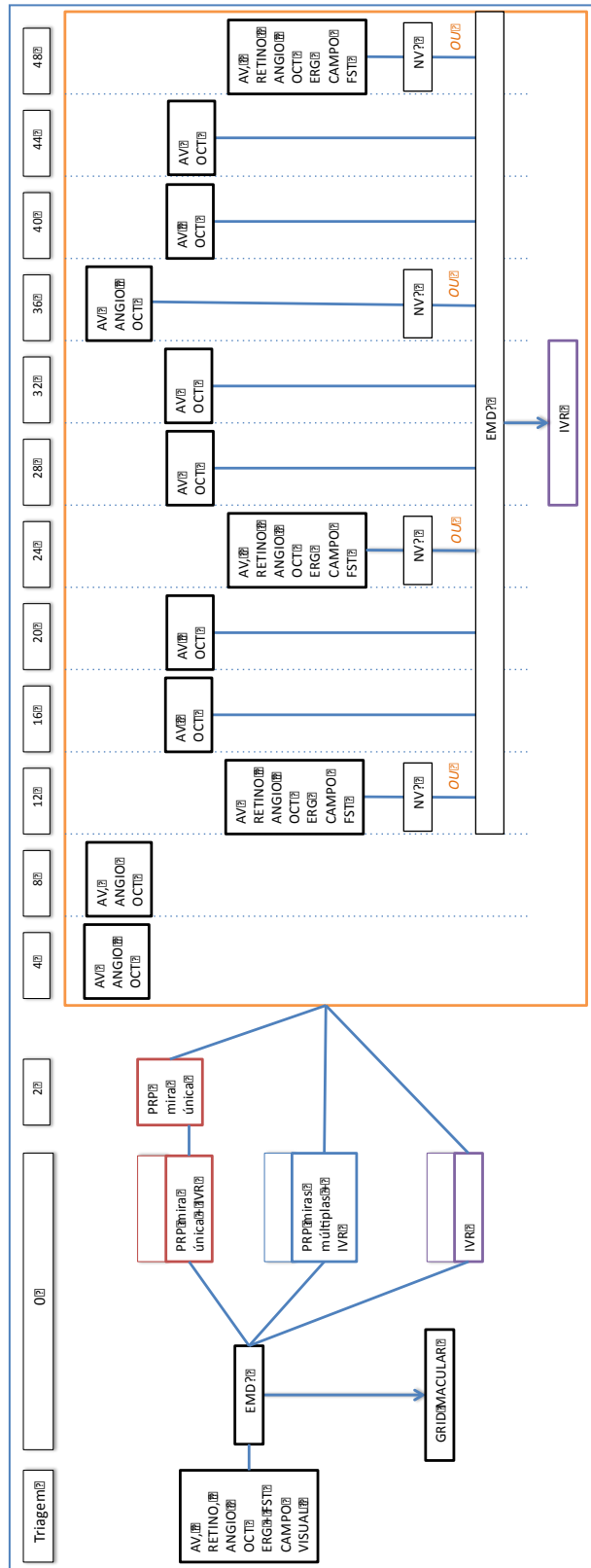


Figura 4: Fluxograma de exames realizados por grupo de tratamento em 48 semanas de seguimento.

3.4 Procedimentos

Grupo PRP (ETDRS)+IVR

Neste grupo, os pacientes foram submetidos à PRP a LASER (Full-Scatter) com mira única, utilizando-se o aparelho de LASER diodo verde Purepoint (Alcon, Fortworth, Texas), associado a IVR com 0,05 ml (0,5 mg) (Lucentis®) 180 minutos após a primeira sessão a LASER (semana 0). O tratamento a LASER foi realizado em duas sessões (semana 0 e semana 2) de 800-900 marcas por sessão, totalizando entre 1600-1800 marcas, com duração do disparo de 100 ms e potência modulada para gerar marcas moderadamente brancas na retina (Figura 5).

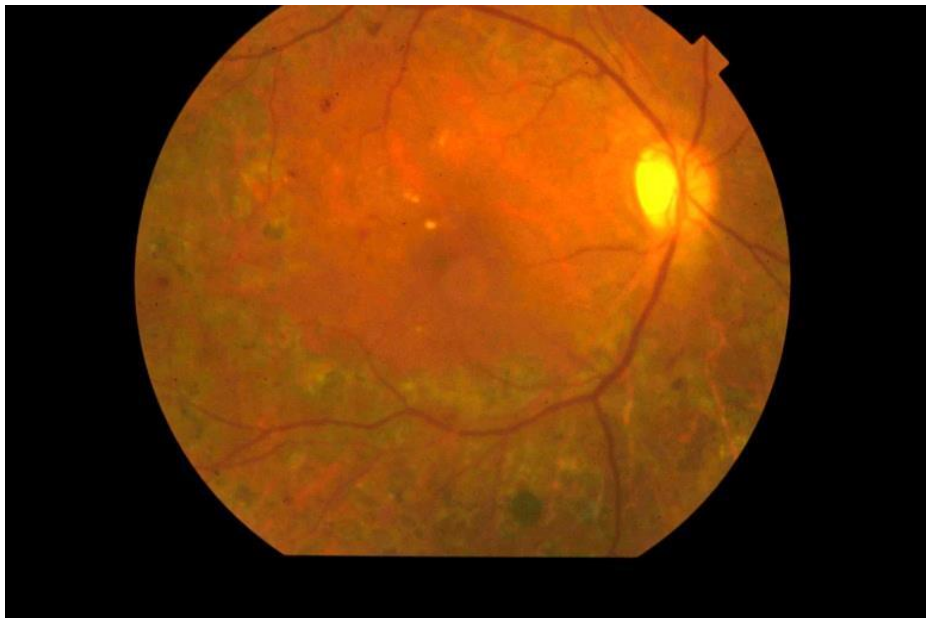


Figura 5: Retinografia colorida de um paciente submetido a LASER convencional (ETDRS), mostrando o aspecto clínico das lesões quanto à distribuição heterogênea e coalescência devido à expansão do tamanho das cicatrizes retinianas causadas pelo LASER.

Grupo PASCAL - PRP+IVR

Neste grupo, os pacientes foram submetidos à PRP a LASER (Full-Scatter) com mira múltipla, utilizando-se o aparelho de LASER de varredura padronizada - PASCAL (OptiMedica, Santa Clara, California), associada a IVR, com 0,05 ml (0,5 mg) (Lucentis®) 180 minutos após a sessão a LASER (semana 0). O tratamento a LASER foi realizado em única sessão (semana 0) de 1300 a 1800 marcas, com duração do disparo de 20 ms e potência modulada para gerar marcas moderadamente brancas na retina (Palanker et al., 2011) (Figura 6).

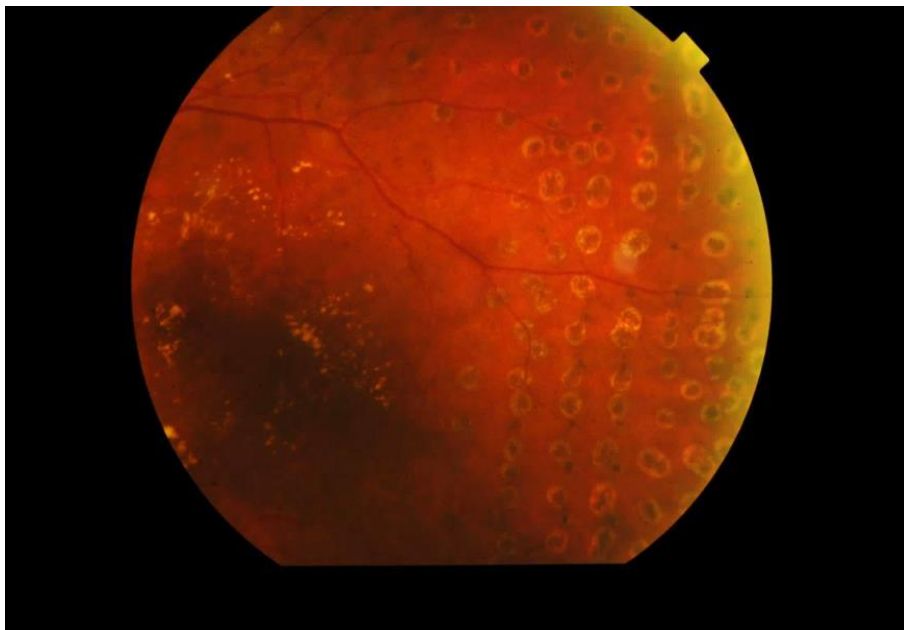


Figura 6: Retinografia colorida de um paciente submetido a LASER PASCAL, mostrando o aspecto clínico das lesões quanto à distribuição homogênea e reduzida expansão do tamanho das cicatrizes retinianas causadas pelo LASER.

Em ambos os grupos acima, para a realização da PRP a LASER, foi utilizada a lente ocular Mainster PRP 165, cujo campo de visão dinâmico é 180°, com mira de 200 micras (392 na retina). Os IVR foram aplicados após 180 minutos da primeira sessão a LASER (semana 0) pelo pesquisador.

Grupo IVR

Neste grupo, os pacientes foram submetidos somente a IVR, aplicando-se 0,05 ml (0,5 mg) da droga (Lucentis®) na semana 0. Todas as injeções foram aplicadas em uma sala de procedimentos cirúrgicos de pequeno porte, em condições estéreis e sob anestesia tópica. Antes da injeção, a antissepsia das pálpebras era realizada com solução tópica de iodopovidona a 10%. Posicionava-se o blefarostato e eram instiladas gotas do colírio de iodopovidona a 5% na conjuntiva no local destinado para essa injeção IV. O intervalo entre a aplicação da solução de iodopovidona a 5% na conjuntiva e a administração da injeção IV foi de dois minutos (Aiello et al., 2004, Das et al., 2012). Foi tomado cuidado para que a agulha não tocasse o cílio e nem a pálpebra de nenhum paciente. O ranibizumabe (0,5 mg/0,05 mL, Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça) foi injetado na cavidade vítrea usando-se uma agulha de 29 gauge e 1/2 polegada via *pars plana* na região superotemporal, 3,5 mm posteriormente ao limbo (Ribeiro et al., 2009). Após a aplicação IV, foi realizado o exame de oftalmoscopia binocular indireta para se verificar a perfusão da artéria central da retina, e os pacientes foram instruídos a instilar uma gota de moxifloxacina colírio a 0,5%, de 4/4 horas, durante cinco dias.

Em todos os grupos, na semana 0, na presença de EMCS, ou seja: 1) espessamento retiniano de 500 μm do centro da mácula; 2) exsudatos duros dentro de 500 μm do centro da mácula, se associado de espessamento da retina adjacente; 3) zona ou zonas de espessamento retiniano com área de um diâmetro de disco (1,5 mm), com pelo menos alguma parte dentro de um diâmetro de disco do centro da mácula, foi aplicado LASER focal ou em grade (grid) de 20 ms de duração (“short pulse”) com lente Volk PDT LASER, com mira de 112,5 μm (75 x 1,5 de magnificação pela lente) e potência suficiente para causar marca fracamente visível com aparelho de LASER diodo verde Purepoint (Alcon, Fortworth, Texas) (Lavinsky et al., 2013) (Figura 7).

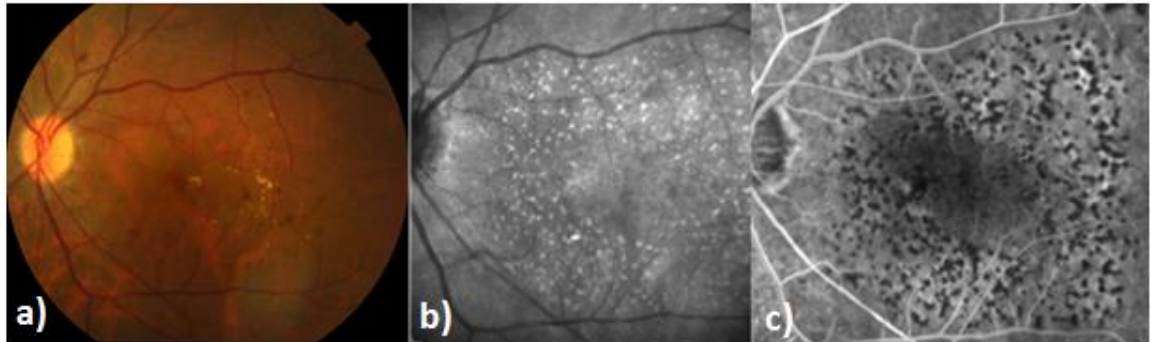


Figura 7: (a) Retinografia colorida evidenciando edema macular clinicamente significativo; (b) retinografia na reflectância de infravermelho; (c) angiofluoresceinografia do mesmo olho, respectivamente, mostrando o aspecto clínico das lesões de GRID macular, estratégia “short pulse”.

3.5 Critério de retratamento

A partir da semana 12, em caso de neovasos ativos ao exame de AGF e/ou CSFT maior que 300 micras ao OCT, os pacientes foram retratados com IVR 0,05 ml (0,5 mg) (Lucentis®).

3.6 Métodos de avaliação

AV: (Tabela logMAR ETDRS) com a melhor correção, segundo a padronização recomendada pelo ETDRS (1985).

Biomicroscopia com Lâmpada de Fenda (BIO): análise de todo segmento anterior, incluindo possível opacificação do cristalino, utilizando o Sistema de Classificação de Opacificação do Cristalino III (Chylack et al., 1993).

PIO: medida por meio de tonômetro de aplanção de Goldmann.

Mapeamento de retina: realizado com lente de 20 Dioptrias (Volk) com oftalmoscópio binocular indireto Topcon.

Retinografia e AGF: foram utilizados os retinógrafos digitais Topcon TRC-50DX-IMAGEnet; Tokyo, Japan e HRA-OCT; Heidelberg, Germany. A angiografia foi obtida por meio de injeção de 2,5 ml de fluoresceína a 20% na veia antecubital

e as fotografias da retina técnica padronizada em ambos os olhos, a fim de fornecer evidência angiográfica de decréscimo da atividade neovascular. As imagens para comparação foram obtidas entre 2,5 e 3,0 minutos após a injeção de corante. As áreas de vazamento do contraste, decorrente de neovascularização da retina e do disco óptico, foram aferidas em mm^2 e somadas para cada fundo de olho de cada paciente, utilizando-se metodologia já descrita em estudos prévios (Jorge et al., 2006, Tonello et al., 2008) e pelo *software* do próprio HRA-OCT; Heidelberg, Gemany.

OCT: Todas as medidas de espessura da retina, de todos os pacientes, foram obtidas por meio de OCT *fourier-domain* (Spectralis Eyetracker Tomógrafo, HRA-OCT; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha, sendo utilizado o protocolo padrão de escaneamento em varredura da região central da mácula com 19 secções horizontais (com intervalo de 236 μm entre cada secção), abrangendo uma área de $20^\circ \times 15^\circ$ do campo visual (5,7 mm por 4,3 mm), com média de 25 quadros (frames) em cada secção. Ao fim desse processo de avaliação, o aparelho informava automaticamente a CSFT da mácula, definida pela média da espessura retiniana obtida a partir de todos os *A-scans* em uma área de 1000 μm de diâmetro centrada na região foveolar de cada paciente, graças ao *software* do tomógrafo Heidelberg, que utiliza um mapa de análise da retina. De modo a otimizar a precisão dos dados registrados pela OCT, foi verificada a delimitação automática dos limites interno e externo da retina neurosensorial, gerada pelo *software* integrado da OCT para cada um dos *A-scans*. O tomógrafo Heidelberg possui, ainda, o dispositivo *Eyetracker*, que permite o seguimento ("follow-up") de cada exame, garantindo menor variabilidade teste-reteste.

Exames laboratoriais: foram mensuradas a HbA1c e glicemia de jejum no pré-tratamento (Método Certificado pelo NGSP - "National Glycohemoglobin Standardization Program", Valor de Referência = 4,1 a 6,5%).

3.7 Cálculo amostral

O tamanho amostral é justificado pela variação da área de neovasos ativos resultante do tratamento combinado (laser e injeção intravítrea) para retinopatia diabética proliferativa. Como realizado em estudo prévio (Filho et al, 2011) com a amostra por grupo de cerca de 15 pacientes e considerando que o desvio-padrão da redução da FLA será de 1,7 na semana 48 e que a diferença entre as médias de FLA entre os grupos será de aproximadamente 2 mm², uma amostra de 45 pacientes (15 por grupo) seria suficiente para que o estudo tenha 80% de poder.

3.8 Análise estatística

As comparações das variáveis contínuas na visita inicial e o número de injeções por grupo durante o seguimento foram realizadas por meio da análise de variância (one-way ANOVA), enquanto que os efeitos dos diferentes regimes de tratamento de cada grupo (**ETDRS-PRP+IVR** x **PASCAL-PRP+IVR** x **IVR**), durante o seguimento, foram comparados intra e entre os grupos, com análise de covariância em que grupo, tempo e grupo vs. tempo, foram incluídos como termos do modelo.

4. Resultados

4.1 Evolução do estudo e adesão dos pacientes

Dos 50 pacientes, inicialmente incluídos NO PRESENTE ESTUDO, 30 (40 olhos) completaram as 48 semanas de seguimento, oito perderam o seguimento por faltarem mais de duas visitas seguidas, ocorreu uma morte por infarto agudo no miocárdio no grupo PASCAL-PRP+IVR, após a semana 24, um paciente do grupo ETDRS-PRP+IVR submeteu-se à cirurgia de revascularização cardíaca (ponte de safena) após a semana 40, outro do grupo PASCAL-PRP+IVR submeteu-se à vitrectomia devido à hemorragia vítrea persistente em olho esquerdo após a semana 20 e um paciente deste mesmo grupo também se submeteu à vitrectomia por descolamento de retina nasal do tipo misto após a semana 44. Mais seis pacientes perderam o seguimento devido a eventos adversos não relacionados ao tratamento: piora da função renal (IVR, semana 4; IVR, semana 24); cirurgia de pé diabético (ETDRS-PRP+IVR, semana 12; PASCAL-PRP+IVR, semana 8); fratura do membro superior direito (IVR; semana 32); sepse por infecção urinária (IVR; semana 8), e mais três pacientes, um de cada grupo, foram excluídos do estudo por faltarem à última injeção IV programada (Figura 8).

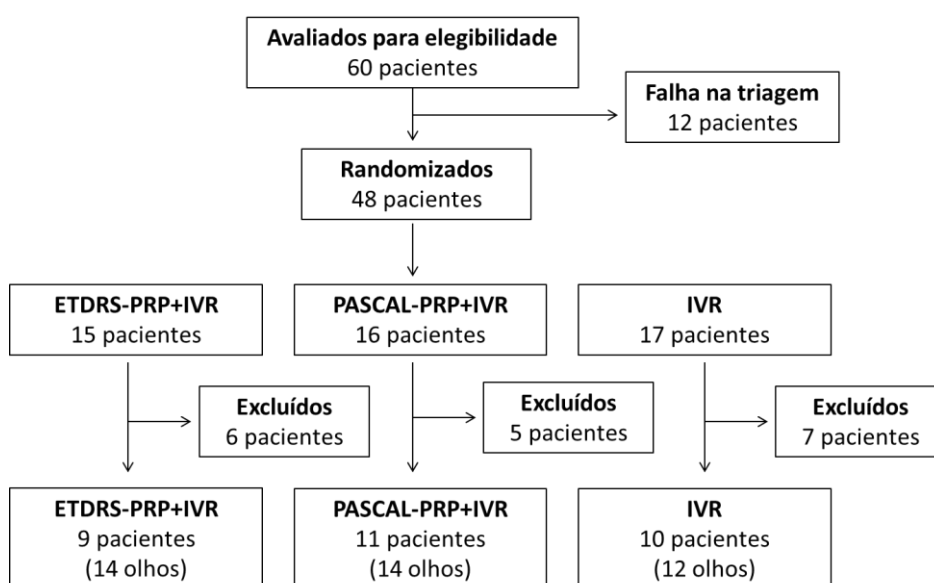


Figura 8: Fluxograma de pacientes ao longo do estudo.

As características demográficas dos pacientes estão sumarizadas na Tabela 1. Não houve diferenças estatísticas significativas entre os grupos na visita basal quanto à idade, ao tempo de DM e nível de HbA_{1c}.

Tabela 1 - Dados demográficos na visita inicial dos pacientes alocados randomicamente nos três grupos de tratamento para retinopatia diabética proliferativa.

Grupos (N)	ETDRS PRP+IVR (14)	PASCAL PRP+IVR (14)	IVR (12)	Valor de p
Idade (anos)	57,0 ± 3,4	58,5 ± 3,1	50,6 ± 3,3	0,2042
Tempo de DM (anos)	16,1 ± 2,5	11,3 ± 2,6	9,8 ± 2,4	0,1808
HbA _{1c} (%)	10,2 ± 1,5	11,0 ± 1,3	9,0 ± 1,4	0,5848
AVF (mm ²)	21,0 ± 5,6	15,5 ± 5,9	17,1 ± 5,5	0,7790
MAVC (LogMAR)	0,500 ± 0,086	0,492 ± 0,093	0,464 ± 0,086	0,9547
CFST (µm)	283,4 ± 24,1	318,0 ± 26,0	369 ± 24,1	0,0523

HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada; **AVF**: área de vazamento de fluoresceína; **MAVC**: melhor acuidade visual corrigida; **CSFT**: central subfield thickness (espessura macular subcampo central)

No presente estudo, durante as 48 semanas de seguimento, não houve eventos adversos sérios relacionados à IVR em nenhum paciente. O procedimento foi bem tolerado e sem evidências clínicas de uveíte, endoftalmite ou toxicidade ocular. Não foram observadas alterações significativas no *status* de opacificação do cristalino ou na PIO, neste período. Eventos menores localizados, relacionados à injeção IV, como hemorragia subconjuntival, foram relatados em cerca de 5% de todos os pacientes submetidos a esse procedimento.

4.2 Área de vazamento de fluoresceína dos neovasos ativos (AVF)

Não houve diferença estatística significativa com relação à AVF entre os grupos ETDRS-PRP+IVR, PASCAL-PRP+IVR e IVR na visita basal. A média ± Erro Padrão (EP) da área de AVF em mm² foi de 21,0 ± 5,6; 17,1 ± 5,5 e 15,5 ± 5,9 (p≥0,05), respectivamente (Anexo C). Na análise intragrupo, comparando com

a AVF da visita basal, foi observada redução significativa desta em todas as visitas, em todos os grupos. ($p < 0,05$). Entre os grupos, na semana 48, não se observou diferença significativa na redução da AVF ($p = 0,8519$) (Figuras 9 e 10).

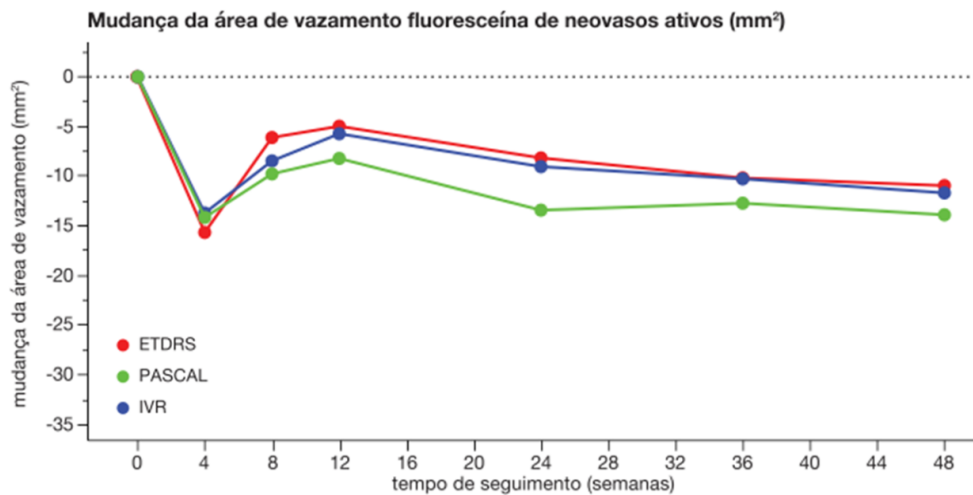


Figura 9: Mudança média da área total (mm^2) de vazamento de fluoresceína de neovasos ativos (AVF) em cada visita de seguimento, comparada à visita inicial em cada grupo de tratamento.

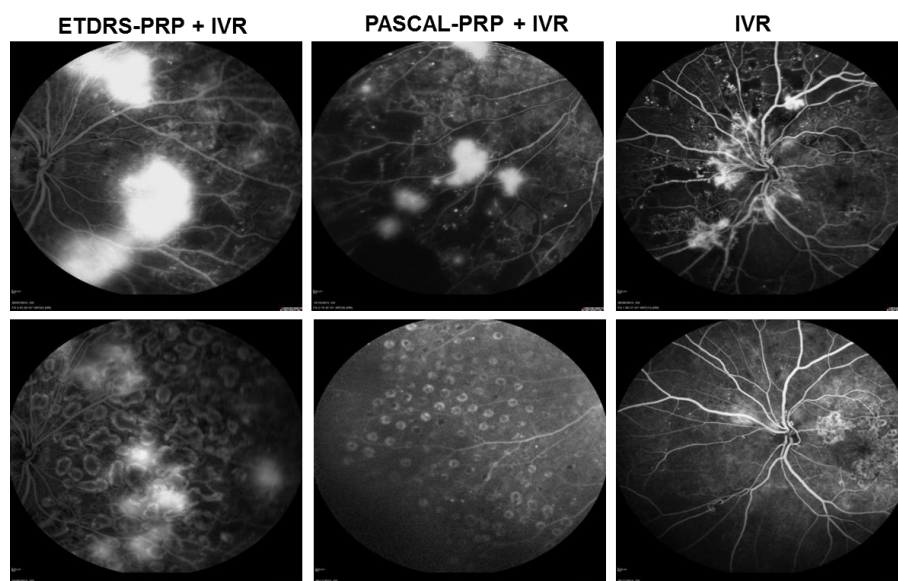


Figura 10: Angiofluoresceinografias mostrando a mudança na área de vazamento de fluoresceína dos neovasos ativos nos três grupos de tratamento para RDP na visita inicial (fila superior) e na visita final (fila inferior).

4.3 Melhor acuidade visual corrigida (MAVC)

Não houve diferença estatística significativa acerca da MAVC entre os grupos ETDRS-PRP+IVR, PASCAL-PRP+IVR e IVR na vista basal. As médias \pm EP (logMAR) foram de $0,5 \pm 0,086$, $0,464 \pm 0,086$ and $0,492 \pm 0,093$ ($p \geq 0,05$), respectivamente (Anexo C). A MAVC melhorou de forma significativa em todas as visitas no grupo IVR, nas semanas 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 e 48 no grupo ETDRS-PRP e nas semanas 16, 20, 24, 28, 32, 40, 44 e 48 no grupo PASCAL-PRP, não sendo observada diferença significativa na melhora desse parâmetro entre os grupos, na semana 48 ($p=0,4185$) (Figura 11).

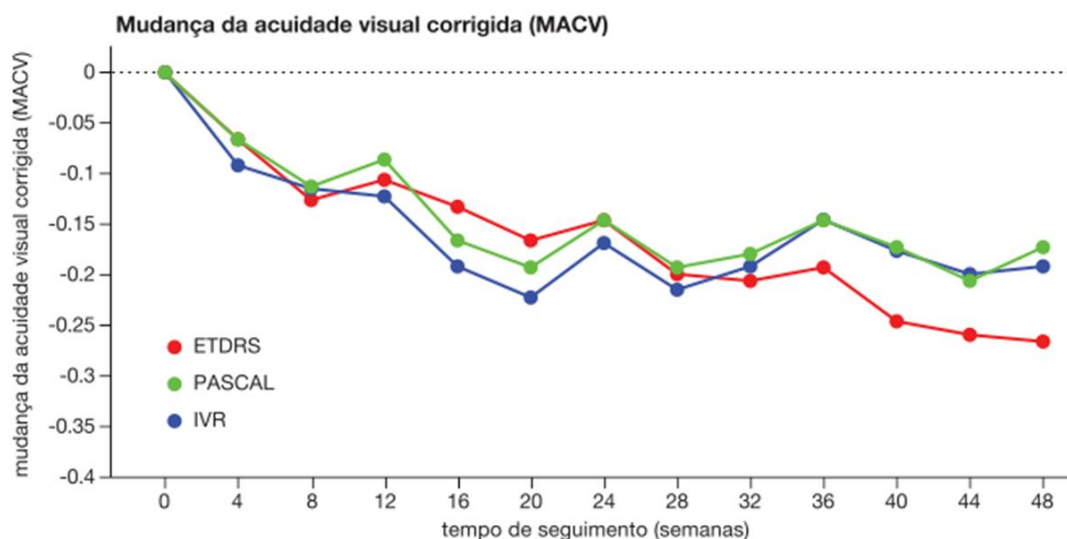


Figura 11: Mudança média da melhor acuidade visual corrigida (MACV) em cada visita do seguimento, comparada à visita inicial em cada grupo de tratamento.

4.4 Espessura da subárea central macular (CSFT)

Não houve diferença estatística significativa com relação à CSFT entre os grupos SS-PRP+IVR, MS-PRP+IVR e IVR na vista basal. As médias \pm EP (μm), à OCT, foram de $283,4 \pm 24,1$; $369 \pm 24,1$ e $318,0 \pm 26$ ($p \geq 0,05$), respectivamente

(Anexo C). Houve diminuição significativa da CFST no grupo MS-PRP+IVR nas semanas 4, 8 e 48. No grupo IVR, somente na semana 48; e nenhuma redução significativa no grupo SS-PRP; e entre os grupos, na semana 48, não se observou diferença significativa na redução da espessura macular ($p=0,1251$) (Figura 12).

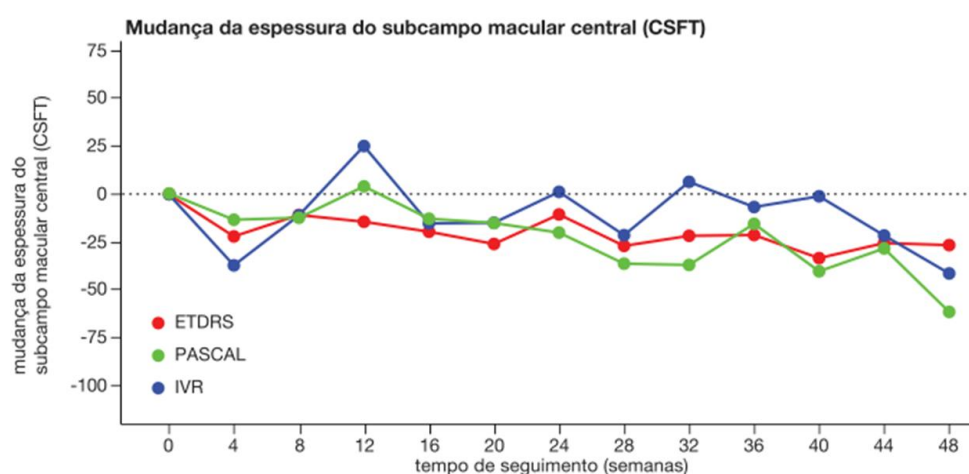


Figura 12: Mudança média da medida do subcampo macular central (CSFT) à OCT em cada visita do seguimento, comparada à visita inicial em cada grupo de tratamento.

4.5 Número de injeções intravítreas de ranibizumabe em 48 semanas de seguimento

O número mediano de IVR na ausência de EMD foi 4; 4; e 4 ($p>0,05$) no grupo SS-PRP, MS-PRP e IVR, respectivamente; e na presença de EMD, 5; 6; e 5 nos grupos SS-PRP, MS-PRP e IVR, ($p>0,05$), respectivamente (Figura 13).

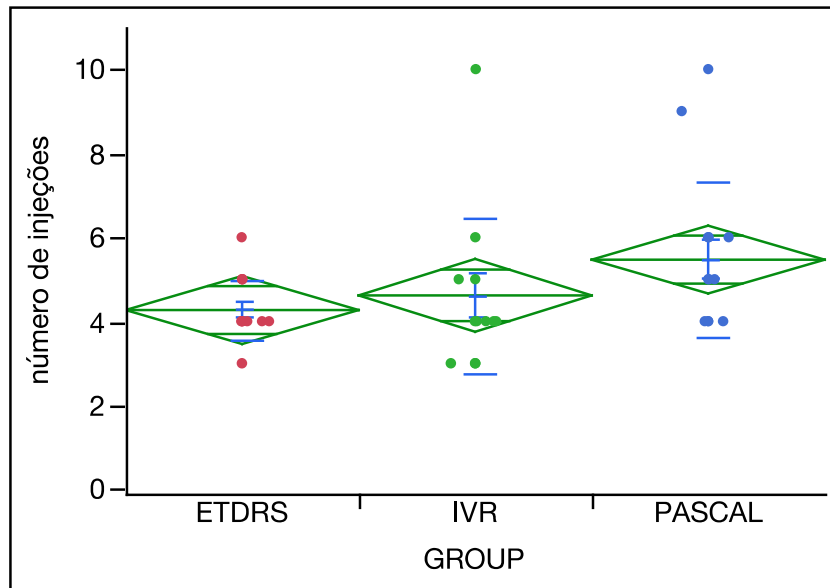


Figura 13: Distribuição do número de injeções intravítreas de ranibizumabe aplicadas em 48 semanas de seguimento por grupo de tratamento.

5. Discussão

Os resultados do presente estudo sugerem que, após um ano de seguimento, as três diferentes estratégias terapêuticas levaram à redução significativa da área de neovasos em pacientes com RDP.

O estudo de Jorge et al. (2011), também mostrou redução significativa da área de neovasos persistentes 1, 6, 12, 24, 36 e 48 semanas após a IVR, aplicada a cada quatro meses, se detectada a presença AVF. Ramos et al. (2011), comparando PRP *versus* PRP associado à IVR para RDP de alto risco, verificaram redução da área de neovasos em ambos os grupos, porém na semana 48 essa redução foi maior no grupo de terapia combinada ($-2,9 \text{ mm}^2 \pm 1,3$ no grupo PRP; $-5,8 \text{ mm}^2 \pm 0,7$ no grupo PRP *plus*; $p=0,0291$).

De acordo com o ETDRS (1987), a terapia com PRP resultou em completa regressão dos neovasos por 12 semanas em 60% dos pacientes. Figueira et al. (2016) avaliaram a regressão completa dos neovasos por RDP, no período de 12 meses, como desfecho primário, em três grupos de tratamento (PRP x somente IVR x PRP+IVR) e relataram ocorrência para NVE, em 30,8% (4 de 13 pacientes), 37,5% (3 de 8 pacientes) e 44,4% (4 de 9 pacientes) nos grupos PRP, somente IVR e PRP+IVR, respectivamente, já para NVD, houve melhor resposta quando o anti-VEGF foi usado isoladamente ou em associação com PRP (22,2%, 40,0% e 37,5% para os grupos PRP, IVR isolado e PRP+IVR, respectivamente).

No presente estudo, assim como no de Filho et al. (2011), apesar da terapia combinada com anti-VEGF IV, nenhum paciente demonstrou completa regressão dos neovasos retinianos na semana 48. Acredita-se que a persistência desses neovasos ocorreu devido ao baixo controle glicêmico dos pacientes alocados (10,2; 11,0 e 9,0% nos grupos ETDRS+IVR, PASCAL+IVR e IVR, respectivamente). De fato, Boltri et al. (2005) verificaram pior controle glicêmico em pacientes hispânicos, comparados aos não-hispânicos brancos.

Com relação à mudança da AV, o presente estudo evidenciou redução da escala LogMAR na MAVC, tanto nos grupos de terapia combinada (PRP + IVR), como na terapia antiangiogênica isolada ($-0,27$; $-0,17$; $-0,19$, grupo ETDRS, PASCAL e IVR, respectivamente, $p>0,05$). Filho et al. (2011) observaram melhora significativamente maior no grupo de terapia combinada PRP *plus*, em relação ao grupo PRP (grupo PRP *plus* 5,8 LogMAR *versus* grupo PRP 2,9 LogMAR;

$p=0,0291$). Isso ocorreu, provavelmente, pela ausência de tratamento com antiangiogênico no grupo PRP. Além disso, DRCRnet et al. (2015b), no estudo DRCR-Net, no Protocolo S, avaliaram a não-inferioridade da mudança na AV, como desfecho primário, comparando o tratamento PRP *versus* IVR para RDP, no período de dois anos, evidenciando que a melhora da AV foi significativamente maior no grupo IVR (mudança média de ganho +4,5 letras para o grupo IVR *versus* -0,3 para o grupo PRP, $p<0,001$). Adversamente, Figueira et al. (2016) não encontraram variação significativa na MAVC entre os três grupos durante 12 meses de tratamento ($p\geq 0,477$).

Com relação à redução da CSFT, este estudo evidenciou semelhança entre os três grupos ($-22,33 \pm 16,03$ no grupo ETDRS-PRP+IVR; $-62,27 \pm 16,03$ no grupo PASCAL-PRP+IVR e $-41,77 \pm 17,21$ no grupo IVR; $p>0,05$). No grupo PASCAL-PRP+IVR houve maior redução, embora não significativa, devido aos valores da CSFT deste grupo se apresentarem mais elevados na visita inicial e, assim, permitiram maior margem para melhora durante o estudo.

Outros estudos sugerem que o uso de ranibizumabe isolado ou em associação com a PRP oferece melhores resultados com relação à redução da CSFT, quando comparado à PRP isoladamente; como o estudo de Filho et al. (2011), em que pacientes com RDP tratados com PRP *plus* ranibizumabe mantiveram a CSFT estável após 48 semanas de seguimento (mudança média: $-14,7 \pm 39,1 \mu\text{m}$; $p=0,0698$), enquanto que aqueles que receberam somente PRP apresentaram aumento significativo na CSFT, após o mesmo período de seguimento (mudança média: $18,1 \pm 9,4 \mu\text{m}$; $p = 0,0043$). No estudo de Figueira et al. (2016), a ESMC permaneceu estável entre todos os grupos do estudo durante todas as visitas. No Protocolo S (DRCRnet et al., 2015b), a mudança média no CSFT entre a visita inicial e dois anos de seguimento foi de $-47 \mu\text{m}$ para o grupo IVR e $-3 \mu\text{m}$ para o grupo PRP ($p<0,001$), destacando que a redução da ESMC foi mais pronunciada nos pacientes que usaram IVR isoladamente ou em associação à PRP do que naqueles tratados somente com PRP.

Não houve diferença quanto ao número de injeções IV por pacientes entre os grupos de tratamento deste estudo. Entre aqueles tratados com LASER+IVR, não houve piora do EMD, diferentemente do tratamento a LASER isolado, como

demonstrado no estudo de Filho et al. (2011). Como descrito anteriormente, após 48 semanas de seguimento os pacientes tratados com PRP*plus* mantiveram o CSFT estável, enquanto que no grupo PRP isolado apresentou aumento na espessura macular.

Talvez a associação do agente anti-VEGF, no momento do insulto inflamatório induzido pelo LASER, previna os efeitos deletérios das citocinas liberadas (Elman et al., 2011; Ito et al., 2015) sobre a mácula; aproximando, assim, o número de injeções IV necessárias para o controle do EM entre os grupos (DCRCnet et al., 2011). Em outras palavras, o estímulo inflamatório do LASER é finamente controlado com a dose concomitante de 0,5 mg de ranibizumabe. Também não se observou diferença no número de injeções considerando sua necessidade para regressão dos neovasos retinianos. A PRP a LASER e a consequente destruição das camadas mais externas da retina não previnem o uso de anti-VEGF IV para o controle da neovascularização. De fato, em outros estudos (Jorge et al., 2006, Filho et al., 2011, Jorge et al., 2011), o uso de anti-VEGF isolado para neovasos persistentes, ou de terapia combinada para pacientes com RDP de alto risco, não controlou a atividade dos neovasos ao fim de um ano de seguimento clínico em pacientes com mau controle glicêmico.

O período de seguimento de um ano talvez seja muito curto para se detectar a redução do número de injeções para o controle de neovasos e, assim, estudos mais longos poderiam confirmar a possível vantagem da permanente redução da síntese de VEGF induzida pelo LASER nos grupos de terapia combinada (Schlingemann; van Hinsbergh, 1997). Também revelariam o potencial benefício para reduzir o número de injeções, quando aplicada uma terapia a LASER mais intensa, como no padrão ETDRS-PRP, em comparação à terapia a LASER menos intensa, como o PASCAL-PRP.

6. Conclusões

Concluiu-se que, ao fim de 48 semanas de seguimento, houve semelhança entre os três grupos terapêuticos (ETDRS-PRP+IVR, PASCAL-PRP+IVR e somente IVR) com relação a:

- redução da área de vazamento de fluoresceína a partir de neovasos ativos (objetivo primário),
- melhora da acuidade visual corrigida;
- redução da espessura do subcampo central macular.

Ou seja, quando em uso de terapia IVR para pacientes com RDP, a adição de LASER, independentemente do padrão, não alterou o controle sobre a neovascularização retiniana após um ano de seguimento.

7. Referências Bibliográficas

Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1994;118(4): 445-450.

Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM, Cunningham ET Jr, Davis MD, Goldbaum M et al. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology.* 2006;113(1):23-8.

Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med.* 1994;331(22):1480-7.

Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, Cunningham ET Jr, D'Amico DJ, Flynn HW Jr et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina.* 2004;24(5 Suppl):S3-19.

Alghadyan AA. Diabetic retinopathy - An update. *Saudi J Ophthalmol.* 2011;25(2):99-111.

Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Gardner Diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* 2012;366(13):1227-39.

Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 2006;113(10):1695 e1691-1615.

Bloodworth Jr. JMB; Molitor DL. Ultrastructural aspects of human and canine diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol* 1965;4:1037.

Bloodworth Jr JMB; Engerman RL. Diabetic microangiopathy in the experimentally-diabetic dog and its prevention by careful control with insulin. *Diabetes.* 1973;22:290.

Blumenkranz MS, Yellachich D, Andersen DE, Wiltberger MW, Mordaunt D, Marcellino GR et al. Semiautomated patterned scanning LASER for retinal photocoagulation. *Retina.* 2006;26(3):370-6.

Boltri JM, Okosun IS, Davis-Smith M, Vogel RL. Hemoglobin A1c levels in diagnosed and undiagnosed black, Hispanic, and white persons with diabetes: results from NHANES 1999-2000. *Ethn Dis.* 2005;15(4):562-7.

Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1432-44.

Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med.* 1984;101(4): 527-37.

Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, Aiello LM, Schlossman DK, Feener EP et al. High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22(8): 1245-51.

Chappelov AV, Tan K, Waheed NK, Kaiser PK. Panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: pattern scan LASER versus argon LASER. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(1):137-42 e132.

Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K 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(9):1079-84.

Chylack LT Jr, Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(6):831-6.

Costa RA, Jorge R, Calucci D, Cardillo JA, Melo LA Jr, Scott IU. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): results of a phase 1 dose-escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(10):4569-78.

Cullen JF, Town SM, Campbell CJ. Double-blind trial of Atromid-S in exudative diabetic retinopathy. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1974;94(2):554-62.

Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, D'Amico DJ et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular

endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2005;112(10):1747-57.

Dantés D, Siqueira RC. *Angiografia da retina - fluoresceína e indocianina verde*. Rio de Janeiro: Editora Revinter; 2004.

Das T, Hussain A, Naduvilath T, Sharma S, Jalali S, Majji AB. Case control analyses of acute endophthalmitis after cataract surgery in South India associated with technique, patient care, and socioeconomic status. *J Ophthalmol*. 2012;2012:298459.

DCCT (Diabetes Control and Complications Trial Research Group). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-86.

DCCT (Diabetes Control and Complications Trial Research Group). Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr*. 1994;125(2): 177-188.

Deltabase: Histology Atlas. Disponível em:
<http://www.deltagen.com/target/histologyatlas/HistologyAtlas.html>. Acesso em:
10/10/2016

Dorrell M, Uusitalo-Jarvinen H, Aguilar E, Friedlander M. Ocular neovascularization: basic mechanisms and therapeutic advances. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(Suppl 1):S3-19.

Dowler JG. LASER management of diabetic retinopathy. *J R Soc Med*. 2003;96(6):277-9.

DRCRnet (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network), Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred LASER or triamcinolone plus prompt LASER for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064-1077 e35.

DRCRnet (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network), Googe J, Brucker AJ, Bressler NM, Qin H, Aiello LP et al. Stockdale Randomized trial evaluating short-

term effects of intravitreal ranibizumab or triamcinolone acetonide on macular edema after focal/grid LASER for diabetic macular edema in eyes also receiving panretinal photocoagulation. *Retina*. 2011;31(6):1009-27.

DRCRnet (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network), Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015a;372(13):1193-203.

DRCRnet (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network), Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, Inusah S, Aiello LP et al. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2015b;314(20):2137-46.

DRS (Diabetic Retinopathy Study Research Group). Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am J Ophthalmol*. 1976;81(4):383-96.

DRS (Diabetic Retinopathy Study Research Group). A modification of the Airlie House classification of Diabetic Retinopathy. DRS report Number 7. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981;21:210-26.

Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL 3rd, Friedman SM et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred LASER or triamcinolone plus prompt LASER for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(4):609-14.

Engerman RL, Kern TS. Experimental galactosemia produces diabetic-like retinopathy. *Diabetes*. 1984;33(1):97-100.

ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group). Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS report Number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985;103:1796-806.

ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group). Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no. 3. *Int Ophthalmol Clin*. 1987;27(4):254-64.

ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group). Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology*. 1991a;98(5 Suppl):766-85.

ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group). Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs-an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology*. 1991b;98(5 Suppl):786-806.

Figueira J, Silva R, Henriques J, Caldeira Rosa P, Laíns I, Melo P et al. Ranibizumab for High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *Ophthalmologica*. 2016;235(1):34-41.

Filho JA, Messias A, Almeida FP, Ribeiro JA, Costa RA, Scott IU et al. Panretinal photocoagulation (PRP) versus PRP plus intravitreal ranibizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(7): e567-72.

Flynn HW Jr, Chew EY, Simons BD, Barton FB, Remaley NA, Ferris FL 3rd. Pars plana vitrectomy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. ETDRS report number 17. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1992;99(9):1351-57.

Gabbay KH. Hyperglycemia, polyol metabolism, and complications of diabetes mellitus. *Annu Rev Med* 1975;26:521-36.

Gao HX, Regier EE, Close KL. International Diabetes Federation World Diabetes Congress 2015. *J Diabetes*. 2016;8(3):300-2.

González VH, Giuliari GP, Banda RM, Guel DA. Intravitreal injection of pegaptanib sodium for proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(11):1474-8.

Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2805-16.

Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(2):137-49.

Harrold, BP, Marmion VJ, Gough KR. A double-blind controlled trial of clofibrate in the treatment of diabetic retinopathy. *Diabetes*. 1969;18(5):285-91.

Hofman P, van Blijswijk BC, Gaillard PJ, Vrensen GF, Schlingemann RO. Endothelial cell hypertrophy induced by vascular endothelial growth factor in the retina: new insights into the pathogenesis of capillary nonperfusion. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(6):861-6.

Ishibashi T, Li X, Koh A, Lai TY, Lee FL, Lee WK et al. The REVEAL Study: Ranibizumab Monotherapy or Combined with LASER versus LASER Monotherapy in Asian Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1402-15.

Ito A, Hirano Y, Nozaki M, Ashikari M, Sugitani K, Ogura Y. Short pulse LASER induces less inflammatory cytokines in the murine retina after LASER photocoagulation. *Ophthalmic Res*. 2015;53(2):65-73.

Jorge R, Costa RA, Calucci D, Cintra LP, Scott IU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study). *Retina*. 2006;26(9):1006-13.

Jorge R, Oliveira RS, Messias A, Almeida FP, Strambe ML, Costa RA et al. Ranibizumab for retinal neovascularization. *Ophthalmology*. 2011;118(5):1004-1004 e1.

Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(1):60-5.

King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21(9):1414-31.

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(3): 351-6.

Kohner EM. Diabetic retinopathy. *BMJ* 1993;307(6913):1195-9.

Kolb H, Nelson R, Ahnelt P, Cuenca N. Cellular organization of the vertebrate retina. *Prog Brain Res.* 2001;131:3-26.

Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2247-54.

Lavinsky D, Cardillo JA, Mandel Y, Huie P, Melo LA, Farah ME et al. Restoration of retinal morphology and residual scarring after photocoagulation." *Acta Ophthalmol.* 2013;91(4): e315-23.

Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)* 2015;2:17.

Lowe J, Araujo J, Yang J, Reich M, Oldendorp A, Shiu V et al. Ranibizumab inhibits multiple forms of biologically active vascular endothelial growth factor in vitro and in vivo. *Exp Eye Res.* 2007;85(4):425-30.

Lutty GA, McLeod DS, Merges C, Diggs A, Plouét J. Localization of vascular endothelial growth factor in human retina and choroid. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(8):971-7.

Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, Lackland DT, McGee D, Garvey WT et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(3):910-8.

Messias A, Ramos Filho JA, Messias K, Almeida FP, Costa RA, Scott IU et al. Electroretinographic findings associated with panretinal photocoagulation (PRP) versus PRP plus intravitreal ranibizumab treatment for high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol.* 2012;124(3):225-36.

Miller JW, Adamis AP, Shima DT, D'Amore PA, Moulton RS, O'Reilly MS et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol.* 1994;145(3):574-84.

Minnella AM, Savastano CM, Ziccardi L, Scupola A, Falsini B, Balestrazzi E. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2008;86(6):683-7.

Masland RH. Cell populations of the retina: the Proctor lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(7):4581-91.

Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with LASER versus LASER monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118(4):615-25.

Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA.* 2007;298(8):902-16.

Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, Thomsen K, Berleau L, Licko V et al. Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol.* 1999;27(5):536-44.

Muqit MM, Marcellino GR, Henson DB, Young LB, Patton N, Charles SJ et al. Single-session vs multiple-session pattern scanning LASER panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: The Manchester Pascal Study. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(5):525-33.

Muqit MM, Marcellino GR, Henson DB, Young LB, Turner GS, Stanga PE. Pascal panretinal LASER ablation and regression analysis in proliferative diabetic retinopathy: Manchester Pascal Study Report 4." *Eye (Lond).* 2011;25(11):1447-56.

Muraly P, Limbad P, Srinivasan K, Ramasamy K. Single session of Pascal versus multiple sessions of conventional LASER for panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: a comparative study. *Retina.* 2011;31(7):1359-65.

Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D et al. Primary end point (Six Months) results of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology.* 2009;116(11):2175-81 e1.

Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatef E, Do DV et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology.* 2010;117(11):2146-51.

Palanker D, Lavinsky D, Blumenkranz MS, Marcellino G. The impact of pulse duration and burn grade on size of retinal photocoagulation lesion: implications for pattern density. *Retina*. 2011;31(8):1664-9.

Patz A, Smith RE. The ETDRS and Diabetes 2000. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):739-40.

Paulus YM, Kaur K, Egbert PR, Blumenkranz MS, Moshfeghi DM. Human histopathology of PASCAL LASER burns. *Eye (Lond)*. 2013;27(8):995-6.

Pierce EA, Avery RL, Foley ED, Aiello LP, Smith LE. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(3):905-9.

Ribeiro JA, Messias A, Scott IU, Jorge R. Alternative technique for reducing compound waste during intravitreal injections. *Arq Bras Oftalmol*. 2009;72(5):641-4.

Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg LASERs Imaging*. 2005a;36(4): 331-5.

Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg LASERs Imaging*. 2005b;36(4):336-9.

Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006a;355(14):1419-31.

Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: Phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am*. 2006b;19(3):361-72.

Salomão SR, Cinoto RW, Berezovsky A, Araujo-Filho A, Mitsuhiro MR, Mendieta L et al. Prevalence and causes of vision impairment and blindness in older adults in Brazil: the Sao Paulo Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2008;15(3):167-75.

Schellini SA, Carvalho GM, Rendeiro FS, Padovani CR, Hirai FE. Prevalence of diabetes and diabetic retinopathy in a Brazilian population. *Ophthalmic Epidemiol.* 2014;21(1): 33-38.

Schlingemann RO, van Hinsbergh VW. Role of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in eye disease. *Br J Ophthalmol.* 1997;81(6):501-12.

Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology.* 2014;121(1):193-201.

Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int.* 2002; 61(3): 1086-1097.

Suzuma I, Hata Y, Clermont A, Pokras F, Rook SL, Suzuma K et al. Cyclic stretch and hypertension induce retinal expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2: potential mechanisms for exacerbation of diabetic retinopathy by hypertension. *Diabetes.* 2001;50(2):444-54.

Ting DS, Cheung GC, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2016;44(4):260-77.

Tonello M, Costa RA, Almeida FP, Barbosa JC, Scott IU, Jorge R. Panretinal photocoagulation versus PRP plus intravitreal bevacizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy (IBeHi study). *Acta Ophthalmol.* 2008;86(4):385-9.

Wautier JL, Guillausseau PJ. Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy. *Diabetes Metab.* 2001;27(5 Pt 1):535-42.

Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res.* 2003;22(1):1-29.

Wroblewski JJ, Wells JA 3rd, Adamis AP, Buggage RR, Cunningham ET Jr, Goldbaum M et al. Pegaptanib in Central Retinal Vein Occlusion Study. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(4): 374-80.

Xia P, Aiello LP, Ishii H, Jiang ZY, Park DJ, Robinson GS Characterization of vascular endothelial growth factor's effect on the activation of protein kinase C, its isoforms, and endothelial cell growth. *J Clin Invest.* 1996;98(9):2018-26.

8. Anexos

ANEXO A

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



Ribeirão Preto, 06 de fevereiro de 2013

Ofício nº 333/2013
CEP/MGV

Prezados Senhores,


O trabalho intitulado **“PANFOTOCOAGULAÇÃO COM MIRA ÚNICA VERSUS PANFOTOCOAGULAÇÃO COM MIRAS MÚLTIPLAS (PASCAL) ASSOCIADAS A RANIBIZUMABE INTRA VÍTREO VERSUS SOMENTE RANIBIZUMABE INTRA VÍTREO PARA RETINOPATIA DIABÉTICA PROLIFERATIVA DE ALTO RISCO”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 359ª Reunião Ordinária realizada em 04/02/2013, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - IRALA, versão 08/01/2013**, de acordo com o Processo HCRP nº 11685/2012.

De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE - apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE - apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente,


DRª. MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores

RAFAEL DE MONTIER POMPEU BARROSO
PROF. DR. RODRIGO JORGE

Depto. de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço

ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O sr. (a) tem um tipo de doença denominada retinopatia diabética proliferativa de alto risco para perda visual grave e está sendo convidado(a) a participar de um estudo intitulado **Panfotocoagulação com mira única versus panfotocoagulação com miras múltiplas (pascal) associadas a ranibizumabe intravítreo versus somente Ranibizumabe intravítreo para retinopatia diabética proliferativa (IRALA-PDR)**.

A retinopatia proliferativa (RP) caracteriza-se pela formação de vasos anormais, ruins, que sangram com facilidade. Estes sangramentos podem acontecer na RETINA, tecido que forra o fundo de olho, ou na gelatina que fica dentro do olho, chamada de gel vítreo. Para que estas complicações não aconteçam, é preciso “secar” os vasos ruins da retina. Para tal, pode-se utilizar o tratamento a LASER, chamado de fotocoagulação retiniana, ou utilizar-se tratamento farmacológico, com drogas que também são capazes de “secar” os vasos anormais decorrentes da retinopatia diabética.

No presente momento, o tratamento para retinopatia diabética proliferativa é baseado em um estudo multicêntrico denominado “Early Treatment Diabetic Retinopathy Study”. Este estudo indica o uso da fotocoagulação a LASER, ou seja realizar minúsculas queimaduras (marcas) na retina e de maneira controlada, como principal alternativa terapêutica para o tratamento da Retinopatia Diabética Proliferativa. O tratamento é realizado sob anestesia tópica (colírio anestésico) no ambulatório e leva a regressão de neovasos de retina em cerca de 4 meses, podendo ser necessárias novas aplicações a cada 4 meses.

Alternativamente, há medicamentos capazes de secar os vasos ruins da retina, os agentes antiangiogênicos. São capazes de regredir os vasos ruins e são injetados dentro do olho (injeção intravítrea). Durante o procedimento da injeção intra-vítrea de Ranibizumabe, o sr. (a) poderá experimentar alguns desconfortos, principalmente relacionados à agulhada (dor no local da injeção, queda temporária da pálpebra e olho vermelho), sendo utilizada anestesia local (colírio). Por outro lado, a droga precisa ser injetada dentro do olho e há o risco adicional de infecção de 0,01%, ou seja, de cada 10.000 pacientes que fazem a injeção intravítrea, um pode ter infecção no olho.

O objetivo desta pesquisa é comparar a regressão da neovascularização retiniana, utilizando 3 grupos de pacientes: A- que serão submetidos a tratamento com LASER comum, que provoca 1 (uma) marca por disparo, associado com uma medicação dentro do olho chamada Ranibizumabe, B- que farão o tratamento com um LASER especial, diferente do LASER comum, pois este provoca várias marca com um só disparo, associado a medicação dentro do olho chamada Ranibizumabe, e C- usando apenas medicação dentro do olho chamada Ranibizumabe. Todos os tratamentos citados aqui já foram aprovados pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Estaremos avaliando se o tipo especial de LASER associado à Ranibizumabe intravítreo é capaz de auxiliar a redução de neovasos retinianos com menos efeito colateral, como menos desconforto para o paciente e menos sessões de LASER, que o LASER comum associado à medicação dentro do olho chamada Ranibizumabe.

Caso aceite participar da pesquisa, o sr(a) será sorteado para ser incluído em um dos três grupos da pesquisa. Após os 12 meses da pesquisa, retomará o tratamento convencional a LASER.

Não há previsão para ressarcimento dos pacientes participantes da pesquisa para cobrir despesas como transporte ou refeição.

Caso o sr. (a) não deseje participar do estudo ou não deseje ser sorteado para um dos grupos do estudo, receberá o tratamento convencional dado aos pacientes com problemas semelhantes ao seu, ou seja, tratamento a LASER.

Antes do procedimento, será necessária a realização de consultas oftalmológicas direcionadas de aproximadamente 30 minutos de duração, com os seguintes exames:

- medida da acuidade visual, é o exame das “letrinhas” para quantificar a visão;
- medida da pressão intraocular, para ver a pressão do olho, mas com um aparelho usado fora do olho;
- biomicroscopia, para ver a porção externa e interna do olho com um aparelho chamado lâmpada de fenda;
- mapeamento de retina, para ver a parte interna do olho com mais detalhes;
- angiofluoresceinografia, exame em que se injeta na veia um contraste para pintar os vasinhos do olho e detectar os vasos ruins, chamados neovasos, pelo vazamento deste contraste.
- tomografia de coerência óptica (OCT), exame de alta tecnologia que tira uma foto das camadas da retina;
- medida da glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada.

Os riscos que envolvem o seu tratamento são: aumento da pressão intraocular (pressão interna do olho), inflamação ocular, infecção ocular, hemorragia dentro do gel vítreo, catarata - lente natural do olho opacificada (suja), descolamento de retina. Para resolver as complicações podem ser necessárias medicações específicas e/ou cirurgias adicionais que serão abordadas pelo setor de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP).

Os benefícios esperados do tratamento com LASER e Ranibizumabe são: diminuir a neovascularização retiniana, secar os vasos ruins, proveniente da retinopatia diabética, reduzindo as complicações decorrentes desta, como sangramento dentro do olho e descolamento de retina, e assim, diminuir o risco de perda visual, ou seja, de ficar com a vista fraca ou até de ficar cego.

Para que o estudo tenha sucesso, o sr. (a) deverá comparecer HCFMRP para consultas oftalmológicas, a cada mês por 12 meses, idênticas à consulta descrita acima, no ambulatório de retina do HCFMRP, como ocorre de rotina com os pacientes tratados com problemas semelhantes ao seu pelo setor de retina e vítreo do HCFMRP.

Os médicos Rafael de Montier Pompeu Barroso (CRM-SP 152728), Cel.: (85) 9731-2552, e Rodrigo Jorge (CRM-SP 81886), que podem ser contatado todos os dias da semana através dos seguintes telefones (16) 3602-2523 ou (16) 3602-2323 e no endereço Divisão de Oftalmologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Avenida Bandeirantes, 3900, Ribeirão Preto - São Paulo - Brasil, são os responsáveis pelo seu tratamento e farão o seu acompanhamento conforme consta no padrão Ético e Vigente no Brasil. O Comitê de ética em Pesquisa do HC e da FMRP-USP, fone (16) 36026736, também está disponível para atendê-lo(a).

Estão garantidas todas as informações que o sr. (a) queira, antes durante e depois do estudo.

A sua participação NO PRESENTE ESTUDO é voluntária, tendo a liberdade de recusar participar. Caso o sr. (a) aceite participar, poderá retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.

O sr. (a) terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina Ribeirão Preto.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____, RG _____, li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo, assim como o tratamento alternativo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico. Eu entendi o que não posso fazer durante o tratamento e sei que qualquer problema relacionado ao tratamento será tratado sem custos para mim.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Assinatura do paciente

Dr. Rafael de Montier P. Barroso (pesquisador)
Cel.: (85) 9731-2552

ANEXO C

Tabela 1 - Médias e mudanças médias em todas as visitas de todos os grupos de tratamento relacionadas à MAVC, espessura subcampo macular central (CSFT) e área de vazamento fluoresceína dos neovasos ativos (AVF).

T	Média			Mudança média		
	ETDRS	IVR	PASCAL	ETDRS	IVR	PASCAL
4	0,47 ± 0,07	0,44 ± 0,1	0,38 ± 0,08	-0,07 ± 0,03	-0,09 ± 0,05	-0,07 ± 0,02
8	0,41 ± 0,07	0,42 ± 0,09	0,33 ± 0,08	-0,13 ± 0,04	-0,12 ± 0,06	-0,11 ± 0,03
12	0,43 ± 0,06	0,41 ± 0,1	0,36 ± 0,08	-0,11 ± 0,04	-0,12 ± 0,07	-0,09 ± 0,03
16	0,4 ± 0,06	0,34 ± 0,08	0,28 ± 0,07	-0,13 ± 0,04	-0,19 ± 0,06	-0,17 ± 0,04
20	0,37 ± 0,07	0,31 ± 0,08	0,25 ± 0,07	-0,17 ± 0,05	-0,22 ± 0,07	-0,19 ± 0,05
MAVC 24	0,39 ± 0,06	0,36 ± 0,09	0,3 ± 0,07	-0,15 ± 0,04	-0,17 ± 0,06	-0,15 ± 0,04
28	0,33 ± 0,06	0,32 ± 0,08	0,25 ± 0,07	-0,2 ± 0,05	-0,22 ± 0,06	-0,19 ± 0,04
32	0,33 ± 0,06	0,34 ± 0,09	0,27 ± 0,07	-0,21 ± 0,04	-0,19 ± 0,06	-0,18 ± 0,04
36	0,34 ± 0,06	0,38 ± 0,1	0,3 ± 0,06	-0,19 ± 0,05	-0,15 ± 0,06	-0,15 ± 0,05
40	0,29 ± 0,05	0,35 ± 0,1	0,27 ± 0,06	-0,25 ± 0,04	-0,18 ± 0,07	-0,17 ± 0,05
44	0,27 ± 0,06	0,33 ± 0,09	0,24 ± 0,05	-0,26 ± 0,04	-0,2 ± 0,07	-0,21 ± 0,05
48	0,27 ± 0,06	0,34 ± 0,09	0,27 ± 0,08	-0,27 ± 0,05	-0,19 ± 0,06	-0,17 ± 0,06

T	Média			Mudança média		
	ETDRS	IVR	PASCAL	ETDRS	IVR	PASCAL
4	266,4 ± 6,78	275,31 ± 18,86	346,93 ± 32,51	-22,4 ± 13,16	-37,54 ± 9,41	-14,13 ± 21,49
8	277,6 ± 10,22	301,38 ± 26,71	347,93 ± 26,85	-11,2 ± 14,15	-11,46 ± 5,17	-13,13 ± 20,84
12	274,07 ± 6,93	337,62 ± 42,1	364,33 ± 34,06	-14,73 ± 11,42	24,77 ± 21,08	3,27 ± 23,19
16	268,87 ± 7,75	297,23 ± 38,45	347,47 ± 32,79	-19,93 ± 11,16	-15,62 ± 19,64	-13,6 ± 25,36
20	262,47 ± 6,24	297,54 ± 37,84	345,2 ± 32,98	-26,33 ± 12,32	-15,31 ± 20,01	-15,87 ± 25,63
CSFT 24	277,87 ± 10,32	313,69 ± 40,06	340,2 ± 31,34	-10,93 ± 11,1	0,85 ± 22,72	-20,87 ± 29,22
28	261,47 ± 8,82	291,08 ± 38,13	324 ± 32,11	-27,33 ± 13,66	-21,77 ± 21,17	-37,07 ± 27,99
32	266,73 ± 7,57	318,92 ± 45,91	323,33 ± 31,51	-22,07 ± 12,01	6,08 ± 30,72	-37,73 ± 26,65
36	267,13 ± 9,35	305,77 ± 36,99	344,8 ± 31,41	-21,67 ± 15,3	-7,08 ± 20,35	-16,27 ± 26,83
40	255,07 ± 6,62	311,38 ± 42,73	320 ± 32,06	-33,73 ± 14,65	-1,46 ± 26,86	-41,07 ± 27,14
44	262,93 ± 8,87	290,92 ± 38,15	331,93 ± 31,25	-25,87 ± 14	-21,92 ± 21,51	-29,13 ± 29,68
48	261,87 ± 7,83	271,08 ± 15,73	298,8 ± 13,01	-26,93 ± 14,47	-41,77 ± 13,91	-62,27 ± 19,68

T	Média			Mudança média		
	ETDRS	IVR	PASCAL	ETDRS	IVR	PASCAL
4	4,01 ± 2,29	0,66 ± 0,37	2,05 ± 0,84	-15,74 ± 4,09	-13,79 ± 4,3	-14,24 ± 4,89
8	13,56 ± 4,99	5,91 ± 2,66	6,43 ± 2,37	-6,2 ± 1,71	-8,55 ± 2,39	-9,85 ± 3,45
AVF 12	14,7 ± 4,73	8,64 ± 2,74	7,99 ± 2,47	-5,06 ± 1,69	-5,81 ± 2,09	-8,3 ± 3,24
24	11,5 ± 4,2	5,33 ± 1,96	2,78 ± 0,79	-8,25 ± 2,28	-9,12 ± 3,05	-13,5 ± 5,81
36	9,49 ± 3,25	4,1 ± 2,22	3,48 ± 1,06	-10,27 ± 3,35	-10,35 ± 2,79	-12,8 ± 5,45
48	8,72 ± 4,01	2,69 ± 1,49	2,31 ± 1,13	-11,03 ± 2,95	-11,77 ± 3,29	-13,97 ± 5,27