

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

MURILO WENDEBORN RODRIGUES JÚNIOR

**Ensaio clínico randomizado comparando triancinolona e
bevacizumabe para tratamento do edema macular
diabético persistente**

**RIBEIRÃO PRETO
2020**

MURILO WENDEBORN RODRIGUES JÚNIOR

**Ensaio clínico randomizado comparando triancinolona e
bevacizumabe para tratamento do edema macular
diabético persistente**

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

Área de Concentração: Mecanismos
Fisiopatológicos dos Sistemas Visual e Áudio-
Vestibular.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Jorge

RIBEIRÃO PRETO

2020

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

Rodrigues Júnior, Murilo Wendeborn

Ensaio clínico randomizado comparando triancinolona e bevacizumabe para tratamento do edema macular diabético persistente. / Murilo Wendeborn Rodrigues Júnior; Orientador, Rodrigo Jorge. Ribeirão Preto. - 2020.

182p.: 21il.; 30 cm

Tese (Doutorado) - Programa de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Área de Concentração: Mecanismos Fisiopatológicos dos Sistemas Visual e Áudio-Vestibular. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

1. Retinopatia diabética. 2. Injeção intravítrea. 3. Triancinolona. 4. Bevacizumabe. 5. Edema macular diabético. 6. Tomografia de coerência óptica.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Aluno: Rodrigues Júnior, Murilo Wendeborn

Título: Ensaio clínico randomizado comparando triancinolona e bevacizumabe para tratamento do edema macular diabético persistente.

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

Área de Concentração: Mecanismos Fisiopatológicos dos Sistemas Visual e Áudio-Vestibular.

Aprovado em: ____/____/____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Dedicatória

Aos meus pais, Murilo e Cleide, que sempre se sacrificam em prol dos filhos com amor incondicional.

À minha irmã querida, Fernanda, que me ajuda a qualquer instante.

À minha esposa Fabiana, pelo amor e companheirismo constante.

Aos meus filhos Gabriel e Mateus, pelo tempo despendido em prol deste projeto.

Agradecimentos

Aos meus professores da Faculdade de Medicina de Catanduva (SP), pela constante atenção aos alunos durante toda a graduação.

À Prof.^a Dr.^a Lucia Helena Neves Marques, pelo apoio acolhedor nos momentos mais difíceis durante minha breve e momentânea residência em Neurocirurgia.

Ao Prof. Dr. Luiz Kazuo Kashiwabuchi, grande tutor que contribuiu vastamente na minha formação prática em oftalmologia, compartilhando toda sua experiência aos alunos e sempre encorajador aos estudos.

Ao Prof. Dr. Augusto Fagali, pelo carinho e amizade, desde o início de minha caminhada no mundo da oftalmologia.

À Prof.^a Dr.^a Renata Tiemi Kashiwabuchi, que muito me ajudou em minha formação médica e como pesquisador, sempre se mostrando prontamente solícita.

Ao Prof. Dr. Peter J. McDonnell, chefe da cadeira de Oftalmologia do Wilmer Eye Institute (Baltimore-EUA) da Universidade Johns Hopkins, por abrir as portas ao mundo científico básico e pesquisa, assim como me apresentar ao meu futuro orientador Akrit Singh Sodhi.

Ao Prof. Dr. Akrit Singh Sodhi, grande cirurgião de retina e

pesquisador, por ter me apresentado ao mundo da pesquisa em ciências básicas, despertando em mim interesse e entusiasmo em realizar experimentos complexos seja em nível celular, tecidual e modelo animal. Paciente, inteligente e sempre otimista na interpretação dos resultados.

Ao Prof. Dr. Gregg Leonard Semenza, pesquisador renomado (Nobel Prize 2019), por estar sempre disposto a revisar nossos artigos envolvendo fator de transcrição HIF-1 gerados de muitos experimentos pela nossa equipe de pesquisa comandada pelo Dr. Akrit Sodhi.

Ao Prof. Dr. Imran Bhutto e Prof.^a Dr.^a Jiadi Hu, por serem pacientes e sempre preocupados em me ensinar as melhores técnicas em ciências básicas.

Ao Bibliotecário do Wilmer Eye Institute (Baltimore-EUA) Mike Pirunski, por ser sempre solícito a qualquer momento em que precisei.

Ao Prof. Dr. José Augusto Cardillo, brilhante mentor e amigo, que me ajudou desde o início do desenvolvimento e confecção do estudo e que me capacitou para realização e conclusão deste projeto. Acolhedor, sincero, conselheiro, honesto e grande contribuidor de meus conhecimentos de retina e vítreo. Pessoa determinante para minha formação profissional e pessoal.

Ao Prof. Dr. Eduardo Cunha de Souza, sempre prestimoso e atencioso com constante empenho em discutir casos intrigantes.

Ao Prof. Dr. André Márcio Vieira Messias, pela valiosa análise estatística e permanente contribuição durante o desenvolvimento deste estudo.

Aos imprescindíveis colegas residentes, fellows e pós-graduandos, pelo grande apoio e companheirismo.

Aos funcionários 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, meu orientador, pela confiança depositada desde o início quando entrei no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Sou grato pelo carinho, pela dedicação e pelo compromisso a mim confiado.

Ao CNPq, pelo auxílio financeiro e pelo continuado estímulo à pesquisa científica e formação acadêmica.

À todos aqueles que direta ou indiretamente colaboraram para realização deste trabalho.

Epígrafe

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”

Arthur Schopenhauer

Apoio Financeiro

Agradeço à **CAPES** (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

Resumo

Rodrigues Jr MW. **Ensaio clínico randomizado comparando triancinolona e bevacizumabe para tratamento do edema macular diabético persistente.** Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2020.

Objetivos: Comparar os efeitos sobre a acuidade visual e espessura macular, observada à tomografia de coerência óptica (TCO), de injeções intravítreas de bevacizumabe (IVB) “pro re nata” (PRN) mensal ou triancinolona (IVT-PRN) trimestral durante 24 semanas no tratamento do edema macular diabético (EMD) persistente a 24 semanas de IVB-PRN. **Casística e Métodos:** Foi realizado estudo prospectivo randomizado em 73 pacientes (100 olhos) com EMD. Os pacientes inclusos foram submetidos aos exames oftalmológicos na visita basal e mensalmente até a 48ª semana. Durante as primeiras 24 semanas, os olhos foram tratados com IVB-PRN se a espessura retiniana no subcampo central (ERSC) fosse superior a 300 micrômetros (μm) à TCO. Após 24 semanas, os olhos que apresentavam EMD persistente com ERSC $>300\mu\text{m}$ à TCO eram aleatoriamente designados para receber IVB-PRN ou IVT-PRN durante 24 semanas seguintes. **Resultados:** Cinquenta e cinco pacientes (74 olhos) concluíram as 48 semanas de seguimento. Na 24ª semana, 65 de 82 olhos (79,3%) obtiveram ERSC $>300\mu\text{m}$ e foram randomizados a continuarem com terapia de IVB-PRN (Grupo I, $n=33$ olhos) ou trocados para terapia IVT-PRN (Grupo II, $n=32$). Ainda na 24ª semana, 17 de 82 olhos (20,7%) obtiveram ERSC $\leq 300\mu\text{m}$ e continuaram com terapia de IVB-PRN (Grupo III, $n=17$). Na 48ª semana, não se verificou diferença estatística na média da ERSC entre os randomizados grupos I e II ($p=0,9995$), assim como o grupo III não apresentou diferença estatística em relação a cada grupo randomizado I ($p=0,8711$) e II ($p=0,059$). Em relação à melhor acuidade visual corrigida (MAVC), na 48ª semana não se observou diferença estatística da MAVC entre os grupos randomizados I e II ($p=0,4473$), assim como o grupo III não apresentou diferença estatística em relação a cada grupo randomizado I ($p=1,000$) e II ($p=0,4463$). Nas primeiras 24 semanas, a análise de todos os grupos em relação à visita basal da pressão intraocular (PIO), assim como a análise comparativa entre todos os grupos não demonstraram diferença significativa em relação à visita basal e em qualquer visita de seguimento ($p>0,05$). A partir da 24ª semana o grupo II apresentou aumento significativo ($p<0,05$) desde a 28ª semana até a 44ª semana em relação à visita basal. A análise estatística entre os grupos a partir da 24ª semana demonstrou diferença estatística do grupo II em relação ao grupo I ($p<0,05$) nas semanas 32 e 44. Os grupos usuários de IVB (grupos I e III) não apresentaram diferença estatística sobre aumento da média da PIO após a 24ª semana até o final do estudo. O número de pacientes que requereu colírios antiglaucomatosos foi significativamente elevado no Grupo II quando comparado aos Grupos I e III ($p<0,05$). Um olho (3,2%) do Grupo II necessitou cirurgia filtrante, tipo trabeculectomia, após dois meses da randomização. **Conclusões:** O tratamento prologado com IVB-PRN ou a troca por IVT-PRN demonstrou efeito similar na ERSC após 24 semanas de randomização, mas em relação à MAVC os grupos usuários de IVB não apresentaram piora significativa em relação à visita basal ao final do estudo e ainda demonstraram menor risco de hipertensão ocular.

Palavras-chave: Retinopatia diabética. Injeção intravítrea. Triancinolona. Bevacizumabe. Edema macular diabético. Tomografia de coerência óptica.

Abstract

Rodrigues Jr MW. **Bevacizumab versus triamcinolone for persistent diabetic macular edema: a randomized clinical trial.** Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2020.

Purpose: To evaluate 24-week visual acuity and anatomic outcomes of two “pro re nata” (prn) treatment strategies (intravitreal bevacizumab [IVB] prn monthly versus intravitreal triamcinolone acetonide [IVT] prn quarterly) in patients with persistent diabetic macular edema (pDME) after 24 weeks of prn-IVB. **Casuistic and Methods:** The current study is a prospective randomized trial. Seventy-three consecutive patients (100 eyes) with center-involving diabetic macular edema (DME) were enrolled and underwent comprehensive ophthalmologic evaluation at baseline and every 4 weeks up to week 48. At each of the monthly study visits through week 24, all eyes were treated with IVB (1,25 mg/0,05 cc) if central subfield thickness (CST) was greater than 300 μ m. At week 24, eyes who had persistent edema (CST >300 μ m) were randomized 1:1 to Group I (prn-IVB therapy) or Group II (prn-IVT therapy). Patients with CST \leq 300 μ m at week 24 comprised Group III and continued receiving prn-IVB therapy. **Results:** Fifty-five patients (74 eyes) completed the 48-week follow-up visit. At week 24, 65 of 82 eyes (79,3%) had CST >300 μ m and were randomized to continued prn-IVB therapy (Group I, n=33) or switched to prn-IVT therapy (Group II, n=32); 17 of 82 eyes (20,7%) had CST \leq 300 μ m and continued to receive prn-IVB (Group III, n=17). At baseline, mean CST and mean BCVA among all the groups weren't significant different (p=1,000). At week 48, there was no significant difference in mean CST between randomized Groups I and II (p=0,9995), as well as there was no significant difference in between anti-VEGF users (groups I and III, p=0,8711) and there was no significant difference in between groups II and III (p=0,059). In terms of BCVA, at week 48 there was no significant difference between randomized Groups I and II (p=0,4473), as well as, the Group III had no significant difference compared to each randomized Group I (p=1,000) and II (p=0,4463). The initial 24 weeks followed-up, the mean intraocular pressure (IOP) had not significant change related to baseline levels at any week visit follow-up study in all Groups I, II and III (p>0,05). Forward 24^a week, there was significant increase of mean IOP levels in the Group II in week visit 28-44 range (p<0,05). Consequently, following randomization up to 20 patients have required one antiglaucomatous eyedrops at least and eighteen of these 18/20 (90%) belonged Group II. One eye (3,2%) from Group II required incisional glaucoma surgery 2 months after randomization (at week 32). **Conclusions:** In eyes with pDME after 24 weeks of treatment with prn-IVB, there was no difference between continued treatment with prn-IVB versus a treatment switch to prn-IVT with respect to mean BCVA or mean CST at week 48. However, BCVA was stable in the prn-IVB group, while prn-IVT was associated with BCVA reduction from baseline and a higher risk of IOP elevation.

Keywords: Diabetic retinopathy. Diabetic macular edema. Intravitreal injection. Bevacizumab. Triamcinolone. Optical coherence tomography.

Lista de Figuras

- Figura 1 -** (A) retinografia colorida da região foveal com edema macular diabético (EMD) associado à presença de exsudatos duros (setas amarelas), espessamento retiniano (seta preta) e microhemorragias (seta vermelha); (B) e (C) tomografia de coerência óptica (TCO) demonstrando corte linear horizontal (acima) e vertical (abaixo) da região foveal com presença de cistos (ponta das setas) em camada interna retiniana; (D) retinografia fluorescente fase precoce; (E) fase tardia, com hiperfluorescência por extravasamento da área macular; (F) retinografia fluorescente em maior aumento da área macular, evidenciando pontos focais de extravasamentos (setas brancas); (G) área difusa de extravasamento (hiperfluorescência tardia) através da parede dos capilares vasculares.....34
- Figura 2 -** (A) Tomografia de Coerência Óptica (TCO) da região foveal sem edema macular diabético (EMD). (B) TCO da região foveal com EMD. (C) Ilustração anatômico-histológica da retina sem EMD com seus plexus vasculares íntegros. (D) Ilustração anatômico-histológica da retina com EMD além de microhemorragias e exsudatos duros. (E) Ilustração celular harmônica dos capilares intraretinianos e a barreira hematoretiniana (BHR) íntegra. (F) Ilustração celular e capilar da quebra da BHR.....41
- Figura 3 -** Regulação da atividade de HIF-1 alfa dependente de O₂. Em ambiente de oxigenação celular adequada (painel em vermelho à direita), o HIF-1 alfa é hidroxilado nos específicos resíduos de prolina e asparagina pelas PHDs (*prolyl hydroxylase domain proteins*) e FIH (*Factor-inhibiting HIF-1*), respectivamente. A reação de hidroxilação utiliza O₂ e alfa cetoglutarato como substratos e geram CO₂ e succinato como produtos. Subunidades proliil-hidroxiladas de HIF-alfa são reconhecidas pelo VHL (proteína von Hippel-Lindau), que recruta o complexo BCCRE2 composto de elonguina B e C; CUL2, RBX1 e proteína ubiquinina ligase E2, levando à poliubiquinização dos resíduos de lisina de HIF-1 alfa, que geram degradação proteossomal. Hidroxilação dos resíduos de asparagina do sítio transaminação do HIF-1 alfa bloqueiam o recrutamento de cofatores p300 e CBP. Em ambiente de hipóxia celular (painel em azul á esquerda), as reações de hidroxilação são inibidas, levando ao acúmulo de HIF-1 alfa, que se dimeriza com HIF-1 beta, recruta cofatores e se liga à sequência 5'-(A/G)CGTG-3' localizada próxima aos genes alvos que ativam a transcrição.....48
- Figura 4 -** Expressão de HIF-1 alpha e VEGF em diferentes regiões da retina periférica de olhos com retinopatia falciforme. (A) Retinografia fluorescente utilizando ultracampo óptico demonstrando as diferentes zonas anterior (não-perfusão) e posterior (transição) aos neovasos (*sea fan*, seta amarela) na

fronteira (linha azul) entre retina perfundida e não-perfundida (região marginal, em roxo). A zona de transição (linha laranja), entre a zona marginal e a retina posterior perfundida (linha vermelha), contém capilares irregulares (*drop out*, seta laranja) pertencentes, ainda, às áreas vascularizadas (perfundidas). **(B)** Expressão de marcador endotelial CD34 (vermelho), GFAP (verde) e HIF-1 alpha (roxo) na retina perfundida, zona de transição e retina avascular. A expressão de HIF-1 alpha foi detectada nas células ativadas (GFAP+) de Mueller, micróglia e EPR, tanto na zona de transição quanto na área avascular (setas vermelhas), mas não na retina posterior (perfundida)50

Figura 5 - Imuno-histoquímica em amostras de tecido humano *post-mortem* congeladas evidenciando a expressão de HIF-1 alpha e VEGF de olhos com retinopatia falciforme não tratados com LASER. **(A)** Controle negativo do protocolo utilizando IgG. **(B)** Expressão vascular endotelial com marcador CD34 demonstrando impregnação dos neovasos emergidos para o vítreo (*sea fan*, em amarelo) na região de transição entre retina perfundida e não perfundida (linha tracejada vermelha), assim como presença de impregnação ao CD34 (setas laranjas) dos últimos vasos da retina interna perfundida e ausência de impregnação com CD34 na retina interna não perfundida periférica. **(C)** e **(D)** Expressão de HIF-1 alpha e VEGF nos neovasos emergidos para o vítreo (seta amarela), assim como expressão dos mesmos em retina interna (células gliais, mueller e vasculares) e EPR (setas roxas) tanto em área não perfundida (periférica, à direita da linha tracejada vermelha) quanto em retina interna e EPR (setas vermelhas) em áreas perfundidas (posterior, à esquerda da linha tracejada vermelha)51

Figura 6 - Regulação da atividade da MMP-2 pela hipóxia. **(1)** Estabilização do HIF-1alpha intranuclear das células de Mueller em hipóxia, induzindo expressão e secreção de VEGF. **(2)** VEGF atua nas células vizinhas endoteliais para promover neovascularização e edema. **(3A)** Estabilização do HIF-1 alpha intranuclear das células endoteliais em hipóxia, induzindo diretamente a expressão de Pro-MMP-2 e MT1-MMP. **(3B)** A expressão de Pro-MMP-2 também é induzida por VEGF. A MT1-MMP cliva o Pro-MMP-2 inativo a liberar MMP-2, que uma vez ativado pode auxiliar na construção de neovasos.....53

Figura 7 - Ilustração esquemática demonstrando a progressão da periferia não perfundida até o desenvolvimento de neovasos (“sea fans”) da RFP. **(A)** Retinografia fluorescente de um paciente com RFP demonstrando extensiva área de não-perfusão e desenvolvimento de neovasos “sea fans”. Em imagem aumentada de área localizada vascular mostra-se oclusão vascular pelas células

	sanguíneas falciformes. (B) Desenho esquemático de retina interna não perfundida levando a hipóxia das células de Mueller. (C) Acúmulo nuclear de HIF-1 induzindo expressão de VEGF e ANGPTL-4, que juntos atuam no estímulo de células endoteliais para promover patológica angiogenesis. (D) Neovascularização “sea fans” na fronteira entre áreas não-perfundidas e perfundidas55	
Figura 8 -	Ilustração esquemática pelo ETDRS dos setores da área macular. A região da fóvea (F) representa a espessura retiniana do subcampo central dentro de 1 mm de diâmetro, enquanto que externamente ao subcampo central localiza-se a espessura retiniana dos subcampos extracentrais (superior/inferior/temporal/nasal) internamente aos 3 mm de diâmetro, além da espessura retiniana dos subcampos extracentrais (superior/inferior/temporal/nasal), externamente aos 3 mm de diâmetro nos limites do diâmetro de 6 mm63	
Figura 9 -	Representação gráfica do tamanho da amostra, significativo aos grupos a serem comparados97	
Figura 10 -	Exemplos de três casos com edema macular diabético recrutados para o estudo. (A) Retinografia colorida do caso N15 do grupo I; (B) corte de tomografia de coerência óptica da visita basal e (C) da última visita com 48 semanas. (D) Retinografia colorida do caso N1 do grupo II; (E) corte de TCO da visita basal e (F) da última visita com 48 semanas. (G) Retinografia colorida do caso N16 do grupo III; (H) corte da TCO da visita basal e (I) da última visita com 48 semanas 100	
Figura 11 -	Fluxograma CONSORT (<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>)..... 101	
Figura 12 -	(A) Gráfico linear mensal das médias das espessuras retinianas dos subcampos foveais centrais (ERSC) durante as 48 semanas de estudo. Os círculos representam a média da ERSC (μm) e as barras, o seu respectivo intervalo de confiança (IC) de 95% em cada visita do estudo. Embora a média da ERSC tenha sido maior no grupo triancinolona intravítreo II (IVT, vermelho) durante 1º semestre em relação ao grupo bevacizumabe I (IVB, azul) e padrão serrilhado no 2º semestre, não houve diferença estatisticamente significativa em nenhuma visita do estudo entre os dois grupos randomizados. O Grupo respondedor III (IVB, cinza) demonstrando médias da ERSC menores que ambos grupos randomizados (I e II) durante todas visitas do estudo e diferença estatística em relação ao grupo II nas semanas *4 ($p=0,009$), *8 ($p=0,041$) e *24 ($p<0,0001$); mas também em relação ao grupo I na semana *24 ($p=0,0125$). Também houve tendência à significância estatística das ERSC médias do grupo	

III em relação ao grupo II nas semanas *16 ($p=0,078$) e *48 ($p=0,059$). **(B)**: Gráfico linear mensal das mudanças das médias das ERSC de cada grupo em relação à visita basal durante as 48 semanas de estudo. Grupo I, mostrando tendência à significância estatística na redução da ERSC nas visitas *28 ($p=0,0782$), *32 ($p=0,0945$), *36 ($p=0,0801$) e *48 ($p=0,0825$). Grupo II, demonstrando redução significativa da ERSC nas semanas *28 ($p=0,0002$) e *44 ($p=0,0002$). Grupo III, demonstrando redução significativa da ERSC na semana *24 ($p=0,0048$)..... 107

Figura 13 - (A) Gráfico linear mensal das médias da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) durante as 48 semanas de estudo. Os círculos representam a média da MAVC (logMAR) e as barras, o seu respectivo intervalo de confiança (IC) de 95% em cada visita. Embora a média da MAVC tenha sido maior no grupo triancinolona intravítreo II (IVT, vermelho) durante todas as visitas, os grupos randomizados bevacizumabe I (IVB, azul) e IVT (grupo II) não apresentaram diferença estatística em nenhuma visita de seguimento ($p>0,05$). O Grupo respondedor III (IVB, cinza), com médias da ERSC menores que as dos grupos randomizados (I e II) durante todas as visitas também não demonstrou diferença significativa em relação aos últimos ($p>0,05$). **(B)** Gráfico linear mensal das mudanças das médias da MAVC de cada grupo em relação à visita basal durante as 48 semanas de estudo. Grupo III, mostrando tendência à significância estatística na melhora da MAVC na visita *24 ($p=0,0784$). Grupo I, permanecendo estável durante todas as visitas, e grupo II com piora significativa da MAVC na visita *48 ($p=0,0435$) 109

Figura 14 - (A) Gráfico linear mensal das médias das pressões intraoculares (PIO) durante as 48 semanas de estudo. Os círculos representam a média da PIO (mmHg) e as barras, o seu respectivo intervalo de confiança (IC) de 95% em cada visita. Durante o primeiro semestre não houve diferença significativa em cada visita entre as PIO médias entre todos os grupos. Após randomização, o grupo II (IVT, vermelho) apresentou aumento significativo da PIO média em relação ao grupo bevacizumabe I (IVB, azul) nas semanas *32 ($p=0,0386$) e *44 ($p=0,0016$), assim como demonstrou tendência à significância estatística na visita *36 ($p=0,0867$). Em comparação com grupo III (IVB, cinza), o grupo II apresentou aumento significativo da média na PIO na visita *32 ($p=0,0006$). Entre os grupos usuários de IVB (I e III), a comparação das PIO médias durante todas as visitas não apresentou qualquer diferença significativa. **(B)** Gráfico linear mensal das mudanças das médias da PIO de cada grupo em relação à visita basal durante as 48 semanas de estudo. Grupo I, mostrando tendência à significância estatística no aumento da PIO média na visita *28

- ($p=0,0807$) e aumento estatisticamente significativo na visita 32^{*} ($p=0,0261$). Grupo II, demonstrando aumento significativo da PIO média nas semanas *28 ($p<0,0001$), *32 ($p<0,0001$), *36 ($p<0,0001$), *40 ($p=0,0009$) e *44 ($p<0,0001$). Grupo III, não apresentou aumento significativo em qualquer visita em relação à visita basal ($p>0,05$)..... 113
- Figura 15 -** Os gráficos de diamante resumem a distribuição da média do número de injeções dos grupos I, II e III após 48 semanas de tratamento. O centro horizontal das linhas representa a média, e as linhas horizontais superiores e inferiores os limites do intervalo de confiança de 95% e 5%, respectivamente 119
- Figura 16 -** Exemplos de TCO do grupo I nas visitas basais e na 24^a e 48^a semanas de seguimento. Diferentes alterações anatômico-estruturais foram avaliadas. CME, por exemplo, esteve presente nos casos N2, N16 e N23. Os casos N2 e N7 apresentaram DRIL. Placas hiperreflectivas foram encontradas no caso N7. Pontos focais hiperreflectivos foram vistos nos casos N2, N7, N23 e N42. Retina externa descontínua foi observada nos casos N2, N7, N16, N23. Progressivo SRD foi notado no caso N16 120
- Figura 17 -** Exemplos de TCO do grupo II nas visitas basais e na 24^a e 48^a semanas de seguimento. Diferentes alterações anatômico-estruturais foram avaliadas. CME, por exemplo, esteve presente nos casos N22, N24, N33 e N35. Pontos focais hiperreflectivos foram vistos nos casos N1, N24, N33, N34 e N35. Retina externa descontínua foi observada nos casos N1, N22, N35 e N44. SRD esteve presente nos casos N22, N24, N33, N34 N35 e progressivo no caso N44 121
- Figure 18 -** Exemplos de TCO do grupo III nas visitas basais e na 24^a e 48^a semanas de seguimento. Diferentes alterações anatômico-estruturais foram avaliadas. CME, por exemplo, esteve presente nos casos N30 e N40. Nos casos N13 e N26 observou-se a presença de DRIL. Pontos focais hiperreflectivos foram encontrados nos casos N26, N28 e N38. O caso N26 ainda revelou a presença de placa hiperreflectiva. Retina externa descontínua foi observada nos casos N13, N26 e N40 122
- Figura 19A -** TCO dos olhos pertencentes ao grupo I (10 olhos), nas visitas basais (coluna à esquerda), 24 semanas (coluna do meio) e 48 semanas (coluna à direita) do estudo. À esquerda da coluna referente às TCO das visitas basais estão demarcados retângulos representativos das alterações anatômicas presentes na visita basal: amarelo: representam pontos hiperreflectivos, exsudatos e placas hiperreflectivas; azul: presença de edema macular cistoide; verde: descolamento de retina seroso; vermelho:

desorganização das camadas internas retinianas; rosa
descontinuidade das camadas externas (membrana limitante
externa, faixa elipsoide e interdigitações do EPR) da retina..... 124

Figura 19B - TCO dos olhos pertencentes ao grupo I (10 olhos), nas visitas
basais (coluna à esquerda), 24 semanas (coluna do meio) e 48
semanas (coluna à direita) do estudo. À esquerda da coluna
referente às TCO das visitas basais estão demarcados retângulos
representativos das alterações anatômicas presentes na visita
basal: amarelo: representam pontos hiperreflectivos, exsudatos e
placas hiperreflectivas; azul: presença de edema macular
cistoide; verde: descolamento de retina seroso; vermelho:
desorganização das camadas internas retinianas; rosa
descontinuidade das camadas externas (membrana limitante
externa, faixa elipsoide e interdigitações do EPR) da retina..... 125

Figura 19C - TCO dos olhos pertencentes ao grupo I (12 olhos), nas visitas
basais (coluna à esquerda), 24 semanas (coluna do meio) e 48
semanas (coluna à direita) do estudo. À esquerda da coluna
referente às TCO das visitas basais estão demarcados retângulos
representativos das alterações anatômicas presentes na visita
basal: amarelo: representam pontos hiperreflectivos, exsudatos e
placas hiperreflectivas; azul: presença de edema macular
cistoide; verde: descolamento de retina seroso; vermelho:
desorganização das camadas internas retinianas; rosa
descontinuidade das camadas externas (membrana limitante
externa, faixa elipsoide e interdigitações do EPR) da retina..... 126

Figura 20A - TCO dos olhos pertencentes ao grupo II (10 olhos), nas visitas
basais (coluna à esquerda), 24 semanas (coluna do meio) e 48
semanas (coluna à direita). À esquerda da coluna referente às
TCO das visitas basais estão demarcados retângulos
representativos das alterações anatômicas presentes na visita
basal: amarelo: representam pontos hiperreflectivos, exsudatos e
placas hiperreflectivas; azul: presença de edema macular
cistoide; verde: descolamento de retina seroso; vermelho:
desorganização das camadas internas retinianas; rosa:
descontinuidade das camadas externas (membrana limitante
externa, faixa elipsoide e interdigitações do EPR) da retina..... 127

Figura 20B - TCO dos olhos pertencentes ao grupo II (9 olhos), nas visitas
basais (coluna à esquerda), 24 semanas (coluna do meio) e 48
semanas (coluna à direita). À esquerda da coluna referente às
TCO das visitas basais estão demarcados retângulos
representativos das alterações anatômicas presentes na visita
basal: amarelo: representam pontos hiperreflectivos, exsudatos e
placas hiperreflectivas; azul: presença de edema macular

cistoide; verde: descolamento de retina seroso; vermelho: desorganização das camadas internas retinianas; rosa: descontinuidade das camadas externas (membrana limitante externa, faixa elipsoide e interdigitações do EPR) da retina..... 128

Figura 20C - TCO dos olhos pertencentes ao grupo II (9 olhos), nas visitas basais (coluna à esquerda), 24 semanas (coluna do meio) e 48 semanas (coluna à direita). À esquerda da coluna referente às TCO das visitas basais estão demarcados retângulos representativos das alterações anatômicas presentes na visita basal: amarelo: representam pontos hiperreflectivos, exsudatos e placas hiperreflectivas; azul: presença de edema macular cistoide; verde: descolamento de retina seroso; vermelho: desorganização das camadas internas retinianas; rosa: descontinuidade das camadas externas (membrana limitante externa, faixa elipsoide e interdigitações do EPR) da retina..... 129

Figura 21 - TCO dos olhos pertencentes ao grupo III (14 olhos), nas visitas basais (coluna à esquerda), 24 semanas (coluna do meio) e 48 semanas (coluna à direita) do estudo. À esquerda da coluna referente às TCO das visitas basais estão demarcados retângulos representativos das alterações anatômicas presentes na visita basal: amarelo: representam pontos hiperreflectivos, exsudatos e placas hiperreflectivas; azul: presença de edema macular cistoide; verde: descolamento de retina seroso; vermelho: desorganização das camadas internas retinianas; rosa: descontinuidade das camadas externas (membrana limitante externa, faixa elipsoide e interdigitações do EPR) da retina..... 130

Lista de Tabelas

Tabela 1:	Escala de gravidade da retinopatia diabética.....	61
Tabela 2:	Escala de gravidade do edema macular diabético.....	62
Tabela 3:	Fatores de risco para retinopatia diabética, de acordo com alguns estudos epidemiológicos realizados.....	65
Tabela 4:	Agentes anti-VEGF	74
Tabela 5:	Características da avaliação basal dos pacientes dos grupos I, II e III.....	102
Tabela 6A:	Média e desvio padrão para espessura do subcampo foveal central e melhor acuidade visual corrigida para os grupos randomizados I (IVB) e II (IVT) durante 48 semanas de visitas do estudo	105
Tabela 6B:	Média e desvio padrão para espessura do subcampo foveal central e melhor acuidade visual corrigida para o grupo III durante 48 semanas de visitas do estudo	106
Tabela 7A:	Média e desvio padrão da pressão intraocular para os grupos randomizados I e II durante 48 semanas de visitas do estudo.....	110
Tabela 7B:	Média e desvio padrão da pressão intraocular para o grupo III) durante 48 semanas de visitas do estudo.....	111
Tabela 8:	Percentil de indivíduos de cada grupo que reduziram menos de 20%, ou $\geq 20\%$ comparativamente entre a 12 ^a visita e 48 ^a visita.....	116
Tabela 9:	Percentil de indivíduos de cada grupo que atingiram $\leq 300 \mu\text{m}$, em relação às semanas 12 e 48	117
Tabela 10:	Percentil do número de injeções de cada grupo	118
Tabela 11:	Percentil do número de padrão anatômico tomográfico de cada grupo.....	123

Lista de Símbolos e Abreviaturas

µm-	Micrômetro
AAO-	<i>American Academy of Ophthalmology</i>
AGEs-	Produtos-finais de glicação avançada
AGF-	Angiofluoresceinografia
AGO-	Antiglaucomatoso
AGPT2-	<i>Angiopoietin 2</i>
ANGPTL-4-	<i>Angiopoietin-like 4</i>
ANS-	Agência Nacional de Saúde
ANVISA-	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AO-	Ambos os olhos
AV-	Acuidade visual
AVC-	Acidente vascular cerebral
BHR-	Barreira hematorretiniana
CONSORT-	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
DCCT-	<i>Diabetes Control and Complications Trial Research Group</i>
DM-	Diabetes <i>mellitus</i>
DM1-	Diabetes melito tipo 1
DM2-	Diabetes melito tipo 2
DMRI-	Degeneração macular relacionada à idade
DP-	Desvio padrão
DRNS-	Descolamento retiniano neurosensorial
DRS-	<i>Diabetic Retinopathy Study</i>
DRT-	Descolamento de retina tracional
ECSF-	Espessura central do subcampo foveal

EM-	Edema macular
EMC-	Edema macular cistoide
EMD-	Edema macular diabético
EMDCS-	Edema macular diabético clinicamente significativo
EP-	Erro padrão
EPM-	Erro padrão da média
EPR-	Epitélio pigmentar da retina
ERSC-	Espessura retiniana no subcampo central
ET-1-	Endotelinas
ETDRS-	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
EUA-	Estados Unidos da América
FC-	Fotocoagulação
FDA-	<i>Food and Drug Administration</i>
FGF-	<i>Fibroblast growth factor</i>
FIH-1-	Fator de inibição do HIF-1
FRs-	Fotoreceptores
FSR-	Fluido subretiniano
GFAP-	<i>Glial fibrillary acidic protein</i>
HAS-	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1C-	Hemoglobina glicada
HCFMRP-USP-	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HIF-1-	<i>Hypoxia inducible factor 1</i>
HREs-	Elementos de resposta hipoxêmica
IAM-	Infarto agudo do miocárdio

IAPB-	Associação Internacional de Prevenção a Cegueira
IC-	Índice de confiança
ICAM-1-	Molécula de adesão intercelular tipo 1
IDF-	<i>International Diabetes Federation</i>
IGF-	<i>Insulin-like growth factor</i>
IL-	Interleucina
IRMA-	<i>Intraretinal microvascular abnormalities</i>
IVA-	Injeção intravítrea de aflibercept
IVB-	Injeção intravítrea de bevacizumabe
IVB-PRN-	Injeção intravítrea de bevacizumabe se necessário (do latim “ <i>pro re nata</i> ”)
IVD-	Injeção intravítrea de dexametasona
IVF-	Injeção intravítrea de fluocinolona
IVI-	Injeção Intravítrea
IVR-	Injeção intravítrea de ranibizumabe
IVT-	Injeção intravítrea de triancinolona
LogMAR-	Logarítimo do menor ângulo de resolução visual
MAVC-	Melhor acuidade visual corrigida
MMPs-	Metaloproteinases
MT1-MMP-	Metaloproteinase membrana tipo 1
NRP-	<i>Neuropilin</i>
NVD-	Neovascularização de disco
NVE-	Neovascularização extradiscal
O₂-	Oxigênio

OCT-	Tomografia de coerência óptica (do inglês <i>optical coherence tomography</i>)
PAF-	<i>Platelet-activating fator</i>
PRK-	<i>PKC-related kinase</i>
PCK-	Proteína C quinase
PDGFB-	<i>Platelet-derived growth fator B</i>
PEDF-	<i>Pigment epithelium-derived fator</i>
PFC-	Panfotocoagulação
PGF-	<i>Placental growth fator</i>
PIO-	Pressão intraocular
PRN-	<i>pro re nata</i>
PRP-	Panfotocoagulação a laser
qIVT-	Injeção intravítrea de triancinolona trimestral (do inglês <i>quarterly</i>)
RAGE-	Receptores AGEs
RD-	Retinopatia diabética
RDNP-	Retinopatia diabética não proliferativa
RDP-	Retinopatia diabética proliferativa
RFP-	Retinopatia falciforme proliferativa
ROCK-	Rho quinases
SCF-	<i>Stem cell fator</i>
SDF1-	<i>Stromal derived fator 1</i>
SD-OCT-	<i>Spectral-Domain</i>
SUS-	Sistema único de saúde
TAAC-	Triancinolona
TCLE-	Termo de consentimento livre e esclarecido

TCO-	Tomografia de coerência óptica
TD-OCT-	<i>Time Domain</i>
TGF-β-	Fator de crescimento transformado beta
TNF-	Fator de necrose tumoral
TREC-	Trabeculectomia
VEGF-	Fator de crescimento vascular endotelial
VHL-	<i>von Hippel-Lindau</i>
WHO-	<i>World Health Organization</i>
ZAF-	Zona avascular da fóvea

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	32
1.1. Diabetes e a retinopatia diabética	33
1.2. Epidemiologia	35
1.3. Fisiopatologia.....	41
1.3.1. Barreira hematoretiniana	42
1.3.2. AGEs (<i>Advanced Glycation End-Products</i>).....	45
1.3.3. Hipóxia e HIF-1 (<i>hypoxia inducible fator</i>).....	46
1.3.4. Fatores vasoativos HIF-1 dependentes.....	49
1.3.5. Outras recentes moléculas antiangiogênicas	57
1.4. Classificação da retinopatia Diabética.....	57
1.5. Edema macular diabético (EMD) e suas classificações.....	61
1.6. EMD e Tratamento.....	65
1.6.1. Tratamento clínico	65
1.6.2. Tratamento com LASER.....	66
1.6.3. Tratamento com corticóides	69
1.6.4. Tratamento com drogas anti-VEGF	73
1.6.5. Aderência ao tratamento e dispositivos de liberação lenta	84
1.6.6. Efeitos colaterais sistêmicos com uso de drogas anti-VEGF	85
1.6.7. Custos com uso de drogas anti-VEGF.....	86
2. OBJETIVOS.....	89
2.1. Objetivo geral	90
2.2. Objetivos específicos.....	90
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	91
3.1. Desenho do estudo e considerações éticas	92
3.2. Elegibilidade dos pacientes e avaliação inicial.....	92
3.3. Procedimentos do estudo	94
3.4. Critérios para utilizar colírios antiglaucomatosos	95
3.5. Seguimento, retratamento e resgate.....	95
3.5.1. Protocolo de retratamento	95
3.5.2. Terapia de resgate.....	96
3.6. Análise estatística e tamanho da amostra.....	96
4. RESULTADOS.....	98
4.1. Resultados gerais e demográficos.....	99
4.2. Resultados específicos das medidas.....	103
4.2.1. Espessura da retina do subcampo central (ERSC)	103
4.2.2. Melhor acuidade visual corrigida (MAVC)	108
4.2.3. Pressão intraocular	110
4.3. Terapia com colírios antiglaucomatosos.....	114
4.4. Cristalino e seu status	114
4.5. Terapia de resgate	114
4.6. Eventos adversos.....	115
4.7. Subanálises.....	116
4.7.1. Responsividade terapêutica após três e seis visitas	116
4.7.2. Associação entre resposta anatômica precoce à terapia IVB e resultados de longa data com a terapia continuada de IVB ou com a troca por IVT-TRI	116
4.7.3. Comparação da resposta anatômica ao critério de espessura adotado de $\leq 300 \mu\text{m}$ entre a 12 ^a semana e 48 ^a semana de visita	117

4.7.4. Percentil do número de injeções intravítreas nos grupos I, II e III	118
4.7.5. Média do número total de injeções entre os grupos I, II e III	118
4.7.6. Fatores de progressão da retinopatia diabética proliferativa	119
4.7.7 Análise estrutural das características do EMD à TCO.....	119
4.7.8. Dados tomográficos de todos os olhos por grupo	124
4.7.8.1. Grupo I	124
4.7.8.2. Grupo II	127
4.7.8.3. Grupo III	130
5. DISCUSSÃO	131
6. CONCLUSÕES	150
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	152
8. ANEXO.....	176
9. APÊNDICE.....	178

1- Introdução

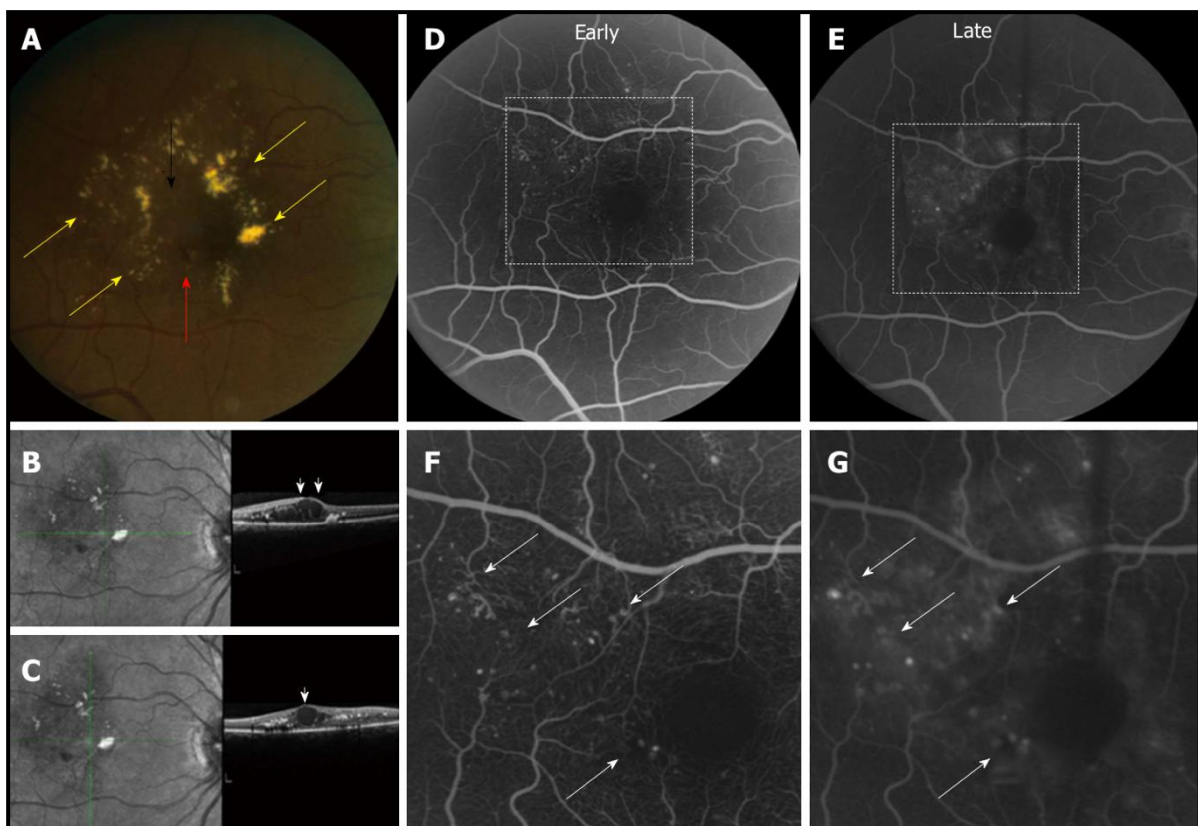
1.1 Diabetes e a retinopatia diabética

Diabetes Mellitus (DM) é um distúrbio do metabolismo dos carboidratos que induz hiperglicemia. Por sua vez, na DM a hiperglicemia pode ocasionar alterações microvasculares crônicas consequentes da ativação de vias bioquímicas que promovem estresse oxidativo, inflamação e disfunção vascular (Das et al., 2015). O risco de uma pessoa diabética apresentar danos na acuidade visual (AV) é 25 vezes maior que uma pessoa não portadora de diabetes (Zheng; He; Congdon, 2012). A retinopatia diabética (RD) é o conjunto de alterações microvasculares crônicas que ocorrem na retina e uma das mais importantes causas de perda de visão nos países desenvolvidos (Klein BEK; Klein R, 1990). A retinopatia diabética proliferativa (RDP) e o edema macular diabético (EMD) estão entre as principais causas de baixa AV e cegueira legal do mundo (Resnikoff et al. 2004; Cotter et al., 2006).

O controle clínico glicêmico, assim como dos níveis pressóricos adequados desempenham papel importante, tanto no desenvolvimento quanto na progressão da RD (Turner et al., 1998). Apesar dos avanços aos cuidados na DM, complicações ainda estão presentes por várias razões. A RDP, por exemplo, pode afetar até 20% dos indivíduos após 30 anos de DM, mesmo com controle rigoroso da glicemia (Nathan et al., 2009). O controle metabólico ideal pode ser difícil de ser alcançado ou até arriscado, em alguns casos, devido a crises agudas de hipoglicemia. Segundo os autores, somente 17% das pessoas, obtiveram níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) inferiores a 7% na última visita do estudo.

Apesar de muitos pacientes apresentarem controle glicêmico adequado, o não tratamento do EMD pode resultar em significativa perda da visão (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study - ETDRS*, 1985). O EMD, por sua vez, representa a maior causa de baixa de visão nos indivíduos da faixa etária ativa ao trabalho, e ocorre devido à quebra da barreira hematorretiniana (BHR) interna, possivelmente devido a um dos dois mecanismos (Bresnick, 1986): 1) extravasamento focal originário de microaneurismas; 2) extravasamento difuso originário da parede dos capilares (Figura 1).

Figura 1 - **(A)** retinografia colorida da região foveal com edema macular diabético (EMD) associado à presença de exsudatos duros (setas amarelas), espessamento retiniano (seta preta) e microhemorragias (seta vermelha); **(B)** e **(C)** tomografia de coerência óptica (TCO) demonstrando corte linear horizontal (acima) e vertical (abaixo) da região foveal com presença de cistos (ponta das setas) em camada interna retiniana; **(D)** retinografia fluorescente fase precoce; **(E)** fase tardia, com hiperfluorescência por extravasamento da área macular; **(F)** retinografia fluorescente em maior aumento da área macular, evidenciando pontos focais de extravasamentos (setas brancas); **(G)** área difusa de extravasamento (hiperfluorescência tardia) através da parede dos capilares vasculares



Fonte: Krispel et al. (2013).

Desde 1985, o tratamento do EMD clinicamente significativo (EMDCS) tinha como primeira linha de escolha o LASER focal e/ou em grade, suportado pelo estudo ETDRS (1985). O LASER focal era aplicado nos microaneurismas que extravasavam pelo exame de angiografia fluoresceínica, enquanto que o LASER em grade era aplicado difusamente nas áreas de extravasamento à angiografia fluoresceínica. Os parâmetros respaldados pelo ETDRS conseguiram diminuir em 50% o risco de perda visual significativa (ou seja, perda de pelo menos três linhas

ETDRS na melhor acuidade visual corrigida - MAVC) comparando com os olhos controles sem tratamento. Entretanto, esse padrão de LASER adotado não resultou em melhora significativa da (MAVC, ganho de pelo menos três linhas).

Em 2009, o *Diabetic Retinopathy Clinical Network* (DRCR.net, 2009) comparou o uso de triancinolona (TAAC) (1mg ou 4 mg) *versus* LASER durante três anos. Apesar de menores riscos em relação à hipertensão ocular, apenas 26% dos pacientes tratados com LASER macular ganharam 15 letras ou mais na MAVC durante os três anos. Portanto, na era antecedente ao uso dos anti-VEGF (Fator de crescimento vascular endotelial), o tratamento de primeira linha, como o uso de LASER e/ou TAAC, se tornou defasado e considerado como coadjuvante na era *posteriori* aos consagrados inibidores do VEGF. Os principais protocolos de pesquisas no tratamento do EMD surgidos nos anos 10-20s do século XXI, serão melhores elucidados, posteriormente.

1.2 Epidemiologia

A DM atinge cerca de 463 milhões de pessoas (ou 9,3% entre os adultos entre 20-79 anos de idade) em todo o mundo, das quais, quase que 35% apresentam RD (International Diabetes Federation - IDF, 2019; Saeedi et al., 2019). No Brasil (IDF, 2019; Saeedi et al., 2019), o número estimado de adultos (entre 20-79 anos) com diabetes chega a 16,780.8 milhões de indivíduos (15,045.1-18,697.9; 95% de intervalo de confiança - IC). Em 2050, a prevalência de diabetes aumentará em mais de três vezes no mundo inteiro; implicando, certamente, em importante preocupação desta doença na saúde mundial (Lam; LeRoith, 2012). A glicose é a principal fonte de energia do organismo, porém quando em excesso, pode trazer várias complicações à saúde. Quando não tratada adequadamente, o diabetes ainda pode facilitar o surgimento de outras comorbidades como infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência renal, problemas de visão, amputação de membros e lesões de difícil cicatrização, dentre outras complicações (Xie et al., 2017). Embora ainda não haja cura definitiva para o diabetes há vários tratamentos disponíveis que, quando seguidos de forma regular, proporcionam saúde e qualidade de vida para o paciente diabético (Barzilay et al., 1999).

Em importante estudo multicêntrico realizado no Brasil (em nove capitais), (*Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence*), Malerbi e Franco (1992) conseguiram, pela primeira vez no Brasil, utilizarem critérios diagnósticos internacionais delineados pela *World Health Organization* (WHO, 1985). Com isso foi possível concluir que a prevalência de DM (7,6%) da população brasileira assemelhou-se à encontrada nos EUA e na Europa. Encontrou-se também aumento da prevalência com a idade e o índice de 46% do total não diagnosticado. Entre os casos diagnosticados, 22,3% não estavam em tratamento, 7,9% usavam insulina, 40,7%, hipoglicemiantes, e 29,1% estavam em dieta.

Em 2019, estimou-se que globalmente 50.1% das pessoas entre 20-79 anos com diabetes não estão cientes de sua doença. É importante ressaltar que o diagnóstico precoce implica em menores chances de complicações e reduzidos gastos associados (IDF, 2019). Na África, por exemplo, onde há muitos países rurais de baixa renda, a proporção de pacientes diabéticos não diagnosticados chega a 59.7%, quase o dobro da proporção encontrada em países desenvolvidos (37.8%). No Brasil, o valor da proporção de pacientes diabéticos não diagnosticados chega a 46%, corroborando com o estudo de Malerbi e Franco (1992).

O aumento da população diabética resultará, concomitantemente, no aumento do número de pessoas com danos à visão pela RD, principal causa de perda visual severa na população com idade de trabalho (Lang, 2012). Globalmente, o diabetes resulta no gasto estimado de aproximadamente \$760 bilhões de dólares anual (IDF, 2019) em cuidados com a saúde, representando 4.5% de acréscimo em relação ao ano de 2017 e com projeção estimada de 8,6% (\$825 bilhões) e 11,2% (\$845 bilhões) de acréscimo entre 2030 e 2045, respectivamente. Dentre os países que mais gastam com os cuidados da saúde dos diabéticos estão EUA (\$294,6 bilhões de dólares), China (\$109 bilhões de dólares) e Brasil (\$52,3 bilhões de dólares). A Alemanha e o Japão encontram-se na 4ª e 5ª posições, com \$43,8 bilhões e \$23,5 bilhões, respectivamente.

Os pacientes diabéticos, além dos maiores gastos envolvidos na saúde, apresentam também pior qualidade de vida. Dentre as complicações, as doenças cardiovasculares e renais estão entre as principais causas de morte. A albuminúria é o mais precoce marcador clínico de doença renal no diabetes e um importante fator

preditor para doenças cardiovasculares. Diabetes mal cuidada reflete em maior número de complicações sistêmicas e frequentes hospitalizações, além do risco de morte precoce. As complicações do diabetes podem ser divididas em agudas e crônicas. As agudas incluem: hipoglicemia, cetoacidose diabética, estado hiperosmolar hiperglicêmico, coma, crises convulsivas, ou perda da consciência, e infecções. As crônicas incluem alterações microvasculares: nefropatia, neuropatia e retinopatia; macrovasculares: doença arterial coronariana (incluindo angina, e IAM), doença arterial periférica (AVC, encefalopatia e vasculopatia em membros inferiores). Além disso, o diabetes tem sido associado com taxas aumentadas de câncer, inabilidade física-cognitiva, tuberculose e depressão (IDF, 2019).

Foss et al. (1989) realizaram estudo analítico de uma amostra populacional de 546 indivíduos com DM tipo 2 (DM2), demonstrando alta frequência de complicações microvasculares, macrovasculares e neurológicas em pacientes com pobre controle glicêmico e diabetes de longa duração. Torquato et al. (2003) encontraram aumento na prevalência de DM (12,1%), quando comparado ao estudo de Malerbi e Franco (1992). Esses achados, possivelmente, refletem modificações ambientais relacionadas ao aumento progressivo da população urbanizada, com taxas aumentadas de sedentarismo e obesidade, consequentes ao estilo de vida modificado.

O *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e o *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) (DCCT, 1993; UKPDS, 1998) já apontaram que complicações crônicas, como a RD, começam a se desenvolver quando os valores da HbA1c estão situados de modo permanente acima de 7%, portanto atualmente, a manutenção do valor da HbA1c abaixo de 7% é considerada como uma das principais metas no controle do DM (Pimazoni Netto et al., 2009).

Outros estudos recentes sugerem diminuição na prevalência da RD. Maior eficácia no tratamento da DM (melhor controle da glicemia e da pressão arterial sanguínea), diagnóstico precoce (por meio de programas de rastreamento e de redução na taxa glicêmica para definir o portador da doença) e avanços propedêuticos para examinar a retina são fatores que, possivelmente, estão associados a este decréscimo (Brown; Pedula; Summers, 2003; Klein, 2003; Ozmen; Boyvada, 2003). Devido a esses fatores, Brown, Pedula e Summers (2003)

revelaram que portadores de DM2 apresentaram menor prevalência de retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) leve, quando comparado aos resultados do estudo de *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetes Retinopathy* (WESDR) (Klein et al. 1984); por outro lado, não foi observada mudança na progressão para formas avançadas da RD (Brown; Pedula; Summers, 2003).

Vários estudos têm demonstrado que a chave para a redução de complicações diabéticas, incluindo a RD, encontra-se no rigoroso controle metabólico (DCCT, 1993; UKPDS, 1998). Embora esses resultados tenham sido utilizados para desenvolver diretrizes para o atendimento ao paciente em todo o mundo, considerável morbidade associada à RD permanece, e esta doença ainda é a principal causa de cegueira entre as pessoas com idade entre 20-64 anos, nos Estados Unidos (Fong et al., 2004).

Conforme já citado, a RD é a principal causa de baixa de visão em adultos aptos ao trabalho (20-65 anos) e aproximadamente uma em cada três pessoas diabéticas apresenta algum grau de RD e um em cada 10 indivíduos diabéticos irão desenvolver formas mais graves da doença. Pelas estimativas da Associação Internacional de Prevenção a Cegueira (IAPB), 145 milhões de pessoas apresentaram alguma forma de RD e cerca de 45 milhões sofreram com as formas mais graves da RD em 2015 (Congdon; Friedman; Lietman, 2003). A prevalência de qualquer retinopatia em pessoas diabéticas alcança 35%, enquanto que a RDP apresenta 7% de prevalência (Yau et al., 2012). Globalmente, 7,6% dos pacientes diabéticos pesquisados têm sido diagnosticados com EMD (Cavan et al., 2017). A proporção de casos de cegueira atribuídos à RD aumentou de 2,1% (1990) para 2,6% (2010). Na América Latina essa proporção de cegueira foi ainda maior, 5,5% em 2010 (Bourne et al., 2013).

Cerca de 95% dos pacientes com diabetes melito tipo 1 (DM1) e 60% daqueles com DM2 são afetados pela RD, sendo a principal causa de cegueira legal em adultos. Esses dados explicam o risco 25 vezes maior de cegueira em pacientes com DM do que na população em geral (Klein et al., 1984; 1989). No estudo do WESDR (Klein et al., 2009) evidenciou-se que o tipo e duração da DM são fatores importantes para o aparecimento e a progressão da RD. No caso de portadores de DM2, os autores relataram que, em 15 anos de DM, aproximadamente 10% dos

pacientes evoluíram para RDP, sendo observada maior incidência naqueles usuários de insulina. O WESDR revelou ainda, que após período superior a 10 anos, 24% dos pacientes apresentavam EMD e em 10% deles esse edema era clinicamente significativo, ameaçando a visão, e também registrou que após 20 anos de evolução do diabetes, cerca de 99% dos diabéticos insulino dependentes e 60% dos não insulino dependentes apresentavam alguma forma de RD.

Wong et al. (2006) desenvolveram um estudo transversal com 778 pacientes diabéticos envolvendo quatro diferentes grupos étnicos (brancos, negros, hispânicos e chineses), com o objetivo de avaliar a prevalência da RD, do edema macular (EM), EMDCS e da retinopatia com ameaça à visão na amostra total. A prevalência global de qualquer retinopatia foi de 33,2%, qualquer EM 9,0%, EMDCS 5,6% e retinopatia com risco à visão 7,9%. Foi observada RDNP mínima em 14,9% da amostra total dos diabéticos, leve a moderada em 14,4% e grave a RDP em 3,9%.

No Brasil, o primeiro estudo multicêntrico que estimou a prevalência da RD em pacientes com DM1 foi realizado recentemente por Melo et al. (2018). A prevalência de qualquer grau de retinopatia chegou a 35%, sendo que 12% desses apresentaram formas severas com alto risco de ameaça visual e requereram imediata avaliação para possível tratamento. Os autores ainda constataram altos níveis de HbA1c que poderiam ser justificados pela irregular aderência à terapia com insulina e também aos hábitos dietéticos inadequados. Outros fatores como condições socioeconômicas e nível educacional também se relacionaram aos níveis altos de HbA1c, de acordo com Gomes et al. (2017).

Cury Jr, Maniglia e Abad (2018) determinaram a prevalência de RD no sistema de saúde público, em São José do Rio Preto-SP. Dentre os 710 pacientes avaliados (1420 olhos), 16,3% apresentaram qualquer tipo de RD (desses, 19,6% com RDP). Os maiores fatores de risco para desenvolvimento de RD foram o tempo de DM e o controle glicêmico.

Um das grandes dificuldades quando se faz estudos epidemiológicos (principalmente em países subdesenvolvidos) com pacientes diabéticos reside em determinar o tempo de instalação da doença. Souza EV, Souza NV e Rodrigues (2004) avaliaram dados de pacientes diabéticos do Programa de Atendimento Multidisciplinar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

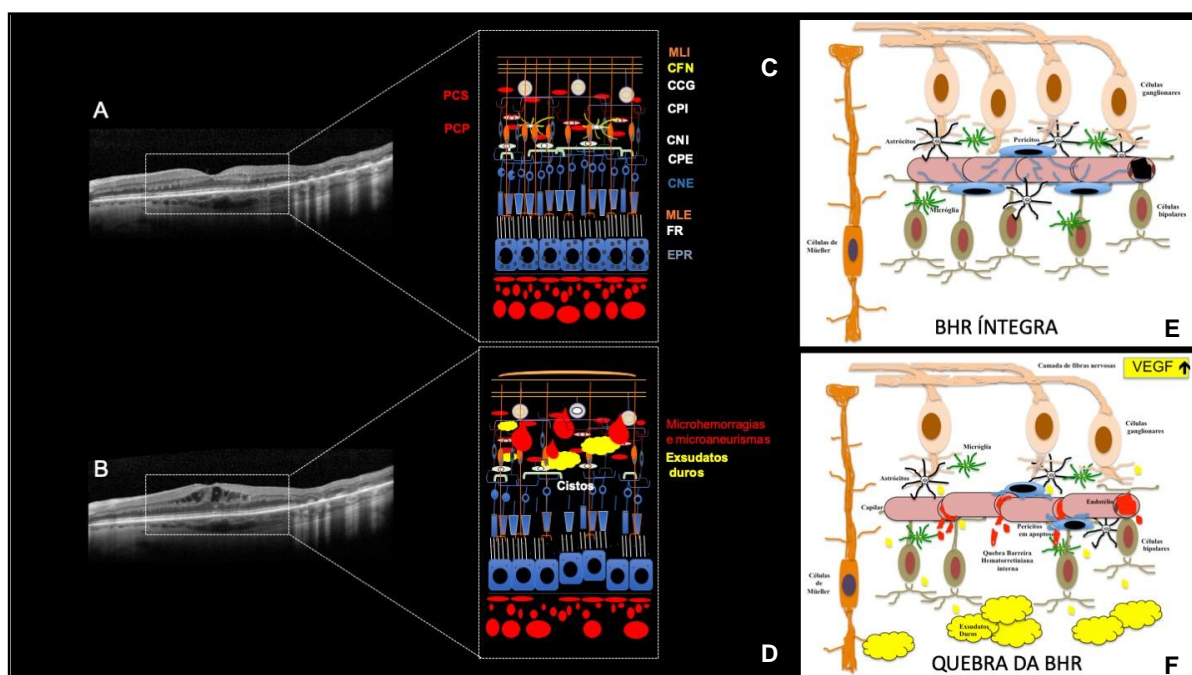
da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) (criado em 1983), dividindo os pacientes em grupos de acordo com o tempo de seguimento, uma vez que não se dispunha de dados confiáveis a respeito do tempo de instalação da doença. Sendo assim, Grupo A: 0-4 anos; Grupo B: 5-9 anos; Grupo C: 10-14 anos e Grupo D: 15-19 anos. A frequência de RD por grupo foi de: Grupo A (16%), Grupo B (29%), Grupo C (36%) e Grupo D (44%). Observou-se diferença estatisticamente significativa entre o grupo A e os outros grupos ($p < 0,05$). Entre os grupos B, C e D não houve diferença estatística ($p > 0,05$). Os possíveis motivos para tais resultados seriam o grande número de pacientes no grupo A com um único atendimento, sendo que muitos deles perderam o seguimento; e os pacientes com RD mostraram maior adesão ao tratamento, atendendo com maior empenho aos retornos. Um dado importante foi a presença de RDP em 40% dos pacientes com RD no Grupo A. Sabe-se que a RDP não se instala em pacientes com DM1 antes de 3-5 anos de doença e o tempo de aparecimento é ainda maior no DM2, em torno de 5-7 anos. Dessa forma, conclui-se que o diabetes foi diagnosticado tardiamente ou os pacientes estavam sendo encaminhados tardiamente ao oftalmologista. Os autores observaram ainda prevalência geral da RD de 24%, sendo que 65% nunca haviam sido submetidos a exame de oftalmoscopia.

O EMD é a principal causa de baixa AV em pacientes com diabetes e pode ocorrer em praticamente qualquer fase do desenvolvimento da RD, representando a principal causa de deficiência visual nesses pacientes. O EM dentro de um disco de diâmetro do centro da mácula é encontrado em até 9% da população diabética, sendo que aproximadamente 40% desses pacientes apresentam acometimento central da mácula (Klein et al., 1984). Quanto pior a severidade da retinopatia, maior a proporção de olhos com EMD. Por exemplo, o EMD pode estar presente em 3% dos olhos com RDNP leve, em 38% dos olhos com RDNP moderada a severa e em 71% dos olhos com RDP (Klein et al., 1984). É estimado que 29% dos pacientes com diabetes acima de 20 anos de diagnóstico da doença desenvolverá EMD (ETDRS, 1985; Klein et al., 1995; Fong et al., 1999; Porta; Bandello, 2002).

1.3 Fisiopatologia

A RD é uma doença multifatorial e sua patogenia é extremamente complexa. Na atualidade, acredita-se que a disfunção retiniana gerada pelo diabetes pode ser vista como uma alteração complexa da unidade neurovascular retiniana. Essa unidade refere-se à conectividade física e bioquímica entre as células neuronais, células da glia (müller e astrócitos) e células vasculares especializadas (Figura 2). Essa íntima associação entre glia e neurônios permite a homeostase energética e regulação balanceada da neurotransmissão. Além disso, a unidade neurovascular permite a formação da BHR que controla o fluxo de fluidos e metabólitos para o parênquima (meio extracelular) (Hawkins; Davis, 2005; Su et al., 2009).

Figura 2. (A) Tomografia de Coerência Ótica (TCO) da região foveal sem edema macular diabético (EMD). (B) TCO da região foveal com EMD. (C) Ilustração anatômico-histológica da retina sem EMD com seus plexus vasculares íntegros. (D) Ilustração anatômico-histológica da retina com EMD além de microhemorragias e exsudatos duros. (E) Ilustração celular harmônica dos capilares intraretinianos e a barreira hematoretiniana (BHR) íntegra. (F) Ilustração celular e capilar da quebra da BHR



Fonte: Rodrigues et al. (2015).

A exposição crônica à hiperglicemia e a outros fatores de riscos adjuvantes (por exemplo, hipertensão arterial sistêmica - HAS) levam a crer no início de uma cascata bioquímica e fisiológica com associação inflamatória gerando danos na microvasculatura retiniana, assim como na disfunção neuronal retiniana (Bhagat et al., 2009). O comprometimento microvascular pode ser antecedido pelo comprometimento neuronal, conforme alguns autores (Antonetti et al. 2006; PKC-DRS2 Group et al., 2006) elucidam que a perda de receptores de insulina estimulam a neurodegeneração com aumento da apoptose celular neuronal devido ao aumento dos níveis de glutamato extracelular. Estudos recentes mostraram que a disfunção neuronal foi detectada em pacientes diabéticos pela sensibilidade ao contraste e visão de cores e em análises de eletrorretinografia e eletrorretinograma multifocal (Bears et al. 2004; Han et al., 2004).

As alterações histológicas, como perda de pericitos, endotélio e espessamento da membrana basal podem ocorrer mesmo antes da RD tornar-se clinicamente aparente. Os pericitos normais possuem presumida função contrátil (abundante número de actina na musculatura lisa) que auxilia a regular o fluxo capilar e pressão parcial de oxigênio. Acredita-se que a perda de pericitos seja antecedida pela perda de células endoteliais capilares (Mizutani; Kern; Lorenzi, 1996). Os microaneurismas são considerados como a primeira manifestação clínica visualizada ao exame oftalmológico.

1.3.1 Barreira hematoretiniana

A BHR consiste em dois componentes: BHR interna e externa. A BHR interna é composta, primariamente, pelas “tight junctions”, entre as células endoteliais, e pela complexa rede glial (astrócitos e células de müller) bem diferenciada que atua na manutenção da baixa permeabilidade do meio (Nishikiori et al., 2007). A BHR externa é formada pelas “tight junctions”, entre as células do EPR, incluindo as “zonula ocludens” com proeminente desmossomos (Cunha-Vaz, 1966). Acredita-se que ambos os componentes (interno e externo) da BHR desempenham papel importante na estabilidade da permeabilidade vascular em pacientes diabéticos. Em estudo utilizando modelo animal, ambas as BHR (interna e externa) estavam com a

permeabilidade comprometida após oito dias de indução do diabetes pela streptozotocina (Do Carmo et al., 1998). Em estudos com cultivo de células do epitélio pigmentar da retina (EPR) averiguou-se, pelas mesmas, o estímulo da proliferação de capilares endoteliais e pericitos, implicando na interdependência de ambas as BHR (interna e externa) (Wong et al., 1987). Além disso, as células do EPR podem secretar citocinas com efeito vascular parácrino, importante para sobrevivência das células endoteliais adjacentes (Do Carmo et al., 1998).

O movimento de água e eletrólitos através da BHR é controlado por dois mecanismos: passivo (bi-direcional) e ativo (da retina em direção à coriocapilar pela atuação da bomba Na-K presente na membrana do EPR). A quebra da BHR leva ao influxo anormal de fluido para retina neurosensorial que pode exceder ao efluxo e causar acúmulo de fluido intrarretiniano na mácula.

Os fatores e mecanismos que geram a quebra da BHR são multifatoriais. Mudanças nas “tight junctions”, perda de pericitos, perda de células endoteliais, leucostasis dos vasos retinianos, produção aumentada de vesículas de transporte, aumento da permeabilidade da superfície das células endoteliais e do EPR e vasodilatação estão entre os principais. Entre os mecanismos bioquímicos propostos para esclarecer todo dano celular envolvido estão: inflamação, formação dos produtos-finais de glicação avançada (AGEs), promoção da via polioliol, ativação da proteína C quinase (PCK) e estimulação do estresse oxidativo/hipóxia (Goh; Cooper, 2008). Portanto, a BHR interna compreende-se das células endoteliais com suas “tight junctions” (sendo a “zona ocludens” o principal elemento) intercelulares conectadas bem próximas a uma rede diferenciada de células neuronais e gliais. A vizinhança celular diferenciada desempenha papel importante na manutenção e sustentação da BHR interna, conforme explanação subsequente:

- a) Células da Glia: Os astrócitos (principais guias da migração de células vasculares durante a vida fetal), em combinação com as células de Mueller induzem a formação das proteínas (por exemplo: expressão de ZO-1) formadoras das “tight junctions” (Gardner et al., 1997). Tais células são susceptíveis a alterações estruturais e funcionais precoces causadas pelas AGEs sob condições hiperglicêmicas da diabetes, antes mesmo das alterações vasculares (Barber et al., 1998). Essas

alterações resultariam na indução de VEGF e aumento da permeabilidade (Nishikiori et al., 2007).

- b) Pericitos: São células da microvasculatura mural que promovem estabilidade estrutural (Hammes et al., 2002). Estão entre as principais células envolvidas nas alterações estruturais precoces (por exemplo: apoptose) causadas pela diabetes (Podestà et al., 2000). A perda de pericitos favorece a morte das células endoteliais dos capilares retinianos, levando a dilatação capilar, microaneurismas, isquemia retiniana, estímulo a produção de VEGF e aumento da permeabilidade vascular, assim como angiogênese. Os pericitos expressam receptores de AGEs e, portanto, são susceptíveis aos danos provocados pelos AGEs que estão abundantes na hiperglicemia (Kim et al., 2015).
- c) Células endoteliais: Espessamento da membrana basal, perda celular de pericitos, remodelamento e afinamento da camada de células endoteliais estão presentes nos estudos em modelos animais usando ratos com até 20 semanas de diabetes. O surgimento da morte celular endotelial com a evolução do diabetes é o ponto crucial que precede a formação dos capilares acelulares (Dosso; Leuenberger; Rungger-Brändle, 1999). O resultado da formação de capilares acelulares gera os eventos isquêmicos retinianos irreversíveis. A adesão anormal leucocitária precoce ao endotélio vascular é considerada importante fator iniciatório da RD no modelo animal que está fortemente associado à oclusão capilar e quebra da BHR (Joussen et al., 2001). Esses últimos autores hipotetizaram que capilares acelulares podem ser resultado da injúria ao endotélio celular pela adesão leucocitária via receptor Fas-FasL mediando a apoptose.
- d) Leucostasis dos vasos retinianos: Embora o diabetes não seja tradicionalmente considerado uma doença inflamatória, a presença da adesão de leucócitos ao endotélio vascular é notado e considerado um dos primeiros eventos histológicos observado no diabetes (Miyamoto et al., 1999). As consequências da adesão leucocitária seriam indução de apoptose dos pericitos e células endoteliais levando à obstrução

vascular com subsequente não perfusão, liberação de citocinas que invocam o aumento da permeabilidade vascular. A interação entre as células endoteliais e leucócitos é mediada, principalmente, pela molécula de adesão intercelular tipo 1 (ICAM-1). A expressão aumentada da ICAM-1 representa um dos primeiros eventos na RD. A inibição dos receptores AGEs (RAGE) com PEDF (pigment epithelium-derived factor) ou fosfato piridoxal tem sido relatada na inibição de leucostasis e expressão de ICAM-1 (Kaji et al., 2007).

1.3.2 AGEs (*Advanced Glycation End-Products*)

Os AGEs são formados em situações de hiperglicemia crônica e possivelmente considerados os principais contribuidores da microvasculopatia diabética precoce. Formam-se nos amino grupos de proteínas, lipídeos e DNA através de complexas ligações cruzadas e levam à modificação estrutural e funcional das proteínas (Joussen et al., 2001). As células da glia e vasculares retinianas, quando expostas a alta concentração de glicose por 7-10 dias, apresentam níveis elevados de AGEs (Padayatti et al., 2001). Na retina, os AGEs alteram estruturas proteicas intra e extracelulares, além de elevarem o estresse oxidativo e inflamatório, o que provocaria uma disfunção vascular consequente (Glenn et al., 2007). Portanto, os efeitos mais relevantes dos AGEs para retina incluem quebra da BHR, regulação aumentada de VEGF, assim como associação da diminuição do estímulo de PEDF.

Os AGEs podem estimular a expressão de ICAM-1 e CD-18 nas células endoteliais, possivelmente devido aos níveis aumentados de fatores de transcrição como o NF-kappa B, facilitando a adesão inapropriada leucocitária (Moore et al., 2003). A ativação dos RAGE nas células de Mueller estimulam a expressão de GFAP (*glial fibrillary acidic protein*), que acarreta o aumento da regulação de VEGF (PKC-DRS2 Group et al., 2006). Nas células endoteliais, os AGEs podem afetar a expressão genética de endotelinas (ET-1) e aumentar a expressão de VEGF, principalmente com associação da hipóxia (Lu et al., 1998). Treins et al. (2001) documentaram que os AGEs aumentam a expressão de RNAm de VEGF nas células humanas epiteliais ARPE-19 via ativação da cascata ERK, mesma cascata

que esta acionada em condições de hipóxia via ativação do fator de transcrição HIF-1 (*hypoxia inducible factor 1*), que leva ao aumento da expressão genética de mais de 70 genes e de específicos receptores de ligação HIF-1 em resposta adaptativa vital à hipóxia, seja em nível sistêmico (eritropoiese), em tecido local (angiogênese) ou intracelular (glicólise) (Semenza, 1998, 2000).

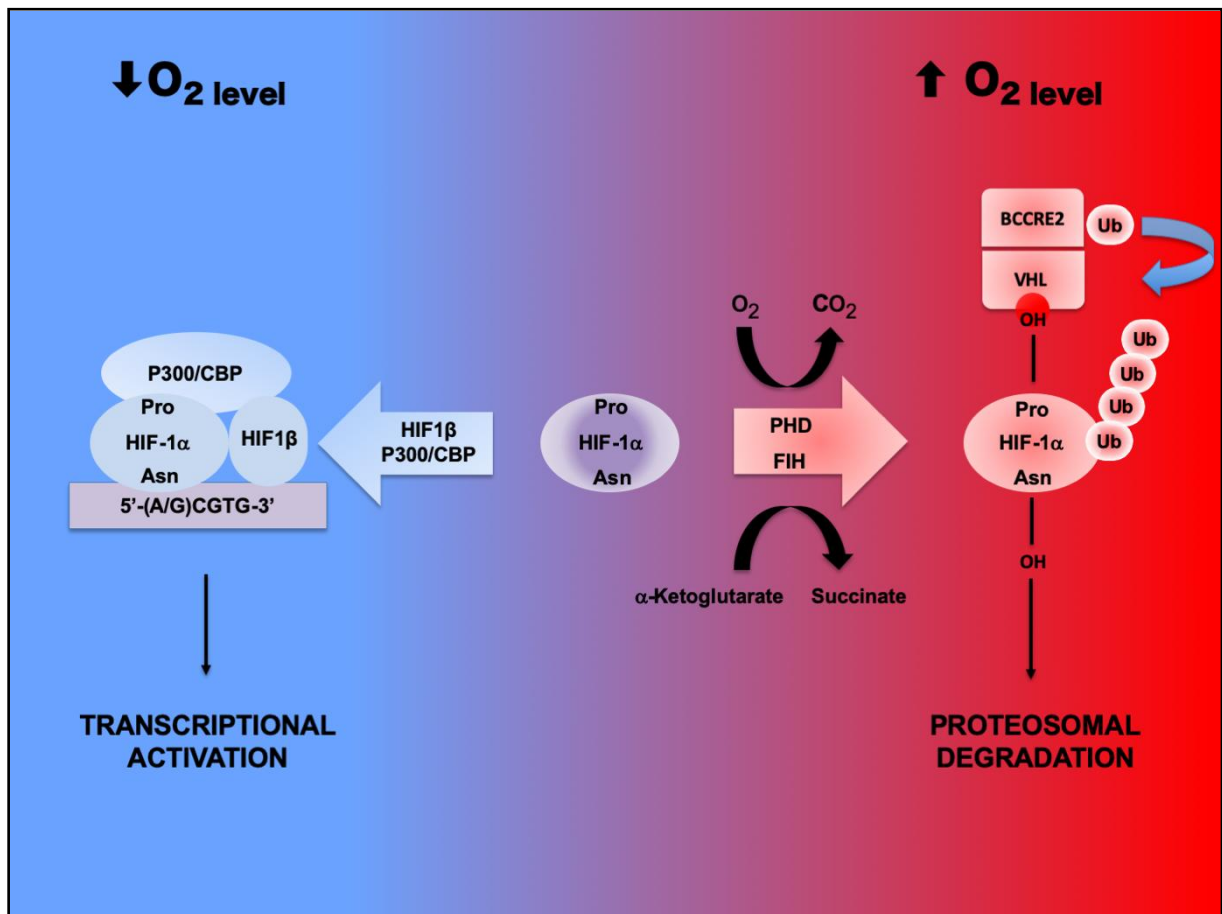
1.3.3 Hipóxia e HIF-1 (*hypoxia inducible factor*)

Gregg L. Semenza, William G. Kaelin Jr. e Peter J. Ratcliffe, médicos e pesquisadores que receberam prêmio NOBEL em medicina e fisiologia em 2019 (Zhang et al., 2019), há décadas desenvolvem estudos descrevendo as amplas funções do HIF como principal regulador global da homeostase do oxigênio nos seres humanos. Wang e Semenza (1995) e Wang et al. (1995) purificaram e clonaram pela primeira vez esse fator de transcrição, sendo nomeado de HIF-1. O HIF-1 é expresso em todos os tipos de células e é o maior regulador da homeostase de O₂ (oxigênio), desempenhando papel chave, tanto no desenvolvimento embriológico quanto na fisiologia do período pós-natal de todas as espécies metazoárias dos seres vivos. Portanto, o HIF-1 tem função primordial de mediar respostas adaptativas que permitem as células sobreviverem em momentos de depleção de O₂. O adulto humano contém aproximadamente 10¹⁴ células supridas pelo O₂ provindo pelo sistema vascular regular. Inúmeras condições isquêmicas patológicas dependem da maquinária intracelular envolvendo o HIF-1, entre elas: doenças vasculares cardíacas, doenças arteriais periféricas, câncer, apneia do sono, processo de cicatrização, colites inflamatórias isquêmicas, entre outras (Semenza, 2012).

O HIF-1 é um fator de transcrição heterodimérico composto das subunidades HIF-1 alpha e HIF-1 beta, que media respostas adaptativas à hipóxia/isquemia onipresente em todas as células nucleares (Figura 3). A atividade de HIF-1 alpha está diretamente ligada à concentração celular de O₂ e sob condições de normóxia é alvo de degradação proteassomal através de hidroxilação do resíduo prolina pela enzima *prolil-4-hidroxilase*, que utiliza alfa-cetoglutarato e O₂ como substratos. A prolil-hidroxilação do HIF-1 alfa é requerida para ligação com a proteína von Hippel-

Lindau (VHL) e para o recrutamento de proteína-ubiquinina E3 *ligase*, resultando na ubiquitinação do HIF-alfa e degradação proteassomal. A hidroxilação do resíduo de asparagina do HIF-1 alfa pelo fator de inibição do HIF-1 (FIH-1) impede a ligação de cofatores transcripcionais CBP e p300. Sob condições de hipóxia, há a inibição das atividades enzimáticas de prolil e asparagil hidroxilases resultando no rápido aumento dos níveis de HIF-1 alfa e sua atividade transcripcional em conjunto com sua dimerização ao HIF-1 beta, que são ligados aos elementos de resposta hipoxêmica (HREs), que atuam como ativadores do sítio *cis* que determina os genes alvos a serem ativados pelo HIF-1. Os HREs contêm a sequência local de HIF-1 *core-nucleotídeo* 5'-(A/G)CGTG-3' para ligação. O resultado do aumento da atividade proteica do HIF-1 alfa no núcleo celular favorece sua formação heterodimérica com HIF-1 beta, que é capaz de se ligar a específicos DNAs de uma ampla gama de genes e ativar suas expressões genéticas. No processo de angiogênese (formação de neovasos a partir de vasos pré-existentes em contexto de hipóxia), por exemplo, uma série de fatores de crescimento angiogênico é induzida pela atividade transcripcional do HIF-1: VEGF, SDF1 (*stromal derived factor 1*), AGPT2 (*angiopoietin 2*), PGF (*placental growth factor*), PDGFB (*platelet-derived growth factor B*), e SCF (*stem cell factor*) (Rey; Semenza, 2010). Os receptores envolvidos para estes fatores são: VEGFR1-2 para o VEGF, CXCR4 para SDF1, TIE2 para ANGPT2, VEGFR1 para PGF, PDGFR alpha/beta para PDGFB e C-KIT para SCF. Todos são expressados na superfície vascular endotelial celular e nas células musculares lisas dos pericitos vasculares.

Figura 3 - Regulação da atividade de HIF-1 alfa dependente de O_2 . Em ambiente de oxigenação celular adequada (painel em vermelho à direita), o HIF-1 alfa é hidroxilado nos específicos resíduos de prolina e asparagina pelas PHDs (*prolyl hydroxylase domain proteins*) e FIH (*Factor-inhibiting HIF-1*), respectivamente. A reação de hidroxilação utiliza O_2 e alfa cetoglutarato como substratos e geram CO_2 e succinato como produtos. Subunidades proil-hidroxiladas de HIF-alfa são reconhecidas pelo VHL (proteína von Hippel-Lindau), que recruta o complexo BCCRE2 composto de elonguina B e C; CUL2, RBX1 e proteína ubiquinina ligase E2, levando à poliubiquinização dos resíduos de lisina de HIF-1 alfa, que geram degradação proteossomal. Hidroxilação dos resíduos de asparagina do sítio transaminação do HIF-1 alfa bloqueiam o recrutamento de cofatores p300 e CBP. Em ambiente de hipóxia celular (painel em azul à esquerda), as reações de hidroxilação são inibidas, levando ao acúmulo de HIF-1 alfa, que se dimeriza com HIF-1 beta, recruta cofatores e se liga à sequência 5'-(A/G)CGTG-3' localizada próxima aos genes alvos que ativam a transcrição

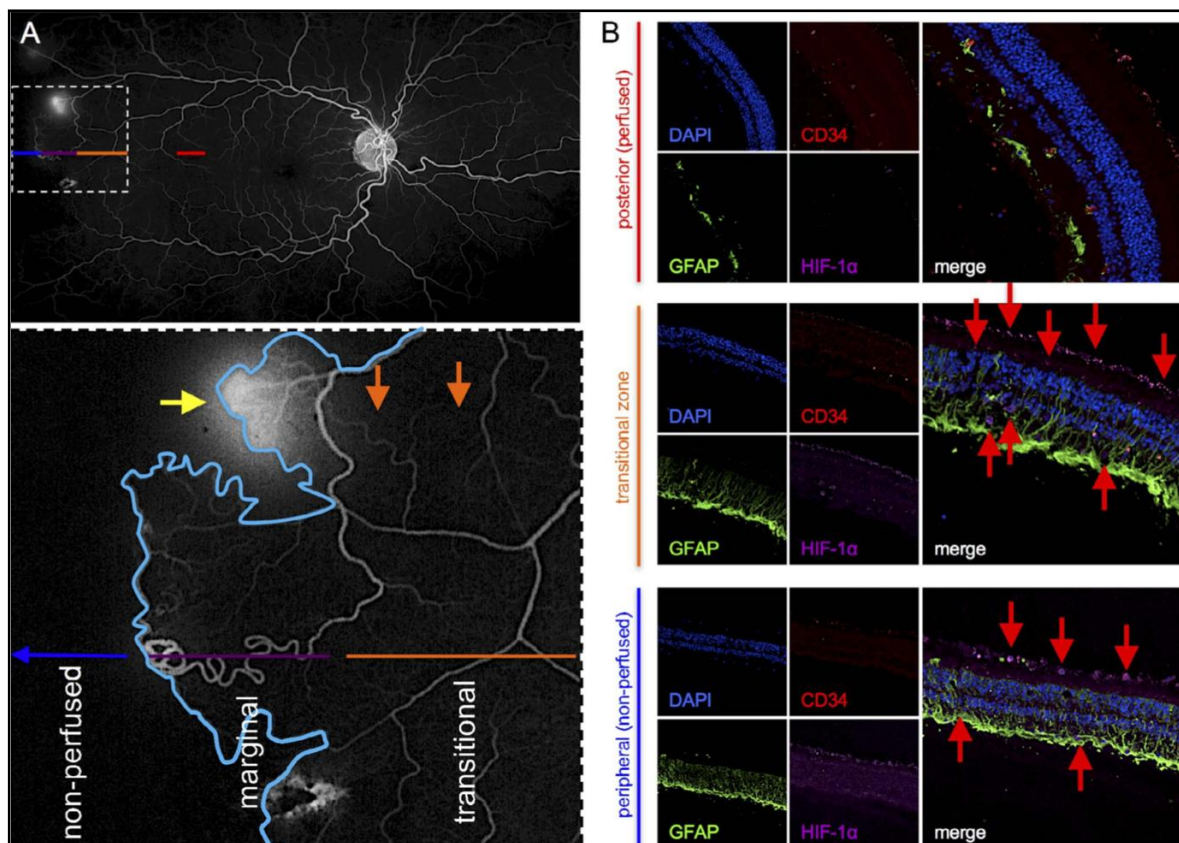


FIH-1= *Factor-inhibiting HIF-1*; **HIF-1**= *hypoxia inducible factor*; **PHD**= *prolyl hydroxylase domain protein*; **Ub**= *ubiquitin*; **VHL**= proteína von Hippel-Lindau.

1.3.4 Fatores vasoativos HIF-1 dependentes

Afecções isquêmicas da retina podem ocorrer, tanto em vasculatura imatura (Exs: retinopatia da prematuridade e incontínência pigmentar) quanto em vasculatura madura (Exs: oclusões vasculares, retinopatia falciforme e RD). Uma das piores complicações do diabetes é o desenvolvimento da RDP, com a formação de neovasos frágeis que levam a hemorragias, descolamentos tracionais de retina e até perda de visão (Campochiaro, 2013). Níveis aumentados de VEGF foram encontrados em amostras de humor aquoso de olhos de pacientes com diabetes (Aiello et al., 1994). Em modelos animais, utilizando camundongos, em estudos envolvendo isquemia/hipóxia (por exemplo, o modelo de retinopatia induzida por oxigênio), níveis aumentados de HIF-1 *alpha* produzidos pelas células de Mueller foram detectados precedendo a indução de VEGF-RNA e sua expressão proteica na retina (Ozaki et al., 1999). A expressão aumentada de VEGF pode ocorrer em vários tipos de células retinianas (EPR, ganglionares, Mueller, pericitos, endoteliais, gliais, neurônios e células musculares lisas). As células de Mueller, cujos núcleos estão alojados na camada interna retiniana, são as mais importantes fontes de VEGF pela alta taxa de glicólise. Rodrigues et al. (2016), em estudo envolvendo imuno-histoquímica e imunofluorescência em olhos humanos *post-mortem* mostraram claramente a ativação de HIF-1 e VEGF em áreas transicionais posteriores à fronteira (área marginal) entre o território com perfusão (posterior) e território de não perfusão (periferia) na doença retiniana isquêmica falciforme proliferativa. Dentre as células que coraram (micróglia e EPR), as células de Mueller, de maneira robusta, evidenciaram a impregnação ao GFAP que, geralmente, em condições de normóxia, demonstra impregnação das células ganglionares, mas em condições de hipóxia e *stress* oxidativo revela alta ativação metabólica das células de Mueller. Na Figura 4, a região perfundida (linha vermelha) não revelou impregnação do GFAP (verde) nas células de Mueller (retina interna), assim como o canal (roxo) utilizado para o HIF-1 não evidenciou qualquer impregnação na retina interna. Ao contrário, as regiões de transição (linha laranja) e mais periféricas não perfundidas (linha azul) mostraram correlação de impregnação dos canais verde e roxo, referentes aos fatores GFAP e HIF-1, respectivamente.

Figura 4 - Expressão de HIF-1 alpha e VEGF em diferentes regiões da retina periférica de olhos com retinopatia falciforme. **(A)** Retinografia fluorescente utilizando ultracampo óptico demonstrando as diferentes zonas anterior (não-perfusão) e posterior (transição) aos neovasos (*sea fan*, seta amarela) na fronteira (linha azul) entre retina perfundida e não-perfundida (região marginal, em roxo). A zona de transição (linha laranja), entre a zona marginal e a retina posterior perfundida, (linha vermelha) contém capilares irregulares (*drop out*, seta laranja) pertencentes, ainda, às áreas vascularizadas (perfundidas). **(B)** Expressão de marcador endotelial CD34 (vermelho), GFAP (verde) e HIF-1 alpha (roxo) na retina perfundida, zona de transição e retina avascular. A expressão de HIF-1 alpha foi detectada nas células ativadas (GFAP+) de Mueller, micróglia e EPR, tanto na zona de transição quanto na área avascular (setas vermelhas), mas não na retina posterior (perfundida)

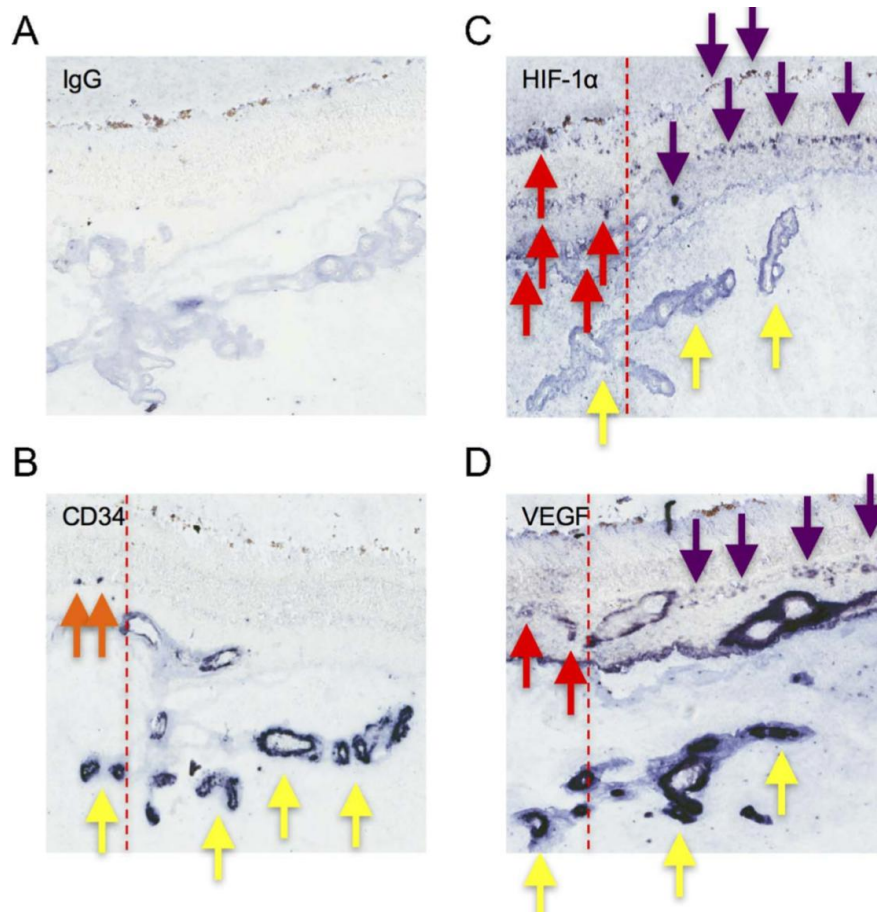


Fonte: Rodrigues et al. (2016).

HIF= hipóxia inducible factor; **VEGF**= vascular endothelium growth factor; **CD34**= marcador celular endotelial; **GFAP**= glial fibrillary acidic protein; **EPR**= epitélio pigmentar da retina.

Esses resultados fizeram com que os autores hipotetizassem que o tratamento com fotocoagulação (FC) a LASER poderia ser mais efetivo quando não só aplicado em áreas isquêmicas não perfundidas, mas também em áreas mais extensas (zona transicional) de alta atividade metabólica, sensíveis ao HIF-1, e com potencial de expressão de VEGF nas células estimuladas (Figura 5).

Figura 5 - Imuno-histoquímica em amostras de tecido humano *post-mortem* congeladas evidenciando a expressão de HIF-1 alpha e VEGF de olhos com retinopatia falciforme não tratados com LASER. **(A)** Controle negativo do protocolo utilizando IgG. **(B)** Expressão vascular endotelial com marcador CD34 demonstrando impregnação dos neovasos emergidos para o vítreo (*sea fan*, em amarelo) na região de transição entre retina perfundida e não perfundida (linha tracejada vermelha), assim como presença de impregnação ao CD34 (setas laranjas) dos últimos vasos da retina interna perfundida e ausência de impregnação com CD34 na retina interna não perfundida periférica. **(C)** e **(D)** Expressão de HIF-1 alpha e VEGF nos neovasos emergidos para o vítreo (seta amarela), assim como expressão dos mesmos em retina interna (células gliais, mueller e vasculares) e EPR (setas roxas), tanto em área não perfundida (periférica, à direita da linha tracejada vermelha) quanto em retina interna e EPR (setas vermelhas) em áreas perfundidas (posterior, à esquerda da linha tracejada vermelha)



Fonte: Rodrigues et al. (2016).

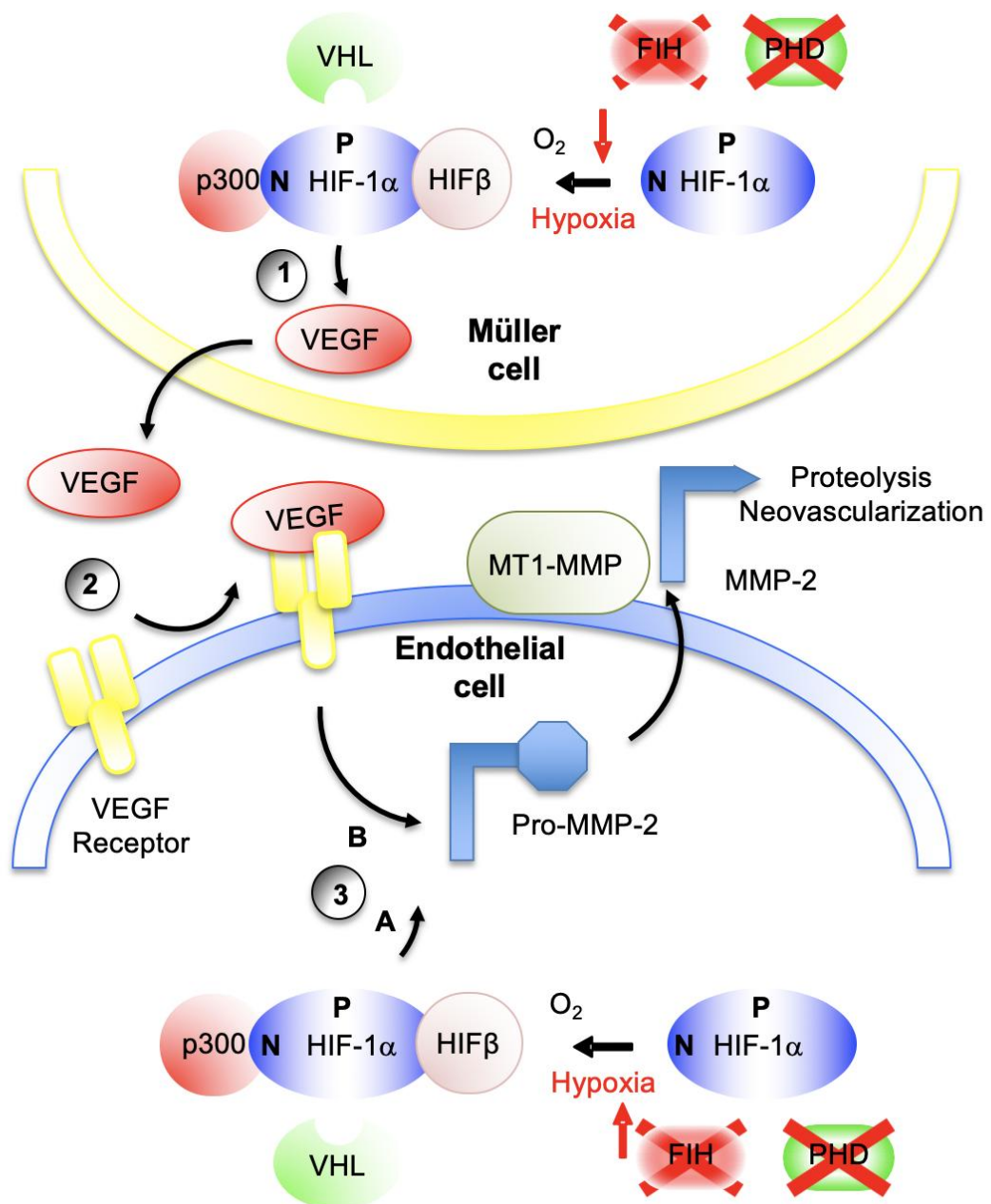
HIF= hipóxia inducível factor; **VEGF**= vascular endothelium growth factor; **CD34**= marcador celular endotelial

Vários outros fatores vasoativos como enzimas e citocinas podem se inter-relacionar com o VEGF num contexto de hipoxemia e hiperglicemia. A PKC, em que

se incluem 12 isoenzimas, é um exemplo de fator vasoativo influenciada pelo VEGF na indução do aumento de vasopermeabilidade, vasoconstrição e piora da hipóxia (MacCumber; Jampel; Snyder, 1991). Alguns autores sugerem que a interleucina (IL-6), produzida pelo estímulo de hipóxia, promove a expressão de VEGF (Cohen et al., 1996). Níveis aquosos de VEGF e IL-6 se correlacionam com a severidade do edema diabético (Funatsu et al., 2002a). Em experimentos com camundongos, o VEGF pode se associar ao aumento da produção de ICAM-1 levando à leucostasis e aumento de danos endoteliais (Qaum et al., 2001).

As metaloproteinases (MMPs), que fazem parte de um grupo de enzimas, desempenham papel importante no remodelamento da matrix extracelular. A regulação das MMPs envolve um complexo processo e vias regulatórias não completamente esclarecidas. Muitas citocinas, como TNF (fator de necrose tumoral), IL-1, IGF (Insulin-like growth factor), PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas), FGF (fibroblast growth factor) e VEGF têm sido identificadas na regulação da atividade das MMPs (Plantner; Smine; Quinn, 1998). Rodrigues et al. (2013) demonstraram que a ativação transcripcional de HIF-1 pode induzir expressão de MMP-2 em retinopatias isquêmicas por duas maneiras: 1) a estabilização do HIF-1 alpha em células endoteliais hipóxicas leva ao aumento da expressão de MMP-2 nessas células; 2) o acúmulo de HIF-1 alpha nas células de Mueller hipóxicas levam ao aumento da secreção de VEGF, que por sua vez, estimula a expressão de MMP-2 nas células vizinhas (Figura 6).

Figura 6 - Regulação da atividade da MMP-2 pela hipóxia. **(1)** Estabilização do HIF-1alpha intranuclear das células de Mueller em hipóxia, induzindo expressão e secreção de VEGF. **(2)** VEGF atua nas células vizinhas endoteliais para promover neovascularização e edema. **(3A)** Estabilização do HIF-1 alpha intranuclear das células endoteliais em hipóxia, induzindo diretamente a expressão de Pro-MMP-2 e MT1-MMP. **(3B)** A expressão de Pro-MMP-2 também é induzida por VEGF. A MT1-MMP cliva o Pro-MMP-2 inativo a liberar MMP-2, que uma vez ativado pode auxiliar na construção de neovasos



Fonte: Adaptada de Rodrigues et al. (2013).

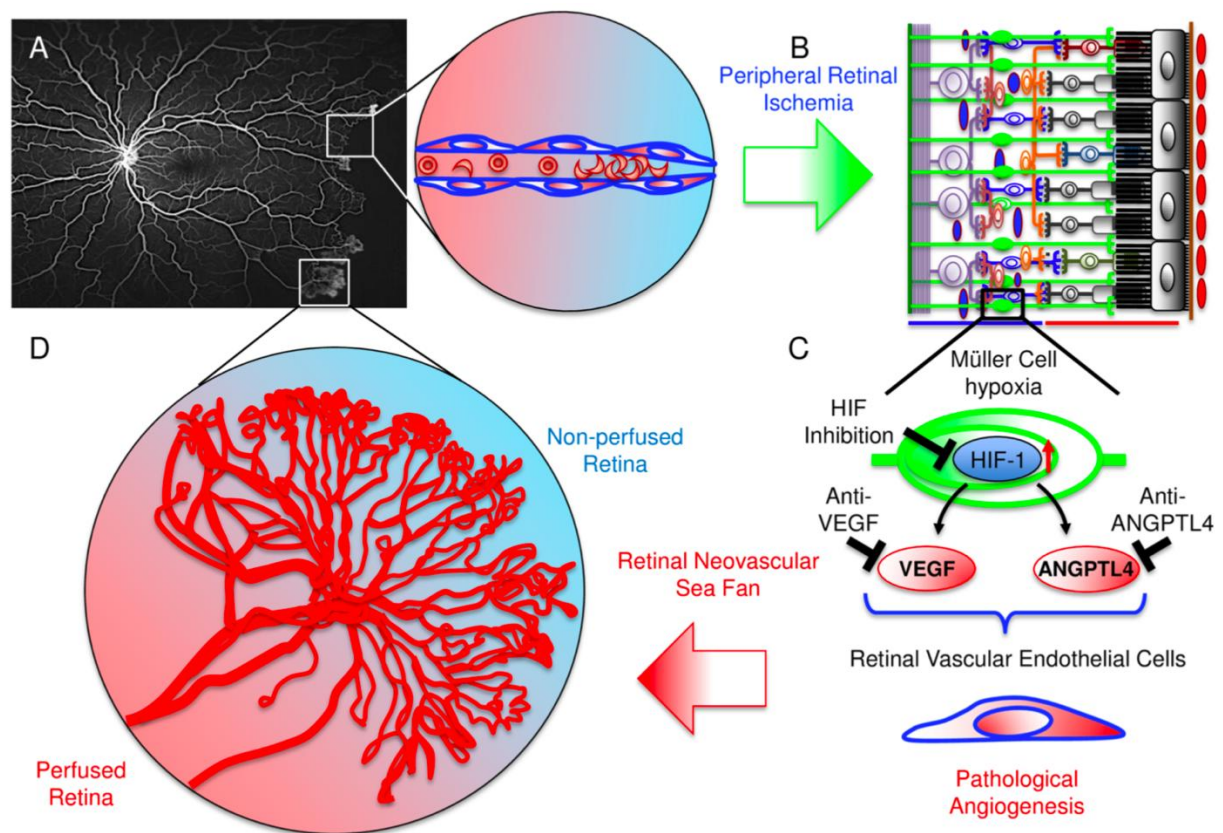
HIF= hipóxia inducible factor; **VEGF**= vascular endothelium growth factor; **Pro-MMP-2**= pro-metaloproteinase 2 inativa; **MT1-MMP**= metaloproteinase membrana tipo 1 ou metaloproteinase tipo 14.

Até o momento, o uso de inibidores de VEGF são os únicos aprovados e com muitos estudos clínicos randomizados referentes às doenças isquêmicas retinianas (Exs: oclusões vasculares, RDP e retinopatia da prematuridade). Nas patologias como Degeneração macular relacionada à idade (DMRI) exsudativa, EMD e EM por oclusão de veia se tornaram a primeira linha de escolha para o tratamento. Grandes estudos clínicos demonstraram que o tratamento com anti-VEGF diminui a progressão da doença de alguns casos, mas não são completamente eficazes. Em um estudo envolvendo pacientes com RD, a probabilidade acumulativa de progressão em dois anos foi reduzida de 34% para 11% (Ip et al., 2012). Estudos em modelos animais, usando camundongos, revelaram que além do VEGF, outros múltiplos fatores angiogênicos HIF-dependentes são expressados pela indução da retinopatia isquêmica (Yoshida et al., 2010), sugerindo que a resposta limitada da terapia anti-VEGF é consequente ao papel patogênico de outros fatores angiogênicos.

No modelo animal, utilizando camundongos, com retinopatia isquêmica induzida pelo O₂ (similar á retinopatia da prematuridade), Babapoor-Farrokhran et al. (2015), utilizando um painel de vários exemplos de fatores angiogênicos e citocinas, revelaram expressão exacerbada de dois fatores angiogênicos: VEGF e ANGPTL-4 (Angiopoietin-like 4). Além disso, amostras de humor aquoso de pacientes diabéticos com RDP e sem RDP demonstraram sobreposição da média aumentada dos níveis de VEGF entre ambos os grupos; ao passo que a média dos níveis de ANGPTL-4 estava aumentada apenas no grupo de pacientes diabéticos com RDP, e não houve sobreposição com os níveis apresentados naqueles sem RDP. Ainda, os autores observaram que as amostras de humor aquoso dos pacientes diabéticos com RDP tratados com anti-VEGF mostraram persistência da ativação das células endoteliais “in vitro”, mesmo com a adição de anticorpo anti-VEGF na solução celular. Já a adição de anticorpo anti-ANGPTL-4 impediu a ativação das células endoteliais “in vitro”.

Corroborando com o estudo de Babapoor-Farrokhran et al. (2015) sobre os níveis de ANGPTL-4 nas amostras de humor aquoso de pacientes diabéticos com RDP ou não, Jee et al. (2017) também analisaram amostras de humor aquoso de pacientes com retinopatia falciforme isquêmica proliferativa (RFP) e, similarmente, demonstraram níveis aumentados de ANGPTL-4 e VEGF (Figura 7).

Figura 7 - Ilustração esquemática demonstrando a progressão da periferia não perfundida até o desenvolvimento de neovasos (“sea fans”) da RFP. **(A)** Retinografia fluorescente de um paciente com RFP demonstrando extensiva área de não-perfusão e desenvolvimento de neovasos “sea fans”. Em imagem aumentada de área localizada vascular mostra-se oclusão vascular pelas células sanguíneas falciformes. **(B)** Desenho esquemático de retina interna não perfundida levando a hipóxia das células de Müller. **(C)** Acúmulo nuclear de HIF-1 induzindo expressão de VEGF e ANGPTL-4, que juntos atuam no estímulo de células endoteliais para promover patológica angiogenesis. **(D)** Neovascularização “sea fans” na fronteira entre áreas não-perfundidas e perfundidas



Fonte: Jee et al. (2017).

HIF= hipóxia inducible factor; **VEGF**= vascular endothelium growth factor; **RFP**= retinopatia falciforme proliferativa; **ANGPTL-4**= angiopoietin like 4.

Na literatura há poucos estudos (relato de casos) sobre uso de anti-VEGF para RFP, além de que, os resultados são variados (Siqueira et al. 2006; Shaikh et al. 2008; Babalola, 2010; Moshiri et al. 2013). Visto que os pacientes com RFP são jovens e frequentemente necessitam de hospitalizações, o uso de Injeção intravítrea de bevacizumabe (IVB) recorrente (potencialmente mensalmente) torna-se inviável. Jee et al. (2017), portanto propuseram que o uso em conjunto de inibidores de

fatores angiogênicos HIF-dependentes como o VEGF e a ANGPTL-4 poderiam potencializar o efeito no combate aos neovasos (“*sea fans*”) da RFP.

A exemplo do VEGF-A, a ANGPTL-4, além de induzir proliferação de células endoteliais também promove aumento de permeabilidade vascular (Xin et al., 2013). Embora vários fatores HIF-1 dependentes tenham sido estudados sobre o contexto de neovascularização, surpreendentemente, poucos foram os que avaliaram o aumento de permeabilidade vascular no edema macular. Notadamente, o mais estudado dos fatores dependentes de HIF-1 secretado e elaborado pelas células hipóxicas em retinopatias isquêmicas é o VEGF (Lang, 2012). Originalmente identificado como fator de permeabilidade vascular, é um importante indutor de aumento de permeabilidade dos vasos e EM (Nagy et al., 2008). O desenvolvimento de anticorpos monoclonais que atuam diretamente contra o VEGF revolucionaram o tratamento do EM em pacientes com retinopatias isquêmicas. Importantes protocolos de pesquisas e ensaios clínicos revelam resultados admiráveis, não só na manutenção, mas também na melhora da AV (Javey; Schwartz; Flynn Jr, 2012). Entretanto, somente uma minoria de pacientes com EMD tratado mensalmente com anti-VEGF alcançam melhora clinicamente significativa da AV (ganho de pelo menos 15 letras ou três linhas na tabela de AV do ETDRS) após o tratamento (Witkin; Brown, 2011; Ip et al., 2014; Sodhi; Montaner, 2015). Essas observações sugerem que realmente outros fatores HIF- dependentes estejam envolvidos na fisiopatologia do EMD e, conforme citado, a ANGPTL-4 é um relevante fator vasoativo, cuja expressão está aumentada na retina interna isquêmica pelas células de Mueller (Xin et al., 2013).

Sodhi et al. (2019), recentemente, aprofundaram seus estudos em nível molecular e conseguiram demonstrar que a ANGPTL-4 pode induzir a ruptura da integridade da camada de células endoteliais através da ligação com os receptores endoteliais NRP1 e NRP2 (*neuropilin 1 e 2*) e consequente ativação da RhoA/Rho quinase, levando à contração actina-miosina e perda de adesão entre as células endoteliais. Muitos fatores podem promover aumento da permeabilidade vascular pela ativação de RhoA: trombina, histamina, bradicinina e fator de ativação plaquetária (PAF, *platelet-activating factor*). Rho quinases (ROCK1 e ROCK2) e PKC-*related kinase* (PRK), são proteínas pivotais na contração das fibras de actina-

miosina e na perda de adesão celular. Além da alteração da permeabilidade endotelial, a atividade fagocitária dos macrófagos, migração celular e apoptose também estão entre os papéis das quinases ROCK. A inibição da via ROCK tem sido estudada no bloqueio de disfunções do EPR e da microvasculatura sofrida pelas retinopatias isquêmicas (Song; Gao, 2011; Rothschild et al., 2017).

1.3.5 Outras recentes moléculas antiangiogênicas

As angiopoietinas envolvem uma família de oito genes que desempenham amplo papel nas funções biológicas, incluindo regulação de lipídeos, metabolismo de glicose, expansão hematopoiética de “stem cells”, inflamação crônica, angiogênese e cicatrização (Hato; Tabata; Oike, 2008; Santulli, 2014).

Assim como a ANGPTL-4, outras ANGPTL-da família das angiopoietinas (Ag1 e Ag2), nomeada de faricimab (Sharma et al., 2019b), anticorpo que atua com um braço Fab, que atua nos receptores tirosina-quinase (Tie-2) (anti-Ag2) e ao mesmo tempo o outro braço Fab, que atua nos receptores VEGFA (anti-VEGFA) estão em evidência com os recentes estudos de fase II: BOULEVARD (Sahni et al., 2019) e STARWAY (Khanani et al., 2018) para o tratamento de EMD e DMRI exsudativa, respectivamente; além dos estudos fase III: RHINE (Hoffmann-La Roche, 2019a) e YOSEMITE (Hoffmann-La Roche, 2019b), que envolvem o tratamento de EMD; e os estudos em fase III: TENAYA (Hoffmann-La Roche, 2019c) e LUCERNE (Hoffmann-La Roche, 2019d), que envolvem o tratamento de DMRI exsudativa.

Além dos estudos envolvendo o inibidor de Ag-2, como o faricimab (Genentech/Roche), outro inibidor de Ag-2 em associação com aflibercept, chamado de nevascumab (Regeneron/Bayer) está sendo estudado para o tratamento de EMD e DMRI exsudativa, como o protocolo em fase II: RUBY (Boyer et al., 2018).

1.4 Classificação da retinopatia Diabética

Em 1968, um grupo de estudiosos (“*experts*”) se reuniu numa fazenda situada na zona rural da Virgínia-EUA (*Arlie House*) para discutir tudo sobre RD. Como resultado desse simpósio, criou-se uma classificação padronizada de RD (Goldberg;

Jampol, 1987). Essa classificação de *Arlie House* foi modificada para ser usada no estudo do *ETDRS* e foi baseada em grupos de estereofotografias com sete campos classificando a RD em 13 níveis complexos de estadiamento, desde o nível 10 (representando ausência de retinopatia) até nível 85 (representando severa hemorragia vítrea ou descolamento de retina envolvendo a mácula) (ETDRS, 1991b).

O ETDRS classificou a RD em não proliferativa e proliferativa, sendo esta classificação extremamente importante para determinar a progressão, o tratamento e o prognóstico da doença. O estágio inicial, não proliferativo, é caracterizado por microaneurismas capilares, hemorragias e exsudatos. Com a progressão das alterações bioquímicas, hemodinâmicas e anatômicas, a RD avança com o surgimento de anormalidades na microvasculatura intrarretiniana e ingurgitamento venoso, que sinalizam a instalação do processo isquêmico (ETDRS, 1991c).

Classificação:

- RDNP leve: é assim definida quando há formação de poucos ou pelo menos um microaneurisma é detectado, não alcançando os critérios para RDNP moderada.
- RDNP moderada: quando se observa um dos seguintes achados: formação de hemorragias intrarretinianas ou de microaneurismas, podendo, essas alterações, serem acompanhadas de mais achados do que na RDNP leve, como exsudatos duros, manchas algodinosas e ingurgitamento venoso, desde que não atinja os critérios para RDNP grave.
- RDNP grave: é conceituada quando há formação de uma das seguintes características: além dos microaneurismas, hemorragias intrarretinianas (acima de 20 micro-hemorragias intrarretinianas por quadrante) nos quatro quadrantes, ou ingurgitamento venoso (veias em rosário) em dois ou mais quadrantes, ou “*intra-retinal microvascular abnormalities*” (IRMA) em um ou mais quadrantes, não chegando à definição de RDNP muito grave.
- RDNP muito grave: ocorre quando há, concomitantemente, duas ou mais características da RDNP grave, sem atingir os critérios para RDP.

A RDP é caracterizada pela presença de neovascularização na retina e/ou disco óptico (ETDRS, 1991c). Hemorragias vítreas e/ou sub-hialoidea são consequências da fragilidade dos neovasos.

Classificação:

- RDP sem característica de alto risco: quando há neovasos de disco ou em outra parte da retina, ou apresenta hemorragia no humor vítreo ou sub-hialoidea, mas não alcança os critérios para RDP com características de alto risco.
- RDP com características de alto risco: caracteriza-se por neovascularização de disco (NVD) de um quarto a um terço, ou maiores que a área do disco óptico, ou qualquer NVD associada à hemorragia no humor vítreo ou sub-hialoidea, ou neovascularização extradiscal (NVE), igual ou maior que a metade da área do disco óptico associado à hemorragia no humor vítreo ou sub-hialoidea.
- RDP avançada: quando há descolamento de retina tracional (DRT) acometendo a mácula, ou hemorragia vítrea densa ou sub-hialoidea grave que impossibilita a identificação precisa da RD.

Embora reconhecidamente considerada como “padrão ouro” para o estadiamento de severidade da RD em grandes ensaios clínicos, a classificação do ETDRS para o uso diário na prática clínica de rotina não tem demonstrado ser tão fácil ou prática. Em setembro de 2001, a Academia Americana de Oftalmologia (AAO) iniciou um projeto de desenvolvimento de um consenso sobre uma nova escala clínica de severidade da RD que culminou com sua formal aprovação por membros do comitê da AAO em fevereiro de 2003 (Wilkinson et al. 2003). Esse sistema clínico de classificação internacional levou em consideração estudos baseados em evidências como o ETDRS (1985) e o WESDR (Klein et al., 1984) (Tabela 1).

Tabela 1 - Escala de gravidade da retinopatia diabética

Nível de Gravidade	Achados Observados
Ausência de retinopatia aparente	Ausência de anormalidades
RDNP leve	Apenas presença de microaneurismas
RDNP moderada	Alterações além de microaneurismas, mas menos que aquelas encontradas na RDNP severa
RDNP severa	Qualquer dos seguintes achados: - mais de 20 hemorragias intrarretinianas em cada dos quatro quadrantes; - vasos venosos ensalsichados em dois quadrantes; - presença de IRMA em um quadrante e ausência de sinais de RDP
RDP	Presença de um ou mais dos seguintes achados: neovascularização qualquer; hemorragia vítrea ou pré-retiniana.

Fonte: Wilkinson et al. (2003).

RDNP= retinopatia diabética não proliferativa; **RDP=** retinopatia diabética proliferativa; **IRMA=** *intraretinal microvascular abnormalities*.

Fong et al. (1999) realizaram um estudo para descrever as causas e os fatores de risco para perda visual grave ocorrida no ETDRS, definida como AV com melhor correção de 5/200 em pelo menos duas visitas consecutivas, em quatro meses de seguimento. A causa mais comum de perda visual grave foi hemorragia vítrea, ou hemorragia pré-retiniana, sendo que 30% desses olhos evoluíram com descolamento de retina associado. A segunda causa de perda visual grave persistente foi o EMDCS e as alterações pigmentares relacionadas ao próprio edema. Dos fatores de risco sistêmicos avaliados, baseando-se na persistência de perda visual grave, como sexo, idade, tipo e duração de DM, índice de massa corpórea, tabagismo, HbA1c, uso de aspirina, nível de colesterol, HAS, proteinúria, hematócrito e creatinina sérica, apenas a HbA1c e o nível de colesterol foram as variáveis com valores preditivos significativos, quando comparados com aqueles sem perda visual grave; por outro lado, nenhum desses fatores foi significativo, quando comparados com aqueles que melhoraram a AV de 5/200 (Fong et al., 2004).

Outra causa direta de perda de AV grave é a exclusão capilar, ou seja, a isquemia macular. Uma das razões dessa causa hemodinâmica ser pouco descrita é

a dificuldade diagnóstica. Primeiro, a exclusão pode gerar o desenvolvimento da neovascularização, a qual pode ser responsável pelo descolamento de retina, hemorragia vítrea ou hemorragia pré-retiniana, causas mais evidentes de perda visual. Segundo, a dificuldade de interpretação da angiofluoresceinografia (AGF), em casos de hipoperfusão com fluxo muito reduzido da fluoresceína, que pode subdiagnosticar esta alteração macular (Fong et al. 1999).

O controle glicêmico é o principal fator de risco para o aparecimento e progressão da RD, sendo avaliado pela dosagem da HA_{1c}. O UKPDS Group Study (1998) avaliou por 10 anos 3.867 pacientes com DM2 recém diagnosticados. Esse ensaio clínico randomizado demonstrou que o controle intensivo da glicemia permite redução em cerca de 25% dos riscos de complicações microvasculares, incluindo hemorragia vítrea e necessidade de FC, quando comparado com o grupo de tratamento convencional. Sendo o controle glicêmico, o fator de risco independente mais relevante para a RD, o paciente deve ser instruído a aderir de forma consistente ao tratamento clínico para prevenir o aparecimento e reduzir a progressão da RD.

1.5 Edema macular diabético (EMD) e suas classificações

O EMDCS, tal como definido no estudo ETDRS (1985), é um diagnóstico clínico feito na lâmpada de fenda por biomicroscopia estereoscópica. A caracterização de EMDCS envolve, pelo menos, uma das seguintes alterações maculares: espessamento retiniano localizado dentro de 500 µm da fóvea, exsudatos duros localizados dentro de 500 µm da fóvea, se associados com espessamento da retina adjacente, ou espessamento retiniano de, pelo menos, um diâmetro de disco papilar, parte do qual está localizado a pelo menos um disco de diâmetro do centro da fóvea. A AAO, que sugeriu a utilização da biomicroscopia estereoscópica para o exame diagnóstico clínico, também propôs, em 2003, uma classificação clínica internacional de escala de gravidade do EMD (Wilkinson et al. 2003) (Tabela 2).

Tabela 2 - Escala de gravidade do edema macular diabético

Nível de gravidade	Achados Observados
EMD aparentemente ausente	Ausência de espessamento retiniano e ou exsudatos duros no polo posterior
EMD aparentemente presente	Presença de espessamento retiniano ou exsudatos duros no polo posterior
Se o EMD está presente, ele pode ser classificado em:	
Nível de Severidade	Achados Observados
EMD	EMD leve: Algumas leves áreas de espessamento retiniano ou presença de alguns exsudatos duros distantes do centro da mácula EMD moderado: Presença de espessamento de retina ou exsudatos duros próximos ao centro da mácula EMD severo: Presença de espessamento de retina ou exsudatos duros envolvendo o centro da mácula

Fonte: Wilkinson et al. (2003).

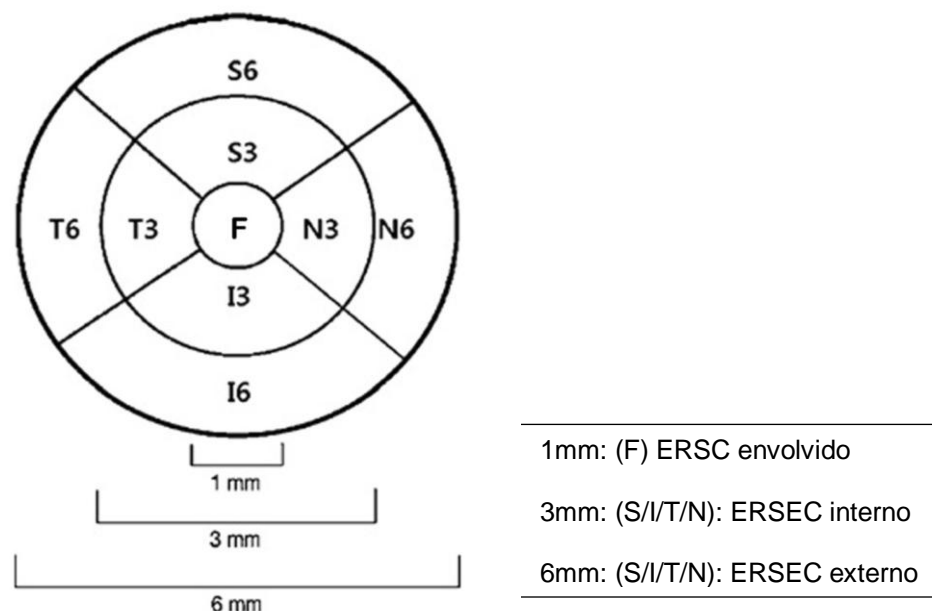
EMD= edema macular diabético.

Entretanto, essa técnica, além de ser observador-dependente e subjetiva, possui precisão limitada, principalmente na percepção e documentação de pequenas mudanças na espessura da retina ao longo do seguimento dos pacientes. A biomicroscopia, por meio da lâmpada de fenda, não permite quantificar a gravidade em números ou delimitar matematicamente a extensão do acometimento macular, tampouco documentar com precisão a extensão da área de isquemia retiniana.

A AFG possibilita a avaliação, tanto da anatomia quanto do *status* vascular dinâmico da retina e coroide, além de permitir análise do vazamento de fluoresceína. Em contrapartida, os aspectos desfavoráveis seriam a preocupação com o uso de contraste que, apesar de não ser iodado, gera ainda certa relutância por parte de alguns pacientes; e a morosidade na realização do exame que gera imagens em diferentes fases circulatórias da passagem do contraste por toda rede vascular arteriovenosa da coroide e retina. Por meio da AGF, Bresnick (1986) classificou o EMD em dois tipos principais de padrões angiográficos (Figura 1: edema focal (por meio de microaneurismas) e edema difuso (pela quebra generalizada da BHR). A

TCO veio validar a classificação de Bresnick, uma vez que alguns estudos constataram alterações maculares cistoides na maioria dos pacientes com EMD difuso (Browning et al. 2004, 2008). Conforme apresentado pelos estudos do ETDRS, a região macular é delimitada por nove setores (Figura 8), sendo que a espessura retiniana do subcampo central (ERSC) é o principal critério de relevância para inclusão dos pacientes nos protocolos de pesquisa envolvendo avaliações seriadas pela TCO.

Figura 8 - Ilustração esquemática pelo ETDRS dos setores da área macular. A região da fóvea (F) representa a espessura retiniana do subcampo central dentro de 1 mm de diâmetro, enquanto que externamente ao subcampo central localiza-se a espessura retiniana dos subcampos extracentrais (superior/inferior/temporal/nasal) internamente aos 3 mm de diâmetro, além da espessura retiniana dos subcampos extracentrais (superior/inferior/temporal/nasal), externamente aos 3 mm de diâmetro nos limites do diâmetro de 6 mm



Fonte: Adaptado de Kim et al. (2017).

F= fóvea; **ERSC=** espessura retiniana do subcampo central; **ERSEC=** espessura retiniana do subcampo extracentral; **S=** superior; **I=** inferior; **T=** temporal; **N=** nasal.

A TCO é um método diagnóstico transpupilar, não invasivo e de não contato que fornece imagens da arquitetura retiniana. A tecnologia do aparelho utilizado nos

protocolos de pesquisa é relevante para mensuração da espessura retiniana macular e consequente análise dos critérios de inclusão. Inicialmente, os primeiros aparelhos de TCO utilizavam da tecnologia *Time Domain* (TD-OCT) e, posteriormente, com o avanço tecnológico utilizou-se a tecnologia *Spectral-Domain* (SD-OCT). Hatef et al. (2012) compararam diferentes aparelhos utilizando ambas as tecnologias: *Stratus* TD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA), Cirrus SD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc.) e HRA/OCT SD-OCT (Heidelberg Engineering, Inc., Heidelberg, Germany). Encontraram diferenças entre as médias das ERSC entre os pacientes com EMD. A média da ERSC (μm) \pm SD (μm) foi de 289 ± 99 , 323 ± 108 e 344 ± 116 nos aparelhos *Stratus* TD-OCT, Cirrus SD-OCT e HRA/OCT SD-OCT, respectivamente. Baseados em estudos prévios, muitos protocolos estabeleceram critérios de espessura dependendo do sexo e aparelho utilizado. No estudo do DRCR.net (Protocolo T) (Wells et al., 2015), utilizou-se o critério de espessura retiniana envolvendo subcampo central para inclusão de pacientes como $320 \mu\text{m}$ para homem e $305 \mu\text{m}$ para mulheres no aparelho HRA/OCT SD-OCT. No aparelho Cirrus SD-OCT o critério de ERSC foi de $305 \mu\text{m}$ e $290 \mu\text{m}$ para homens e mulheres, respectivamente. E naqueles centros participantes que utilizaram o *Stratus* TD-OCT o critério de ERSC foi de $250 \mu\text{m}$ para ambos os sexos.

Kim, Smith e Kaiser (2006) descreveram vários padrões morfológicos utilizando a TCO em estudo retrospectivo envolvendo 164 olhos. Entre os tipos: 1) Espessamento de retina difuso (“sponge-like”); 2) edema macular cistoide (EMC); 3) descolamento retiniano neurosensorial (DRNS) sem adesão da hialoide posterior; 4) DRNS tracional com adesão da hialoide posterior; 5) Adesão da hialoide posterior sem DRNS.

O OCT angiográfico, por outro lado, permite uma análise detalhada dos vasos da retina pela captação do fluxo vascular (Samara et al. 2017) sem a necessidade de contraste endovenoso. Permite, também, avaliações repetidas e seriadas sem riscos adicionais aos pacientes. Mesmo assim, existem aspectos desfavoráveis como o campo limitado da imagem captada e a presença de artefatos que podem ocasionar falsas interpretações. Portanto, inquestionavelmente, o padrão ouro na avaliação vascular retiniana ainda é a AGF, entretanto a avaliação de capilares e pequenos vasos retinianos, ou até vasos nutritores, em determinados casos, pode

ser limitada pela hiperfluorescência gerada com o extravasamento de contraste nas fases tardias. O OCT-A permite melhor análise do aspecto anatômico vascular, como por exemplo, a diferenciação de microaneurismas em formas distintas como saculiforme e fusiforme (Schreur et al., 2018). Uma vez que não possui capacidade de avaliar os plexos separadamente, a AGF pode falhar em diagnosticar isquemia seletiva do plexo capilar retiniano profundo.

1.6 EMD e Tratamento

1.6.1 Tratamento clínico

Muitos ensaios clínicos tentam associar alguns fatores de risco à progressão e incidência da RD. Estes podem ainda ser classificados, como consistentes e não consistentes, de acordo com os dados dos principais estudos epidemiológicos realizados (Mohamed; Gillies; Wong, 2007) (Tabela 3).

Tabela 3 - Fatores de risco para retinopatia diabética, de acordo com alguns estudos epidemiológicos realizados

Classificação de consistência	Fatores de riscos
Fatores de risco consistentes	Duração do diabetes; Hiperglicemia/valor da HbA1c; Hipertensão; Dislipidemia; Gravidez; Nefropatia/doença renal
Fatores de risco inconsistentes	Obesidade; Cigarro; Consumo de álcool moderado; Sedentarismo

Fonte: Mohamed; Gillies; Wong (2007).

O controle glicêmico é o principal fator de risco para o aparecimento da RD (Olsen et al. 2000). A HbA_{1c} refere-se a um conjunto de substâncias formadas com base em reações entre a hemoglobina A e alguns açúcares. Embora seja usada como ferramenta de diagnóstico na avaliação do controle glicêmico em pacientes diabéticos, desde 1958, passou a ser cada vez mais empregada e aceita pela comunidade científica após 1993, depois de ter sido validada por estudos clínicos

(DCCT, 1993; UKPDS, 1998). Outro fator de risco modificável a ser levado em consideração é a HAS, que também está relacionada com o desenvolvimento e/ou piora da RD (Matthews et al., 2004; Suzuma et al., 2001). No estudo UKPDS, iniciado em 1979, compararam-se pessoas com níveis pressóricos mais controlados daquelas com níveis pressóricos menos controlados. O grupo com níveis pressóricos mais controlados apresentou redução de 34%, 47% e 35% no risco de progressão da RD, perda da AV e necessidade de FC a LASER, respectivamente (Matthews et al. 2004).

1.6.2 Tratamento com LASER

No estudo ETDRS (1985), a FC a LASER mostrou ser um tratamento eficaz. O ETDRS definiu o conceito de EMDCS e revelou que a FC com o LASER de argônio, protocolo GRID, foi eficaz na redução do risco da perda visual moderada em 50% nos pacientes com EMDCS, em três anos. O estudo também mostrou que a AV corrigida agravou-se em 12% dos olhos tratados, no terceiro ano de seguimento, contra 24% dos olhos não tratados. Apenas 2% dos pacientes evoluíram com melhora. O tratamento da região macular envolvia áreas dentro de dois diâmetros de disco do centro da fóvea até 500 µm do centro foveolar. Utilizou-se tamanho da mira entre 50-100 µm, duração de 0,05 a 0,1 segundos e potência para provocar clareamento tecidual moderado.

Outra técnica que foi relativamente aprimorada, mas ainda um pouco agressiva, foi chamada de “ETDRS modificada”. Envolveu pacientes com EMD difuso, com ou sem EMC (Oik, 1986). Por definição, EMD difuso é o extravasamento de contraste na região macular com área de dois ou mais diâmetros de disco associado ao acometimento de qualquer porção da zona avascular da fóvea (ZAF). Os resultados dos estudos envolvendo essa técnica revelaram que 14,5% dos pacientes tiveram melhora de três ou mais linhas da AV, 60,9% mantiveram a AV e 24,6% dos olhos tratados perderam três ou mais linhas em três anos de seguimento (Lee; Oik, 1991).

Embora se conheça a interação LASER-tecido envolvida na FC, a seqüela fisiológica que leva à melhora das doenças retinianas ainda está por ser totalmente

compreendida (Lock; Fong, 2011). Dentre as hipóteses:

- 1) A injúria térmica inicial e a cicatrização decorrente causariam o fechamento dos capilares e consequente redução do extravasamento vascular (L'Esperance, 1968);
- 2) Histologicamente, o LASER é absorvido predominantemente pela melanina do EPR/coroide proporcionando a termodestruição do EPR, fotoreceptores (FRs) adjacentes e coriocapilar e a cicatrização subsequente gera gliose e hiperplasia do EPR (Suomalainen, 1993; Mainster, 1999; Bhagat et al., 2009). Na retina tratada com LASER, a cicatrização oferece uma janela, pela qual o O₂ pode difundir-se sem ser consumido pelos FRs, aumentando assim a tensão superficial de O₂ na retina interna (Stefánsson, 2001). Com a contenção do ambiente de hipóxia na retina interna, tem-se vasoconstrição autorregulatória, com subsequente redução do edema e diminuição da neovascularização, tanto direta como indiretamente pela redução da produção de fatores angiogênicos como VEGF (Gottfredsdottir et al., 1993).
- 3) Após a FC, o EPR em seu processo de cicatrização produz fatores angiogênicos, como PEDF que antagoniza VEGF, reduzindo o edema e a neovascularização (Aiello et al., 1994; Favard et al., 1996).

O estudo do DRCR.net (2009) (protocolo B) comparou três grupos: 1) laser, 2) TAAC 1 mg; 3) TAAC 4 mg por três anos no tratamento do EMD. Após três anos de seguimento, 44% dos pacientes tratados com laser, 25% daqueles que receberam 1 mg de TAAC e 38% tratados com 4 mg de TAAC obtiveram melhora de 10 ou mais letras comparado com acuidade basal e 12%, 26% e 22%, respectivamente, obtiveram piora de 10 ou mais letras. Em relação à espessura central macular, 67% dos olhos tratados com laser, 43% dos que receberam 1mg de TAAC e 51% daqueles tratados com 4 mg de TAAC apresentaram espessura <250 µm. Em relação à pressão intraocular (PIO), 4% do grupo laser, 18% do grupo 1 mg-TAAC e 33% do grupo 4 mg-TAAC apresentaram aumento de 10 mmHg na PIO em qualquer

visita durante os três anos de estudo. Entre os pacientes fácicos, após três anos de seguimento, a probabilidade acumulativa de cirurgia de catarata foi de 31% no grupo-laser, 46% no grupo 1 mg-TAAC e 83% no grupo 4 mg-TAAC. Portanto, o grupo LASER apresentou menores efeitos colaterais pressóricos, além de menor indução de catarata, visto que o ganho de 10 letras foi maior no grupo de LASER.

Apesar do amplo e reconhecido uso do corticoide intraocular, é relevante seus efeitos adversos quando usado de maneira repetitiva para um mesmo paciente. Complicações como catarata e glaucoma apresentam altas taxas de ocorrência em longo prazo (Conti; Kertes, 2006).

No estudo RESTORE, no mês 12, 50.9% (grupo ranibizumabe) 44.9% (grupo RANI + LASER) e 60.9% (grupo LASER) os pacientes apresentaram espessura central retiniana $>275 \mu\text{m}$ (Mitchell et al., 2011). O grupo em que se associou o LASER obteve menores médias de espessamento em comparação às monoterapias com injeção intravítrea de ranibizumabe (IVR) e LASER.

Considerando a técnica ultrapassada do ETDRS, alguns efeitos adversos foram relatados, tais como defeitos para-centrais visuais de campo, redução da sensibilidade ao contraste e visão de cores, áreas de atrofia de retina que podem expandir ao longo dos anos e, algumas vezes, ocasionar neovascularização de coroide com subsequente cicatriz retiniana (ETDRS, 1991a; Schatz et al., 1991).

Ao longo dos anos, novas tecnologias do LASER, menos dolorosas e minimamente invasivas, foram desenvolvidas, além de várias estratégias mais refinadas com menor grau de potência, menor tempo de exposição e maior número de disparos mais próximos das áreas realmente espessadas justa-foveolares (Kato et al., 2018). Técnicas subletais como LASER de pulso curto (tempo de duração de 10 ms e marca que mal dá pra ver: “*barely visible*”) e LASER sublimiar (invisível a qualquer exame de imagem) como o micropulsado de onda curta e a modalidade “*endpoint management*”, pelo Pascal[®], são requisitados cada vez mais em casos de EMD persistentes, seja como terapia de resgate ou combinada visando reduzir o número elevado de intervenções intravítreas com injeções.

1.6.3 Tratamento com corticoides

Devido às suas propriedades anti-inflamatórias e antiangiogênicas, os corticosteroides intravítreos têm sido utilizados por mais de duas décadas como modalidade de tratamento para o EMD (Nauck et al., 1997; Martidis et al., 2002). Visando a obtenção de um produto mais potente e com maior duração de ação foram realizadas algumas mudanças na estrutura molecular do cortisol. Dessas mudanças, surgiu a TAAC, um derivado corticosteroide pouco solúvel, de pouca atividade mineralocorticoide com importante efeito glucocorticoide. A aplicação da TAAC para tratamento de afecções oftalmológicas iniciou-se há mais de 40 anos, com o uso tópico de formulações aquosas e pomadas (Chavan; Cummings, 1960). A administração injetável da TAAC foi primeiramente descrita no uso intralesional para a terapêutica de calázio (Pizzarello et al., 1978). Apenas no início deste século, surgiram os primeiros estudos da administração intravítrea da TAAC no tratamento da RD em humanos (Martidis et al., 2002).

Sobre os mecanismos de ação, estudos experimentais *in vitro* e *in vivo* demonstraram que a TAAC pode influenciar na fisiologia vítreoretiniana por meio da modulação de diversos fatores. São exemplos de fatores influenciados pela ação da TAAC: diminuição da produção de prostaglandina E (Floman; Zor, 1977); aumento do fator de crescimento do tecido conectivo (CTGF) (Matsuda et al., 2005); liberação intracelular de adenosina com ativação da proteína quinase A (Uckermann et al., 2005); redução do VEGF (Spandau et al., 2005); redução do fator derivado do estroma-1 (SDF-1) (Brooks et al., 2004); das ICAM-1 (Penfold et al., 2000) e do fator de crescimento transformado beta (TGF- β) (Matsuda et al., 2005). Além disso, a TAAC pode reduzir a neovascularização induzida pela IL-6 (Ebrahim et al., 2006).

Estudos em humanos demonstraram absorção mais lenta da TAAC intravítrea, diferente de estudos em modelo animal, utilizando coelhos, que mostraram desaparecimento completo da TAAC (0,4 mg) intravítrea entre 13-21 dias (Scholes et al., 1985). No estudo prospectivo de Beer et al. (2003) com pacientes não vitrectomizados submetidos a 4 mg de IVT (injeção intravítrea de triancinolona), observou-se período de meia vida de $18,7 \pm 5,7$ dias, podendo permanecer no olho por 93 ± 28 dias. Em outro estudo utilizando a dose de 20 mg de TAAC detectou-se

concentração de 3 µg/l de TAAC no humor aquoso seis meses após injeção em olho não-vitrectomizado, e em olho vitrectomizado com óleo de silicone a TAAC intraocular foi detectada até oito meses da aplicação (Jonas, 2002).

Na literatura não há relatos de complicações sistêmicas com uso de TAAC intravítrea. Degenring e Jonas (2004) não observaram concentrações séricas detectáveis após uma série com 20 pacientes. Apesar de segura sistemicamente, a TAAC intravítrea pode cursar com algumas complicações oculares. Dentre elas, o aumento de PIO é a mais relevante e tratável. A elevação da PIO após terapia com IVT é reconhecida na literatura por diversos estudos envolvendo TAAC (Jonas et al., 2005; Lau et al., 2008; Kiddee et al., 2013; Yuksel-Elgin; Elgin, 2016). Além disso, o aumento da PIO é o efeito colateral mais comum após IVT, com prevalência variando de 40,4% até 53,2% na população ocidental (Gillies et al., 2004; Smithen et al., 2004; Jonas et al., 2005; Rhee et al., 2006).

A maioria dos pacientes com elevação da PIO após IVT são bem controlados com colírios anti-hipertensivos, e a PIO retorna aos valores basais sem necessidade da manutenção de colírios em seis a nove meses (Goñi et al., 2016). Gillies et al. (2004), em seu estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, observaram que 28% do grupo tratado com IVT de 4 mg de TAAC necessitaram de tratamento com colírios antiglaucomatosos (AGO) contra apenas 1,3% do grupo placebo. A PIO, nesse estudo, foi controlada com apenas um colírio em 85,7% dos casos e para o restante foram necessários dois colírios.

A TAAC intravítrea pode cursar com endoftalmites sépticas, assépticas e pseudo endoftalmites (Sakamoto et al., 2004). A distinção entre essas formas é difícil, uma vez que compartilham vários sinais e sintomas (Couch; Bakri, 2009). Moshfeghi et al. (2003) descreveram a incidência de 0,87% de endoftalmite após IVT. Outra complicação ocular relativamente frequente é a catarata. Gillies et al. (2004) constataram frequência de 24% da progressão da catarata no grupo tratado com IVT contra nenhum caso do grupo placebo, após dois anos. No estudo do DRCR.Net - Protocol B (2010) foi registrado entre os pacientes fácicos, após três anos de seguimento probabilidade acumulativa de cirurgia de catarata de 31% no grupo-laser, 46% no grupo 1 mg-TAAC e 83% no grupo 4 mg-TAAC.

O entusiasmo dos últimos anos em se utilizar um esteroide capaz de

prolongar os efeitos adicionais desejados na redução da ERSC com possível melhora da MAVC culminou com a criação das chamadas “drogas de liberação lenta” como, por exemplo, o implante biodegradável de liberação lenta de dexametasona (IVD) (Ozurdex[®] Allergan, Inc., Irvine, CA, USA) e o implante não biodegradável de acetona de fluocinolona (Iluvien[®] Alimera Sciences Ltd., Alpharetta, Georgia, USA) (Kuppermann et al., 2007; Campochiaro et al., 2012). Em relação à primeira (Ozurdex[®]), nos estudos com macacos averiguou-se permanência da droga em até seis meses, mas estudos clínicos em humanos revelam menor durabilidade (Chang-Lin et al., 2011a), seja em não vitrectomizados ou vitrectomizados (Chang-Lin et al., 2011b). Recentemente, o Ozurdex[®] foi aprovado pela Agência Nacional de Saúde (ANS) como mais uma alternativa no tratamento do EMD. No estudo randomizado prospectivo de Maturi et al. (2015), em que se comparou terapia combinada (IVB + IVD) *versus* monoterapia com IVB durante 12 meses, os resultados relacionados à MAVC não foram superiores à terapia continuada com IVB. O padrão de resposta observado pelo gráfico linear em relação tempo/espessura (x/y) mostrou a configuração do tipo “dente de serra” que revela as reduções bruscas após as injeções de IVD, mas que não se mantêm constantes. Além disso, os efeitos colaterais relacionados à PIO foram maiores no grupo associado, representando 85% dos olhos que apresentaram PIO >21mmHg, semelhantes aos estudos envolvendo esteroides. No estudo do DRCR.net - Protocolo U comparou-se, durante seis meses, o uso de monoterapia com IVR *versus* implante intravítreo de IVD associado à IVR para o tratamento do EMD persistente após terapia anti-VEGF (Maturi et al., 2018). Esse estudo concluiu que, apesar de a terapia combinada ser mais efetiva na redução da ERSC do que a monoterapia com IVR, a melhora da MAVC não foi superior com a terapia combinada durante 24 semanas. Por outro lado, o estudo retrospectivo de (Busch et al., 2018) mostrou maior probabilidade de ganho acima de 10 letras ou mais (ETDRS) em pacientes de vida real, que fizeram a mudança para IVD nos casos que não haviam obtido melhora de 5% na MAVC e/ou pelo menos 20% de regressão da ERSC após dose de carga mensal com terapia de anti-VEGF (seja de qualquer tipo: IVB ou IVR ou IVA (injeção intravítrea de aflibercept) em comparação aos casos que continuaram com a terapia anti-VEGF durante 12 meses. Diferentemente do estudo

do DRCR.net Protocolo U, nesse estudo retrospectivo de Busch et al. (2018) foram incluídos casos que apresentaram EMD refratário (definido como ganho de letras da MAVC ≤ 5 e/ou redução da ERSC $\leq 20\%$ após três injeções intravítreas (IVI) consecutivas de anti-VEGF. Em contraste, no estudo do DRCR.net Protocolo U, os olhos em estudo apresentavam EMD persistente (definido pela persistência da espessura foveal), independentemente se houvera melhora significativa em relação à visita basal. Além disso, no estudo de Busch et al. (2018) foram incluídos casos refratários à terapia inicial com anti-VEGF, sem história de qualquer outro tratamento (p. ex.: LASER focal e/ou em grade, ou qualquer IVI), de maneira homogênea e não expondo previamente os casos a diversas e diversificadas terapias. Deve-se ponderar, entretanto, que esse estudo foi retrospectivo e envolveu casos de vida real com potencial de subtratamento (p. ex.: a média de injeções de anti-VEGF inferior a 7 no período de 12 meses).

Ainda em relação às drogas de liberação lenta conforme, outro exemplo, implante não biodegradável de acetona de fluocinolona (Iluvien[®], IVF), aprovado em 2014, pelo *Food and Drug Administration* (FDA), apresentou resultados promissores em termos de sustentação dos efeitos e menor frequência da necessidade de injeções. No estudo Campochiaro et al. (2012), conhecido também como estudo do grupo FAME (Fluocinolone Acetonide in Diabetic Macular Edema), revelaram-se resultados de nove meses, com melhora da AV em 15 letras ou mais em 28,7% dos indivíduos do grupo que receberam a dose de 0,2 μ g/d e em 27,8% dos indivíduos do grupo que usaram a dose de 0,5 μ g/d de IVF. A cada três meses os pacientes que apresentavam recorrência ou persistência do EMD poderiam receber terapia de resgate com LASER focal e/ou em grade, o que representou 60,7%, 40,7% e 34,9% nos grupos controle, de baixa-dose e alta-dose, respectivamente. Em relação à necessidade de cirurgia incisional fistulizante de glaucoma, após 36 meses, 4,8% e 8,1% dos usuários de IVF nas doses 0,2 μ g/d e 0,5 μ g/d, necessitaram do procedimento cirúrgico, respectivamente. No tocante à incidência de catarata, Campochiaro et al. (2012) relataram altos índices de necessidade de cirurgia: 81,7% , 88,7% e 50,7% nos grupos de baixa-dose, alta-dose e grupo-controle. Em relação aos custos com o uso de um dispositivo de longa duração (p. ex.: três anos), Quhill e Beiderbeck (2017) reportaram economia de

£6068 (em olhos pseudofácicos) e £5341 (em olhos fácicos, levando em conta a cirurgia de catarata), em comparação ao tratamento com anti-VEGF (baseado nos estudos de extensão do RESTORE), que durante o mesmo período apresentou a média de 14 IVR (Schmidt-Erfurth et al., 2014).

1.6.4 Tratamento com drogas anti-VEGF

Novas diretrizes promissoras no tratamento do EMD e RDP incluem drogas que atuam nos principais fatores implicados na patogênese da RD, como os anti-VEGF (IVB, IVR e IVA) (Tabela 4) (Bandello et al., 2012). O VEGF é uma glicoproteína dimérica, membro da família das citocinas, com função importante na angiogênese pela capacidade de induzir a proliferação e migração da célula endotelial, além de aumentar a permeabilidade vascular. A razão para o uso do anti-VEGF no tratamento de doenças caracterizadas pela desregulação da angiogênese é baseada em vários estudos demonstrando o papel do VEGF no contexto de câncer, em que foi demonstrado papel chave desta citocina no crescimento tumoral e metástases (Ferrara et al., 2004). Subsequentemente, o papel do VEGF na angiogênese patológica foi confirmado em outras doenças, incluindo as oculares (Campochiaro, 2007). Além do mais, níveis aumentados de VEGF foram observados em olhos de pacientes com RD e EMD, comparados aos controles (Aiello et al. 1994; Funatsu et al., 2002b). Tais observações fizeram com que uma rápida exploração de terapias que atingissem o VEGF em pacientes com EMD fossem estudadas e testadas.

Tabela 4 - Agentes anti-VEGF

Anti-VEGF	Mecanismos de ação	Peso molecular	Aprovação FDA
Pegaptanibe	Antagonista isoforma 165 do VEGF.	50 kDa	DMRI (2004)
Ranibizumabe	Fragmento do anticorpo kappa recombinante humanizado IgG1. Inibe todas isoformas de VEGF-A humano.	48 kDa	DMRI (2006) OVR c/ edema macular (2010) EMD (2012)
Bevacizumabe	Anticorpo monoclonal IgG humanizado recombinante, tamanho completo. Inibe todas isoformas de VEGF-A humano.	149 kDa	Uso <i>Off-label</i> em oftalmologia DMRI (2005)
Aflibercepte	Proteína de fusão recombinante completamente humana. Inibe todas isoformas de VEGF-A e B humano, assim como se liga aos fatores de crescimento placentário 1 e 2.	115 kDa	DMRI (2011) OVR c/ edema macular (2012) EMD (2013)
Brolucizumabe	Fragmento de anticorpo humanizado de cadeia simples (scFv, <i>single-chain antibody fragments</i>) que inibe as isoformas do VEGF-A	26kDa	DMRI (2019)

DMRI= degeneração macular relacionada à idade; **EMD**= edema macular diabético; **OVR**= oclusões vasculares retinianas; **VEGF**= *vascular endothelium growth factor*.

Pegaptanib

Foi o primeiro anti-VEGF para doenças oculares licenciado pela EYE Tech Pharmaceuticals, no ano 2000. O pegaptanib (Macugen[®], OSI Phalmaceuticals, New York - USA) é, atualmente, um aptâmero peguilado direcionado contra o VEGF aptâmero. É uma simples cadeia de ácido nucleico que se liga especificamente ao VEGF-165 mRNA (Keane; Sadda, 2012), aprovado pela FDA em dezembro de 2004 para o tratamento de DMRI exsudativa.

Um estudo fase II randomizado, duplo-mascarado, multicêntrico envolvendo diferentes doses (0,3, 1 e 3 mg) e injeção placebo em pacientes com DME mostrou que 172 indivíduos com EMDCS e MAVC (melhor acuidade visual corrigida) entre 20/50 - 20/320. Injeções foram aplicadas na visita basal e na 6^a e 12^a semanas. Injeções adicionais e/ou *LASER* poderiam ser aplicados, se necessário, após a 12^a semana até o final da 36^a semana. Os indivíduos que receberam pegaptanib obtiveram melhores resultados visuais em comparação com grupo controle-placebo na visita da 36^a semana, com grande proporção daqueles recebendo 0,3 mg da

medicação apresentando ganho na AV de duas linhas ou mais ($p=0,003$). O mesmo resultado favorável foi observado na redução da ERSC entre o grupo usuário da dose de 0,3 mg. Pacientes em vigência do tratamento com pegaptanib necessitaram menos de terapia adicional com *LASER* (Katz; Goldbaum, 2006).

Em 2011, estudo em fase II/III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, conduzido nos EUA, incluiu 260 participantes com EMDCS e MAVC basal entre 20/50 e 20/200. Os indivíduos receberam 0,3 mg de pegaptanib ou injeção placebo a cada seis semanas e foram seguidos por 102 semanas. Na semana 18, *LASER* em grade ou focal pôde ser associado, se necessário, baseado nos critérios do ETDRS. O primeiro *endpoint* ocorreu após um ano e avaliou a proporção de ganho de 10 letras ou mais da MAVC, em comparação com a visita basal. Novamente, os usuários de pegaptanib apresentaram melhor MAVC ($p=0,0047$) (Sultan et al., 2011).

Aprovado nos EUA em 2004, no Brasil e Europa em 2005, e no Canadá em 2006, o pegaptanib possuía média de custo de aproximadamente \$5,300 por cinco seringas nos EUA. Entretanto, o último período de comercialização foi 2010-2011, quando surgiram medicações mais efetivas (Bevacizumabe e Ranibizumabe).

Bevacizumabe

O Bevacizumabe (Avastin, Genentech, South San Francisco, CA) é um anticorpo recombinante, monoclonal, humanizado de 149 kDa, direcionado VEGF circulante, ligando-se a todas as suas isoformas de VEGF-A, inibindo a interação VEGF-receptor; bloqueando tanto o aumento da permeabilidade vascular quanto a angiogênese. Inicialmente, foi aprovado pelo FDA, em 2004, para o tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático, associado à quimioterapia baseada no 5-fluorouracil (Kabbinar et al., 2003). Apesar de ainda não ter sido aprovado pela FDA e nem pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para uso intraocular, o seu uso “off-label” está consagrado para o tratamento de doenças isquêmicas retinianas. Os primeiros relatos de uso de IVB em oftalmologia, por meio de IVI em afecções coroideias e retinianas, datam de agosto de 2005 (Rosenfeld et al., 2005). Em relação aos estudos de segurança, Manzano et al. (2006) reportaram ausência de sinais de toxicidade retiniana com o bevacizumabe intravítreo nas

dosagens variando de 0,5 a 5 mg, por meio de estudos eletrorretinográficos e dados de histologia em coelhos albinos. Diversos estudos na literatura mundial comprovam seus resultados satisfatórios no tratamento de doenças como EMD, EM por oclusões venosas e DMRI exsudativa (Kook et al., 2008; Paccola et al., 2008; Babalola, 2010; Michaelides et al., 2010; Witkin; Brown, 2011; Bandello et al., 2012; Moshiri et al., 2013; Preti et al., 2013; Cai; Bressler, 2017; Schmidt-Erfurth et al., 2017; Usui-Ouchi; Friedlander, 2019).

Michaelides et al. (2010) reportaram que o bevacizumabe intravítreo foi superior ao tratamento com laser macular em termos de ganho de visão e diminuição da espessura macular em pacientes com EMD refratário, necessitando em média de nove injeções em um ano do estudo. Uma análise *post hoc* do BOLT explorou parâmetros que influenciaram os regimes de dosagem em pacientes tratados com IVB. Como esperado, os olhos com melhor AV apresentaram menos frequência de edema persistente no segundo ano de tratamento. Todos os olhos com fluido sub-retiniano foveal no pré-tratamento demonstraram edema persistente ao final de dois anos de tratamento, sugerindo que uma terapia mais agressiva pudesse ser necessária nesses pacientes (Sivaprasad et al., 2013).

Foram desenvolvidos vários estudos comparando os efeitos da IVB e da IVT. Um ensaio clínico randomizado com três grupos foi desenhado para comparar os efeitos de IVB (1,25 mg) isolada ou combinada com TAAC (2 mg) *versus* LASER, como tratamento primário do EMD. Melhora da AV de duas ou mais linhas na tabela de Snellen foi observada em 32,9%, 37,5% e 33,3% nos três grupos, respectivamente. Assim, IVB obteve melhor recuperação da AV quando comparado com o LASER nos 24 meses de seguimento (Yaseri et al., 2014).

Apesar de seu grande efeito benéfico sobre a neovascularização e o EMD, a IVB não é isenta de complicações, dentre elas, tem-se o descolamento de retina DRT em pacientes com RDP. O mecanismo para tal ocorrência pode ser pela aceleração da oclusão dos neovasos e substituição dos mesmos por tecido fibroso, que leva à contração, causando DRT (Arevalo et al., 2008; Kuiper et al., 2008; Jonas; Schmidbauer; Rensch, 2009; Yeh al., 2009). Outros efeitos colaterais do bevacizumabe incluem: aumento transitório da PIO, uveíte, endoftalmite, lesão do cristalino e perda visual aguda (Lee; Koh, 2008; Shima et al., 2008; Wu et al., 2008;

Ladas et al., 2009).

Fung, Rosenfeld e Reichel (2006) realizaram estudo com a participação de 70 centros de 12 países e relataram 7.113 injeções em 5.228 pacientes, mostrando que a IVB tem sido realizada mundialmente para doenças oculares. O reduzido número de notificações de efeitos adversos oculares ou sistêmicos demonstrou ser esta medicação segura. Contudo, dentre eles, temos: lesão cristalíniana (0,01%), endoftalmite (0,01%), descolamento de retina (0,04%), oclusão da artéria central da retina (0,01%), hemorragia sub-retiniana (0,06%) e rotura do epitélio pigmentado (0,06%).

Ranibizumabe

Segundo anticorpo monoclonal humanizado criado pela Genentech[®] (Inc., South San Francisco, CA), que se liga ao VEGF-A, o ranibizumabe (Lucentis[®]) foi aprovado em junho de 2006 (EUA) para uso intraocular (Ferrara et al., 2006). O ranibizumabe (anticorpo monoclonal anti-humano VEGF, mAb A.4.6.1) foi criado a partir do mesmo camundongo ancestral utilizado na criação do bevacizumabe e tem como alvo o mesmo epítipo do VEGF, onde se encontra o receptor de ligação no VEGF165. Da mesma forma que o bevacizumabe, o ranibizumabe inibe todas as isoformas do VEGF-A, no entanto, diferente do bevacizumabe, foi submetido a uma purificação de afinidade para melhorar sua ligação com VEGF. Existem cinco importantes diferenças entre bevacizumabe e ranibizumabe: 1) o ranibizumabe (48kDa) contém apenas o fragmento Fab do anticorpo, enquanto que o bevacizumabe (149kDa) contém as porções Fab e Fc do anticorpo inteiro; 2) a sequência de aminoácidos do ranibizumabe difere da do bevacizumabe em seis aminoácidos; 3) cada molécula de ranibizumabe contém um sítio de ligação para VEGF (diferente do bevacizumabe, que possui dois sítios de ligação); 4) o ranibizumabe é produzido em *Escherichia coli* procarionte e, portanto, não carrega qualquer sítio de glicosilação, enquanto que o bevacizumabe é produzido em linhagem celular epitelial eucarionte (células CHO, chinese hamster ovary cells) do ovário de hamster e é N-glicosilado em sua porção Fc; 5) o ranibizumabe custa

aproximadamente 40 vezes mais que o bevacizumabe (\$2000 por injeção comparado com aproximadamente \$50 por injeção de bevacizumabe).

O ranibizumabe foi desenvolvido como um fragmento Fab de bevacizumabe e, teoricamente, com maior poder de difusão pelo vítreo em direção à retina/coroide (Ferrara et al., 2006). Entretanto, estudos subsequentes comparando ambas as medicações no tratamento de DMRI exsudativa por dois anos não revelaram diferença estatística na média de ganho visual. Comparando o regime mensal com o regime “se necessário”, em ambas as drogas a modalidade mensal foi estatisticamente melhor do que a modalidade “se necessário” em termos de ganho de visual. Efeitos adversos foram relativamente maiores com o uso de bevacizumabe, mas não estatisticamente significativo em relação ao ranibizumabe (Ferrara et al., 2006).

O ranibizumabe foi registrado pela ANVISA, em 2007, para uso intraocular no tratamento de DMRI úmida ou exsudativa. Em 2012, esse medicamento foi aprovado pelo FDA e, em 2013, autorizado pela ANVISA para o tratamento de EMD.

Muitos estudos grandes randomizados em grandes centros têm sido desenvolvidos para atestar o efeito do ranibizumabe no tratamento do EMD. Nos estudos mais precoces do DRCR.net (Ip et al., 2008) verificou-se que aproximadamente 30% dos pacientes tratados com LASER ganharam duas linhas de visão (ETDRS) após dois anos de seguimento, mas até 20% dos pacientes pioraram em duas linhas de visão (ETDRS). Isso estimulou o DRCR.net a investigar e ampliar os estudos clínicos sobre novas modalidades terapêuticas. Elman et al. (2010), em importante estudo de destaque mundial, demonstraram que a terapia com ranibizumabe associada ao LASER precoce ou tardio foi mais efetiva do que com LASER precoce não associado ao ranibizumabe para o tratamento do EMD. Nesse estudo, 854 olhos foram randomizados para injeção controle (“sham”) com LASER precoce, 0,5 mg de ranibizumabe com LASER precoce, 0,5 mg de ranibizumabe com LASER tardio (após 24 semanas) ou 4 mg de TAAC com LASER precoce. As injeções (seja IVR ou “sham”) foram administradas a cada quatro semanas até a 12ª semana, mas a partir da 12ª semana seguiu-se o esquema “prn” (se necessário). No segundo ano de acompanhamento, 29% dos pacientes que receberam IVR + LASER precoce e 28% dos que receberam IVR + LASER tardio

obtiveram ganho de letras ≥ 15 letras (ETDRS), comparados com 18% daqueles que receberam apenas LASER precoce e 22% que receberam TAAC + LASER precoce. Com anos de seguimento, a porcentagem de pacientes com ganho de letras ≥ 15 foi de 26% e 32% nos casos tratados com IVR + LASER precoce e IVR + LASER tardio, respectivamente.

O primeiro e marcante estudo que demonstrou a eficácia do ranibizumabe como monoterapia foi o READ-2 (Nguyen et al., 2010). Estudo prospectivo, randomizado que avaliou três grupos 1:1:1 (IVR x IVR + LASER x LASER). No 24º mês, 24% dos pacientes em tratamento com IVR monoterapia obtiveram ganho ≥ 15 letras (ETDRS) em comparação com 18% do grupo usuário de LASER e 26% do grupo de pacientes em terapia combinada.

O estudo multicêntrico RESOLVE (Massin et al., 2010) randomizou pacientes em: grupo controle “sham”, 0,3 mg de IVR ou 0,5 mg de IVR mensalmente nos primeiros três meses seguido de esquema “prn” (se necessário). Após o primeiro ano, a porcentagem de ganho ≥ 15 letras (ETDRS) foi de 33% e 5% para todos casos usuários de IVR e para o grupo controle (“sham”), respectivamente. O estudo multicêntrico RESTORE (Mitchell et al., 2011) avaliou pacientes em 10 países europeus que foram randomizados em três grupos: 0,5 mg de IVR, LASER monoterapia ou IVR + LASER. Após 12 meses, a porcentagem de ganho ≥ 15 letras (ETDRS) foi de 26, 27 e 9% para os grupos de IVR monoterapia, IVR + LASER e LASER monoterapia, respectivamente.

Os estudos RISE e RIDE (Nguyen et al., 2012) ocorreram em paralelo e avaliaram três grupos randomizados: controle “sham”, 0,3 mg de IVR e 0,5 mg de IVR por um período de 24 meses de tratamento mensal. Após esse período, no estudo RISE a porcentagem de pacientes que obtiveram ganho de ≥ 15 letras (ETDRS) foi de 39,2%, 44,8% e 18,1% para aqueles em tratamento com 0,5 mg, 0,3 mg e “sham” controle. Já no estudo RIDE, similarmente, as porcentagens foram: 45,7%, 33,6% e 12,3% para os usuários das doses 0,5 mg, 0,3 mg e grupo controle (“sham”).

Aflibercepte

O aflibercepte (Eylia, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY, EUA) é uma proteína de fusão de 115 kDa dos domínios dos receptores VEGF 1 e 2 humanos que têm maior afinidade pelo VEGF com domínio da fração Fc da imunoglobulina G1 humana. Esta molécula tem 100 vezes mais afinidade de ligação ao VEGF-A do que bevacizumabe ou ranibizumabe. Os dados disponíveis demonstram que o aflibercepte tem meia vida mais longa no vítreo e isso poderia explicar a maior duração na ação (Papadopoulos et al., 2012).

Da Vinci foi um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico para o tratamento de pacientes com EMD em que os pacientes foram distribuídos aleatoriamente com IVA 0,5 mg a cada quatro semanas (0,5q4), 2 mg a cada quatro semanas (2q4), 2 mg a cada oito semanas, após três doses mensais iniciais (2q8), 2 mg, conforme a necessidade, após três doses mensais iniciais no modelo de seguimento *pro re nata* (2PRN), ou LASER com injeção simulada. Ao fim de um ano, os ganhos na AV foram de 11 letras no grupo 0,5q4, 13 letras no 2q4, 10 letras no 2q8, 12 letras no 2PRN e 2,5 letras no grupo do LASER.

Nos estudos VISTA e VIVID, ensaios multicêntricos, duplo-cegos, paralelos, randomizados, comparou-se aflibercepte ao LASER em pacientes com EMD (Korobelnik et al., 2014). A randomização ocorreu para formação de três grupos comparativos: 1) 2q4; 2) 2q8 após cinco doses mensais; 3) LASER. O ganho médio de letras (ETDRS) na AV nos três grupos foi de 13 letras no grupo 2q4, 11 no grupo 2q8 e 0 (zero) letras no grupo do LASER. A proporção de olhos com ganho maior que três linhas de visão foi de 42%, 31% e 8%, respectivamente. Nos grupos que usaram IVA, menos de 10% necessitaram de tratamento com LASER de resgate (que poderia ser indicado a partir da 12^a semana de seguimento). Os ganhos de AV demonstrados nos grupos com aflibercepte foram mantidos até a semana 100 (Brown DM et al., 2015).

No estudo do DRCR.net Protocolo T, após um ano de seguimento não houve diferença estatística entre as três modalidades de terapia (aflibercepte, ranibizumabe e bevacizumabe) no ganho visual da MAVC para aqueles indivíduos com MAVC $\geq 20/40$ na visita basal. Entretanto, para indivíduos com MAVC $< 20/40$, o aflibercepte

demonstrou melhora significativa na AV em relação às medicações: ranibizumabe e bevacizumabe (Wells et al., 2015).

Ainda sobre proteína de fusão, o ziv-aflibercepte (Zaltrap: Sanofi-Aventis, Bridgewater, NJ, USA/Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY, USA) foi aprovado pelo FDA para o tratamento de câncer metastático colo-retal em 2012. O Ziv-aflibercepte, potencialmente, apresenta bons resultados na literatura e ainda com a vantagem do baixo custo da ampola, em torno de \$50. Apesar de sua alta osmolaridade (1000 mOsm/L) em relação ao aflibercepte (286 mOsm/L), sua eficácia e segurança têm sido comprovadas por alguns estudos básicos e clínicos (Andrade et al., 2016; de Oliveira Dias et al., 2016). Grandes estudos prospectivos ainda serão necessários para melhor análise dos resultados anatômicos e funcionais ao tratamento do EMD.

Brolucizumabe

O brolucizumabe (Novartis Pharmaceuticals, Basel, Switzerland), aprovado no dia 8 de outubro de 2019 pelo FDA para uso intravítreo como nova opção para o tratamento da DMRI exsudativa é fragmento humanizado de cadeia simples (scFv, *single-chain antibody fragments*), ou seja, a menor unidade funcional de um anticorpo, de variável ligante ao VEGF-A e que interfere na ativação dos receptores de VEGF tipo 1 e 2 no endotélio. A dose de 6 mg entrega uma concentração molar de 11 e 22 vezes mais alta que o aflibercepte (2 mg) e ranibizumabe (0,5 mg), respectivamente (Miller et al., 2010). O baixo peso molecular e a alta concentração de gradiente, detectados entre o vítreo e a retina, talvez aumentem a distribuição da droga no sítio alvo de atuação. Nos estudos de HAWK e HARRIER (Dugel et al., 2020), envolvendo pacientes com DMRI exsudativa, os resultados mostraram que após a dose de carga com três doses mensais e, continuando com esquema de injeção a cada 12 semanas, ao final de 48 semanas os braços terapêuticos (3 mg e 6 mg) não demonstraram inferioridade ao aflibercepte (2 mg) na melhora da média da MAVC em relação à visita basal. Mais de 50% dos pacientes (56% [HAWK] e 51% [HARRIER]) tratados com 6 mg de brolucizumabe conseguiram manter o regime de injeção a cada 12 semanas. Aqueles que apresentavam sinais de

atividade da doença eram ajustados para o regime de injeção a cada oito semanas. Resultados anatômicos (ausência de fluido intra e sub-retiniano), ao final de 48 semanas, demonstraram-se favoráveis à dose de 6 mg de brolucizumabe em relação ao aflibercepte, tanto no estudo HAWK (-172,8 μm *versus* -143,7 μm , $p=0,01$) quanto no estudo HARRIER (-193,8 μm *versus* -143,9 μm , $p<0,001$).

No EMD, estudos multicêntricos em fase III (estudo KESTREL) estão em andamento para avaliação da eficácia e segurança do brolucizumabe em comparação com aflibercepte. O estudo registrado no *ClinicalTrials.gov* (número do registro: [NCT03481634](#)) apresentará os primeiros resultados em novembro de 2020 (Novartis Pharmaceuticals, 2020).

Abicipar pegol

O Abicipar pegol (Allergan Inc.) pertence à nova classe de drogas envolvendo pequenas e repetidas proteínas (DARPin) que contêm sítio *ankyrin-domain* (bioengenharia modificado) para ligar a específicos alvos com alta especificidade e afinidade. É um antagonista de VEGF-A, caracterizado pelo pequeno tamanho, pela alta potência e pelo longo período de meia-vida. Callanan et al. (2018) reportaram um estudo fase II (estudo REACH), multicêntrico, randomizado, comparando doses de 1 mg e 2 mg com tratamento mensal de ranibizumabe (0,5 mg) no período de cinco meses, evidenciando similares resultados anatômicos e visuais com menor número de IVI. No EMD, resultados do estudo fase II, chamado PALM, não se evidenciou relevância estatística significativa ao se comparar com ranibizumabe mensal (Sharma et al., 2019a).

Faricimabe

É droga inibidora do receptor Ang-2/VEGF, ou seja, atua no receptor Tie-2 (*immunoglobulin-like domains*) ligante de AGPT2 e, simultaneamente, no receptor de VEGF-A para o tratamento de doenças que envolvam aumento da permeabilidade vascular (Foxton et al., 2019). No estudo prospectivo, multicêntrico de fase II, BOULEVARD, compararam-se doses de Faricimabe: 1,5 mg e 6,0 mg com 0,3 mg

de ranibizumabe aplicadas mensalmente por 20 semanas. A dose de 6,0 mg de faricimabe demonstrou relevância estatística no ganho de letras (ETDRS) em relação a 0,3m g de ranibizumabe na semana 24 ($p=0,03$) (Sahni et al., 2019). Outros dois grandes estudos em fase III, registrados no *ClinicalTrials.com* como o YOSEMITE (NCT03622580) e o RHINE (NCT03622593) também estão avaliando a eficácia e segurança do faricizumabe no tratamento do EMD em comparação ao aflibercepte.

Combercepte

Desde 2013, aprovado na China para uso em DMRI exsudativa, o combercepte também demonstrou eficácia no tratamento do EMD (Xu et al., 2016). Constituído de uma proteína de fusão composta de um segundo sítio de ligação IgG para VEGFR-1 e um terceiro e quarto sítios de ligação VEGFR-2 na região constante (Fc) do anticorpo human IgG1. A estrutura é parecida com a do aflibercepte, entretanto o combercepte contém o receptor VEGFR-2 de domínio KDR inserido com região 4 Ig-like (KDRd4) que pode melhorar tridimensionalmente sua estrutura funcional e aumentar a capacidade de ligação ao VEGF. No estudo retrospectivo de vida real chinês, comparou-se o uso de combercepte ao ranibizumabe durante um ano para o tratamento do EMD. Os resultados em termos de melhora da AV e resposta anatômica não foram estatisticamente significativos quando comparados ao uso de ranibizumabe, por outro lado, a média do número de injeções foi menor nos usuários de combercepte (Xu et al., 2017).

1.6.5 Aderência ao tratamento e dispositivos de liberação lenta

Nos estudos vida de vida real, principalmente em países subdesenvolvidos, sabe-se que o subtratamento é frequente por diversos motivos (p. Ex: dificuldade de transporte, comorbidades associadas e necessidade de múltiplas consultas ambulatoriais). Entretanto, os pacientes usuários de planos de saúde também estão sujeitos a atrasos no seu tratamento. Um exemplo seria a burocracia entre autorizar os exames para comprovação da doença até a aquisição da aprovação da medicação para o tratamento. Conforme documentado na literatura, na rotina médica diária o menor número de injeções administradas leva a resultados piores do que aqueles vistos em “*clinical trials*” (Egan et al., 2017).

Weiss et al. (2018) analisaram o comprometimento (*compliance*) e a aderência dos pacientes com EMD ao tratamento com IVI de anti-VEGF na prática médica diária. O atraso da consulta previamente agendada (>2 semanas) foi considerado como perda de consulta e a ausência de tratamento (>100 dias) como abandono da terapia. Ambos, atraso e abandono, foram analisados estatisticamente. Apenas 35% dos pacientes com EMD não apresentaram qualquer atraso nas visitas de seguimento. A piora da visão como consequência do abandono da terapia (pelo menos uma vez, em 46% dos pacientes com EMD) afetou 60% dos pacientes com EMD. Doenças associadas estão entre as causas mais comuns de abandono de terapia. O estudo de Attyia et al. (2013) mostra que a idade mais avançada dos pacientes influencia na menor aderência ao tratamento, visto que a maioria apresenta comorbidades. Alguns exemplos de enfermidades que ocasionaram no atraso das consultas: infecções (dengue, pneumonia e problemas no trato gastrointestinal); crises de nefrolitíase; mudanças na rotina semanal daqueles que faziam hemodiálise e consultas de outras especialidades. Um fator relevante, relatado por Downer, Meara e Da Costa (2005), que acarretaria menor número de atrasos nas consultas seriam as mensagens de aviso pelo celular antecedentes às consultas. No presente estudo, por exemplo, o paciente era agendado apenas pelo seu cartão de retorno onde era anotada a data da consulta.

Se por um lado, os sistemas de liberação lenta de esteroides proporcionam menores gastos em longo prazo, menor frequência de visitas e maiores chances de

aderência ao tratamento, por outro, os mesmos ainda não estão isentos de efeitos colaterais como o surgimento de catarata e hipertensão ocular. Em contrapartida, nos muitos estudos existentes envolvendo terapia anti-VEGF é notório seu efeito em longo prazo nos casos de EMD persistente, com menores efeitos colaterais, principalmente em relação às taxas de glaucoma e catarata (Kook et al., 2008; Bressler et al., 2016). Entretanto, na prática médica a realidade é outra; por exemplo, no diabetes, a aderência apropriada à medicação hipoglicemiante é variável entre 36-93% (Cramer, 2004; Cramer et al., 2008), além disso, a qualidade de vida e os níveis de ansiedade estão mais favoráveis aos indivíduos com menores taxas de ausência ao trabalho (Sivaprasad; Oyetunde, 2016); conseguidos, logicamente, com menor número de visitas e, conseqüentemente, maior obediência ao tratamento. Para isso, recentemente, esforços nas linhas de pesquisa estão buscando cada vez mais efeitos duradouros das novas terapias com menores efeitos colaterais possíveis. Nesse sentido, Campochiaro et al. (2019) propuseram bloquear o VEGF por longo prazo por meio de um dispositivo de liberação lenta e recarregável, implantado cirurgicamente. Comparando com a terapia IVR mensal, os pacientes com DMRI exsudativa apresentaram resultados anatômicos e visuais similares, no período de nove meses de seguimento. Muito questionada, em termos de injúrias ao EPR/fotorreceptores (Saint-Geniez et al., 2008; Zhang et al., 2009; Kurihara et al., 2012; Usui-Ouchi; Friedlander, 2019), a inibição crônica do VEGF foi demonstrada por seus estudos experimentais básicos não serem nocivas em termos de atrofia aos fotorreceptores e EPR (Campochiaro et al., 2019).

1.6.6 Efeitos colaterais sistêmicos com uso de drogas anti-VEGF

Diferentemente dos esteroides, que não possuem efeitos sistêmicos adversos, os anti-VEGFs possuem registros de eventos extraoculares como IAM e AVC muitos raros. No estudo RESTORE, após um ano, foram relatados seis eventos arteriais tromboembólicos (5,2%) no grupo usuário de 0,5 mg de IVR, enquanto que um caso similar foi encontrado nos grupos de LASER e no grupo combinado IVR + LASER. Entretanto, não houve diferença estatística entre todos os grupos. No estudo RESOLVE, também se registrou baixa incidência de eventos

tromboembólicos (três casos dentre 102 do grupo IVR e dois casos dentre 49 do grupo controle), sem diferença estatística entre os grupos. Nos estudos do DRCR.net (2012), de dois anos, não se observou diferença estatística entre os usuários de IVR e o grupo controle, entretanto houve tendência estatística para menor número de tais eventos nos grupos tratados com IVR (7% para eventos cardiovasculares nos usuários de IVR contra 13% do grupo controle). Nos estudos RISE/RIDE combinados verificou-se percentual de eventos cardiovasculares de 1,6%, 1,2% e 3,2% para os grupos controle, 0,3 mg e 0,5 mg, respectivamente. No Protocolo T, as taxas de eventos cardiovasculares não se diferenciaram estatisticamente entre os grupos IVA, IVB e IVR, sendo 3%, 4% e 5%, respectivamente.

1.6.7 Custos com uso de drogas anti-VEGF

Hodge et al. (2010) realizaram revisão sistemática para os custos do tratamento de DMRI exsudativa e foi documentado que o tratamento com IVB representou 12% do custo do tratamento com IVR. A efetividade e segurança dos antiangiogênicos foram apontadas em revisões sistemáticas e ensaios clínicos recentes, sendo os mesmos sempre considerados superiores ao tratamento com FC a LASER, entretanto com poucas diferenças entre si (Wells et al., 2015). Quando comparados em estudo econômico, utilizando-se análise do tipo Markov, os antiangiogênicos agrupados foram considerados poupadores de recursos na perspectiva de terapia para toda a vida, em relação ao não tratamento e ao tratamento com FC a LASER em monoterapia (Pershing et al., 2014). Recentemente, Izidoro et al. (2019) analisaram um cenário hipotético de incorporação de segunda linha terapêutica para o tratamento do EMD, com medicamentos antiangiogênicos no âmbito do SUS de Minas Gerais, discutindo a viabilidade da incorporação à luz do orçamento do estado. Em 2016, o anticorpo monoclonal ranibizumabe (Lucentis[®]) era o medicamento com maior número de ações judiciais no estado Minas Gerais, em sua maioria, visando ao tratamento de RD e EMD. Segundo os autores, além de totalizar, à época, cerca de 2.500 ações cadastradas, foi o terceiro medicamento com o maior valor investido em aquisições

para atendimento de ações, totalizando gastos de mais de 12 milhões de reais ao governo estadual naquele ano, de acordo com relatórios gerenciais do Sistema Integrado de Administração de Materiais e Serviços do Estado de Minas Gerais (SIAD-MG) (Sabratec Technologies Inc., 2019). Os custos estimados para cada um dos pacotes terapêuticos evidenciaram que o bevacizumabe custa 3,8 vezes menos que o ranibizumabe, e mais de 10 vezes menos que o aflibercepte. É interessante frisar que se fosse considerado apenas o preço da dose do medicamento, o bevacizumabe seria cerca de 20 vezes mais barato que o ranibizumabe. Ainda segundo esse estudo, eventual incorporação de bevacizumabe, ranibizumabe e aflibercepte gerariam um impacto orçamentário incremental no período de cinco anos de, respectivamente, R\$ 473.226.278,78, R\$ 2.378.732.103,09 e R\$ 3.703.524.490,16, segundo a estimativa epidemiológica, e R\$ 69.493.906,95, R\$ 349.319.965,60 e R\$ 543.867.485,47, segundo a estimativa por demanda aferida. Nota-se, inclusive, que o valor a ser investido em cinco anos para o fornecimento de bevacizumabe seria suficiente para menos de um ano de atendimento com os outros medicamentos, independentemente da metodologia para a estimativa populacional.

Nos últimos 15 anos, muitos ensaios clínicos randomizados têm demonstrado que a terapia anti-VEGF, associada ou não ao LASER, é superior à monoterapia com LASER (focal e/ou em grade) em termos de melhora na AV e redução na espessura retiniana macular nos olhos com EMD envolvendo o centro da mácula (DRCR.net et al., 2010, 2012; Mitchell et al., 2011; Nguyen et al., 2012). Entretanto, muitos pacientes apresentam resposta terapêutica transitória ou insuficiente aos antiangiogênicos após alguns meses de tratamento (Channa et al., 2014). No estudo do protocolo RISE/RIDE, aproximadamente 50% dos pacientes com EMD não demonstraram melhora clinicamente significativa da AV após dois anos de IVR mensal (Nguyen et al., 2012). Outro estudo pelo protocolo I do DRCR.net (2010) revelou que 40% dos pacientes com EMD tratados com IVR associado ao LASER (focal ou em grade), inicialmente ou, posteriormente, persistiram com EMD após três anos de tratamento. Em termos visuais, somente a minoria dos pacientes tratados com os antiangiogênicos apresentaram melhora clinicamente significativa da AV (ganho de pelo menos 15 letras ou três linhas do estudo ETDRS) (Witkin; Brown, 2011; Javey; Schwartz; Flynn Jr, 2012). Portanto, essas observações sugerem que

além do VEGF, outros mecanismos VEGF independentes podem estar envolvidos no desenvolvimento do EMD persistente, indicando a necessidade de explorar tratamentos alternativos para os casos resistentes à terapia convencional.

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

Avaliar os efeitos do uso de IVB-PRN e IVT-TRI após 24 semanas de tratamento do EMD persistente ao uso de IVB-PRN por 24 semanas, por meio das alterações anatômicas observadas à TCO e os resultados de MAVC.

2.2 Objetivos específicos

- Analisar, comparativamente, a mudança na média da ERSC em relação à consulta inicial e suas visitas subsequentes em cada grupo e comparar essa mudança entre os grupos.
- Analisar, comparativamente, a mudança na média da MAVC em relação à consulta inicial e suas visitas subsequentes em cada grupo e comparar essa mudança entre os grupos.
- Avaliar, comparativamente, a mudança na média da PIO em relação à consulta inicial e suas visitas subsequentes em cada grupo e comparar essa mudança entre os grupos.

3. Casuística e Métodos

3.1 Desenho do estudo e considerações éticas

Foi realizado estudo prospectivo, randomizado, registrado no *clinicaltrials.gov* (NTC 02985619), aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), parecer: nº 1.599.864/2016 (Anexo), bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice).

3.2 Elegibilidade dos pacientes e avaliação inicial

Os pacientes foram avaliados durante o período de recrutamento nos seis meses iniciais e recrutados para participar do estudo no período de julho de 2016 a dezembro de 2017. Todos foram avaliados no Setor de Retina e Vítreo do Ambulatório de Oftalmologia do HCFMRP-USP, e somente após esta avaliação eram convidados a participar do estudo, desde que preenchessem os seguintes critérios de inclusão:

- Idade superior a dezoito anos com diabetes tipo I ou II.
- EMD envolvendo o centro da mácula, definido pela ERSC superior a 300 μm , observado à TCO.
- MAVC medindo em logarítimo do menor ângulo de resolução visual (logMAR) (ETDRS) entre 0,097 (equivalente à tabela de Snellen igual a 20/25) e 1,3 LogMAR (ETDRS) (equivalente à tabela de Snellen igual a 20/400).
- Ter assinado o TCLE.

Eram excluídos do estudo os pacientes que apresentassem qualquer das seguintes condições:

- Afacia.
- Alterações na interface vítreoretiniana ou síndrome da tração vítreomacular observada à TCO.
- RDP com necessidade de panfotocoagulação retiniana a laser (PFC).
- Perda da capilaridade macular, com aumento da ZAF, observada à AGF.

- História de glaucoma ou hipertensão ocular (definido como PIO superior a 25 mmHg).
- Qualquer condição clínica ou ocular (com exceção do diabetes) que, no julgamento do investigador, pudesse afetar ou interferir no EM, ou alterar a AV durante o curso do estudo.
- Terapia sistêmica com corticosteroides.
- Tratamento com IVI/peribulbar e/ou laser grid/focal e/ou cirurgia de catarata nos últimos quatro meses da inclusão do estudo.
- Eventos tromboembólicos com menos de três meses (incluindo IAM e AVC).
- Condições médicas ou psicológicas que impedissem de assinar o TCLE.
- Distúrbios da coagulação conhecidos ou uso de medicamentos anticoagulantes, exceto aspirina.
- Participação em outro estudo clínico nos últimos 30 dias.
- Gravidez e lactação.

Cada paciente recebeu avaliação oftalmológica detalhada com medida da MAVC por meio da tabela logMAR, segundo padronização recomendada pelo ETDRS (1985). Todos os pacientes foram submetidos à tonometria de aplanção (mediante o tonômetro de Goldmann) e ao exame de biomicroscopia em lâmpada de fenda. Após dilatação medicamentosa da pupila, os mesmos eram examinados na lâmpada de fenda para avaliação do cristalino, com biomicroscopia de fundo de olho, com auxílio de lente de 78 dioptrias (D), oftalmoscopia binocular indireta com lente de 20 D e AGF com alta resolução de angiografia (HRA: Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha).

Todas as medidas de espessura da retina, de todos os pacientes, foram obtidas por meio de TCO *Fourier-domain* (Spectralis Eyetracker Tomógrafo, HRA-OCT; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha). Na TCO foi utilizado o protocolo padrão de escaneamento em varredura da região central da mácula com 19 seções horizontais (com intervalo de 236 μm entre cada seção), 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 seção. Ao fim do processo de avaliação por TCO, o

aparelho informava, automaticamente, a ERSC 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 fornece um mapa de análise da retina. De modo a otimizar a precisão dos dados registrados pela TCO, foi verificada a delimitação automática dos limites interno e externo da retina neurosensorial gerada pelo *software* integrado da TCO para cada uma das *A-scans*. O tomógrafo Heidelberg possui, ainda, o dispositivo *Eyetracker*, que permite o seguimento (“follow-up”) de cada exame, garantindo menor variabilidade teste-reteste. Os valores centrais de ERSC foram calculados automaticamente, baseados na espessura média da região central macular, a partir dos 1000 milímetros de diâmetro, centrado na foveola do doente para análise do mapa da retina. Esse cálculo automático da ERSC foi realizado por meio do *software* da própria Heidelberg Engineering.

3.3 Procedimentos do estudo

A técnica de IVI seguiu recomendações do *Consensus* de IVI (Aiello et al., 2004; Avery et al., 2014). As IVI foram realizadas em condições estéreis sob anestesia tópica com solução de 100 mg de tetracaína e 1 mg de cloridrato de fenilefrina (colírio Anestésico[®]; Allergan Inc., South San Francisco, Califórnia, EUA). Antes da injeção, a antisepsia das pálpebras era realizada com solução tópica de iodopovidona a 10%. Posicionava-se o blefarostato e eram instiladas gotas colírio de iodopovidona a 5% na conjuntiva. O intervalo entre a aplicação da solução de iodopovidona a 5% na conjuntiva do paciente e a aplicação da IVI foi de dois minutos. A iodopovidona foi aplicada diretamente sobre a conjuntiva, no local destinado para essa IVI (Aiello et al., 2004; Gómez-Ulla et al., 2009; T. Das et al., 2012). O bevacizumabe (1,25 mg/0,05 ml, F. Hoffmann - Roche, Basel, Suíça), ou TAAC (1,20 mg/0,03 mL, Opthaac, Ophthalmos, São Paulo, Brazil) eram injetados na cavidade vítrea por meio de uma agulha de 29 gauge e ½ polegada (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ) via *pars plana* na região superotemporal de 3.5 a 4.0 mm posteriormente ao limbo (Ribeiro et al., 2009). Depois da aplicação IVI, era realizado o exame de oftalmoscopia binocular indireta para se verificar a perfusão da

artéria central da retina. Os pacientes foram orientados a instilar uma gota de ciprofloxacina colírio a 0.3% (Ciloxan®; Alcon, Inc., Irvine, Califórnia, EUA) no olho operado, em 4/4h, durante uma semana após a injeção.

A escolha das doses de IVB (1,25 mg/0,05 ml) e IVT (1,20 mg/0,03 ml) se baseou em ensaios clínicos publicados previamente, sendo a dose reduzida de TAAC (1,20 mg/0,03 mL) preferida por cautela aos efeitos adversos, visto que comprovadamente não houve diferença significativa em relação as doses: 2 e 4 mg (Hauser et al., 2008).

3.4 Critérios para utilizar colírios antiglaucomatosos

A instilação de pelo menos um colírio antiglaucomatoso foi recomendada quando a PIO estivesse ≥ 25 mmHg e/ou 10 mmHg acima do valor registrado na visita basal.

3.5 Seguimento, retratamento e resgate

3.5.1 Protocolo de retratamento

Após a elegibilidade dos pacientes durante fase de recrutamento e avaliação oftalmológica detalhada, os pacientes que alcançaram os critérios de inclusão e exclusão receberam o tratamento inicial no período de até sete dias de IVB, a partir da data da visita inicial, e foram seguidos mensalmente. Antes da randomização, durante os primeiros seis meses, todos os pacientes receberam o retratamento mensal com IVB, desde que a ERSC da retina fosse maior do que 300 μ m observada à TCO. Os casos com EMD persistente (ERSC >300 μ m à TCO), após seis meses de IVB-PRN, foram randomizados a continuarem com IVB-PRN (Grupo I) ou IVT-PRN (Grupo II). Aqueles que conseguiram atingir ERSC de 300 μ m, ou menos, foram alocados no grupo III (respondedores) e continuaram com avaliações mensais e tratamento de IVB-PRN.

3.5.2 Terapia de resgate

Durante os seis meses iniciais, precedentes à randomização, a terapia de resgate, que consistia de tratamento com IVB-PRN por mais três visitas consecutivas foi oferecida se, após três visitas consecutivas de IVB-PRN aos casos com ERSC $>300 \mu\text{m}$ em que não houvesse redução na ERSC de, pelo menos, 10% ou melhora na MAVC de cinco letras ou mais, em comparação aos valores obtidos na consulta inicial. Além disso, o paciente poderia optar pela suspensão do tratamento oferecido pelo protocolo de pesquisa e continuar sendo seguido ambulatoriamente. No segundo semestre após randomização (24^a semana), novamente, a terapia de resgate foi oferecida conforme condições citadas anteriormente e o paciente poderia optar em continuar o tratamento por mais três visitas consecutivas, com IVB-PRN (grupos I e III), ou IVT-TRI (grupo II) ou, ainda, cessar o tratamento oferecido pelo protocolo de pesquisa. Os pacientes e os técnicos que realizavam os exames de TCO e as retinografias foram mascarados aos grupos de tratamento.

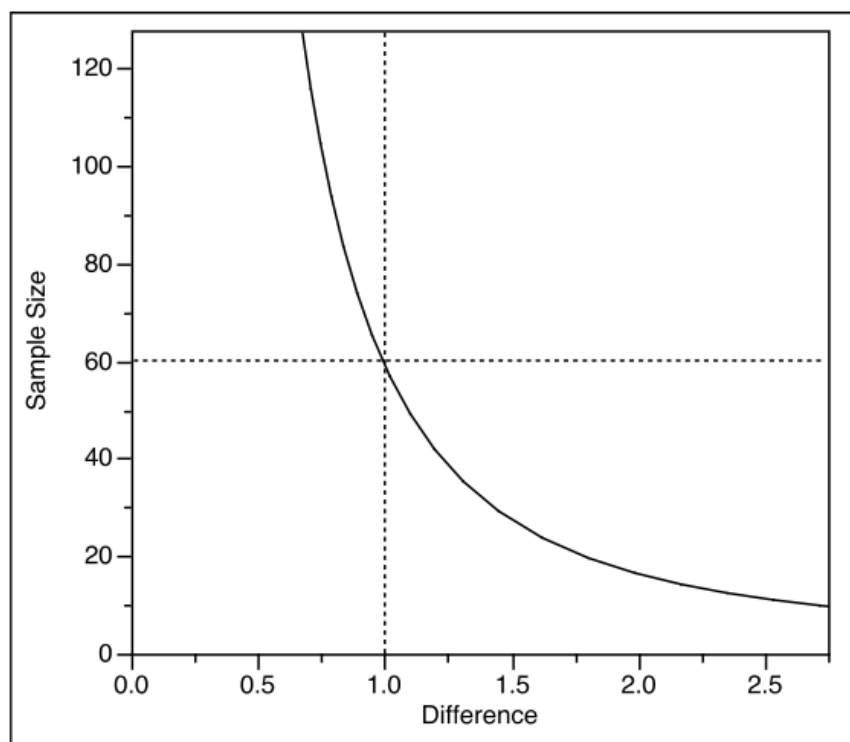
3.6 Análise estatística e tamanho da amostra

Os resultados da ERSC e da MAVC a cada visita de acompanhamento foram comparados com os valores na consulta inicial e também entre os grupos randomizados, cuja comparação foi realizada por meio de análise de modelo misto de componente de erro para medidas repetidas. As proporções de olhos com ERSC $\leq 300 \mu\text{m}$ foram comparadas utilizando o teste de probabilidade qui-quadrado (teste χ^2). Além disso, foi realizada análise multivariada comparando médias da MAVC, PIO e ERSC dos grupos, tendo em conta as médias da MAVC, PIO e ERSC inicial. Foi definido como efeito estatisticamente significativo se $p < 0,05$, e tendência à significância era relatada se $p < 0,1$. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o *software* JMP 10.0.0 (2010: SAS Institute Inc., Cary, Carolina do Norte, EUA).

O tamanho da amostra foi baseado no desvio padrão (DP) do número de injeções medido em estudo similar (Michaelides et al., 2010), cuja média verificada

na CSFT, em relação à visita inicial, foi de $-130\ \mu\text{m}$, DP de $122\ \mu\text{m}$. Destarte, para se obterem 80% de poder em detectar a diferença de $50\ \mu\text{m}$ na mudança da CSFT em ambos os grupos, foi necessária amostra de 25 olhos em cada grupo. Assim, trinta olhos por grupo de tratamento foram requeridos, considerando a possibilidade de taxa de abandono ao tratamento de 10% desses. Houve, então, chance de 20% de falha em se detectar mudança de $50\ \mu\text{m}$ entre os grupos tratados (erro tipo I), ou para conclusão incorreta de que diferença de, pelo menos, $50\ \mu\text{m}$ existisse entre os grupos tratados (erro tipo II) (Figura 9).

Figura 9 - Representação gráfica do tamanho da amostra, significativo aos grupos a serem comparados

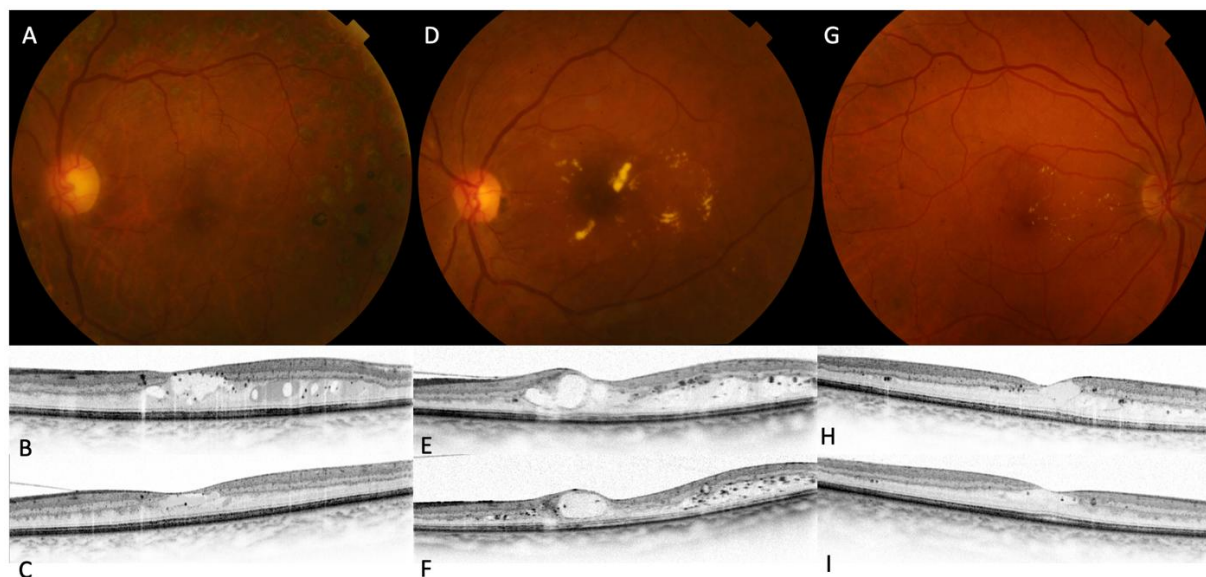


4. Resultados

4.1 Resultados gerais e demográficos

Setenta e três pacientes (100 olhos) com EMD em pelo menos um dos olhos alcançaram critérios de elegibilidade durante a fase de recrutamento (Figuras 10 e 11). Em seguida, durante as primeiras 24 semanas, todos os participantes receberam terapia anti-VEGF com IVB-PRN, de acordo com o critério de retratamento. Oitenta e dois olhos (82/100) conseguiram atingir a fase de randomização na 24^a semana (visita 7). Desse modo, 18 olhos não prosseguiram para fase de randomização: nove pacientes (11 olhos) perderam o seguimento por motivos diversos [(por ex.: atraso maior que duas semanas entre as visitas mensais, dificuldade de acesso ao ambulatório por problemas com transporte público de localidades distantes, além de outras comorbidades associadas e/ou outras enfermidades adquiridas (por ex.: dengue, nefrolitíase e acidentes ortopédicos), que dificultassem os retornos regulares dos pacientes ao protocolo; três pacientes (seis olhos) obtiveram progressão da catarata que acarretou na dificuldade de aquisição das imagens automatizadas pela TCO; uma paciente (um olho) portadora de disritmia cardíaca faleceu devido a complicação intestinal por tromboembolismo arterial mesentérico.

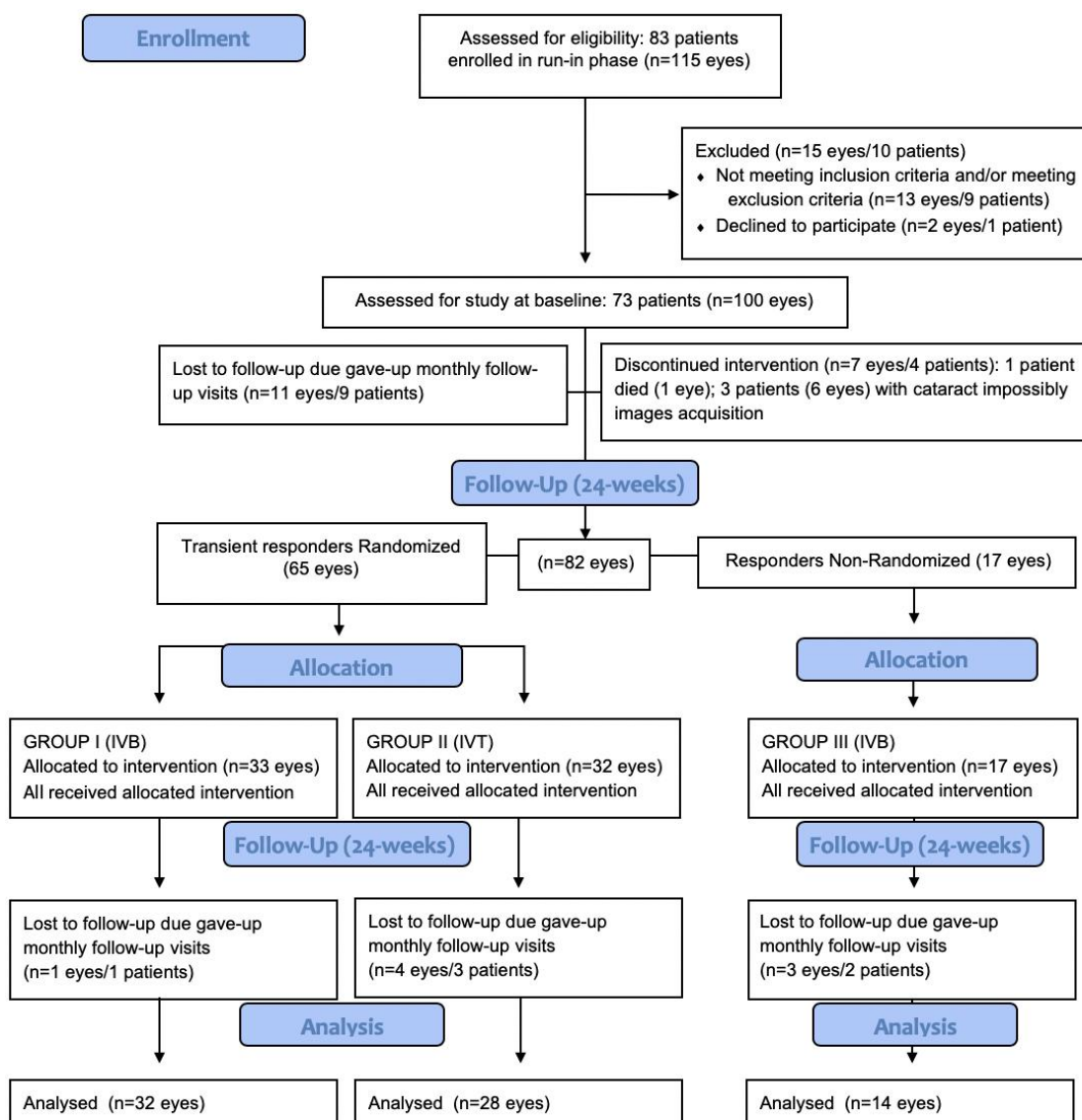
Figura 10 - Exemplos de três casos com edema macular diabético recrutados para o estudo. **(A)** Retinografia colorida do caso N15 do grupo I; **(B)** corte de tomografia de coerência óptica da visita basal e **(C)** da última visita com 48 semanas. **(D)** Retinografia colorida do caso N1 do grupo II; **(E)** corte de TCO da visita basal e **(F)** da última visita com 48 semanas. **(G)** Retinografia colorida do caso N16 do grupo III; **(H)** corte da TCO da visita basal e **(I)** da última visita com 48 semanas



Assim, dentre os 82 olhos que alcançaram a 24^a semana, 65 (79,3%) foram considerados “não-respondedores” por apresentarem persistência de ERSC >300 μ m e foram randomizados em dois grupos: grupo I (n=33); que continuou com o tratamento de IVB-PRN e grupo II (n=32); que seguiu com terapia de IVT-PRN. Os casos considerados “respondedores” por terem conseguido regressão da ERSC para 300 μ m, ou menos, foram incluídos no grupo III (n=17); seguindo com a terapia de IVB-PRN. De fato, os grupos surgiram após a randomização na 24^a semana de seguimento e, com isso, conseguiu-se de maneira retroativa analisar cada grupo separadamente desde a visita basal, uma vez que foi possível distingui-los com a randomização. Após esta randomização, um olho de cada grupo (dois pacientes / três olhos) perderam o seguimento na 28^a semana. No grupo II, um paciente evoluiu para aumento excessivo da PIO, mesmo usando todas as classes de AGO, após dois meses de IVI-PRN a cirurgia de TREC foi realizada por equipe especializada. Um paciente (um olho) pediu para encerrar sua participação depois da 32^a semana,

mas continuou com a rotina habitual ambulatorial pelo SUS. Na 36ª semana, dois pacientes (dois olhos) do grupo II e dois (dois olhos) do grupo III perderam o seguimento. Ao final de 48 semanas setenta e quatro olhos (56 pacientes) conseguiram finalizar o protocolo (Figura 11). Dentre eles, 19 pacientes (34.5%) receberam tratamento bilateral.

Figura 11: Fluxograma CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*)



Fonte: Adaptada de Rodrigues et al. (2020).

IVB= injeção intravítrea de bevacizumabe; **IVT=** injeção intravítrea de triancinolona.

O resumo das principais características demográficas e oculares na visita basal dos pacientes dos três grupos está demonstrado na Tabela 5. Não houve diferença significativa das características basais demográficas e oculares entre os grupos. A média \pm erro padrão (EP) de idade, em anos, dos grupos I, II e III foi de $60,7 \pm 6,6$ anos EP, $62,8 \pm 8,2$ anos EP e $63,6 \pm 8,4$ anos EP, respectivamente. A média \pm EP da duração do diabetes, em anos, nos grupos I, II e III foi de $16,9 \pm 8,0$ anos EP, $19,4 \pm 9,1$ anos EP e $18,2 \pm 6,5$ anos EP, respectivamente. Oitenta e cinco olhos (85/100) apresentavam história de redução de AV durante pelo menos seis meses antes de serem recrutados para o protocolo e receberam tratamento prévio para o EMD com laser em grid/focal e/ou IVI (anti-VEGF ou TAAC). Mais de 50% dos olhos com RDP foram tratados com PFC e o intervalo entre a última intervenção ocular terapêutica e a fase de recrutamento para o protocolo foi de pelo menos quatro meses. Quinze olhos (15/100) tinham diagnóstico recente de EMD, ou seja, com menos de seis meses de sintomatologia visual.

Tabela 5 - Características da avaliação basal dos pacientes dos grupos I, II e III

Características Demográficas	Grupo I (n=33)	Grupo II (n=32)	Grupo III (n=17)	<i>p</i>
Mulheres (%)	57	63	54	<i>p</i> > 0.05
Idade (anos) (média \pm DP)	60.7 ± 6.6	62.8 ± 8.2	63.6 ± 8.4	<i>p</i> > 0.05
Duração da Diabetes (anos) (média \pm DP)	16.9 ± 8.0	19.4 ± 9.1	18.2 ± 6.5	<i>p</i> > 0.05
Uso de insulina (%)	46	71.5	82	<i>p</i> > 0.05
HbA _{1c} (média)	8.3	9.5	8.6	<i>p</i> > 0.05
Hipertensão (%)	60	50	50	<i>p</i> > 0.05
Características Oculares				
Tratamento prévio para o EMD (%)	85	87.5	82	<i>p</i> > 0.05
Pressão Intraocular (média \pm DP)	18.5 ± 0.3	18.4 ± 0.2	17.8 ± 0.4	<i>p</i> > 0.05
Fácicos (%)	81.5	79.2	93	<i>p</i> > 0.05
MAVC (LogMAR) (media \pm DP)	0.50 ± 0.0	0.60 ± 0.1	0.50 ± 0.1	<i>p</i> > 0.05
Equivalência Snellen	20/63	20/80	20/63	<i>p</i> > 0.05
ERSC (μ m)	447.2 ± 24.4	478.0 ± 19.7	386 ± 21.0	<i>p</i> > 0.05
Severidade da RD (%)				
Leve	26.47	34.37	23.53	<i>p</i> > 0.05
Moderada	5.88	9.37	0	<i>p</i> > 0.05
Severa	11.76	6.25	17.64	<i>p</i> > 0.05
RDP	55.89	50	58.83	<i>p</i> > 0.05

Fonte: Adaptada de Rodrigues et al. (2020).

DP= desvio padrão; **EMD=** edema macular diabético; **ERSC=** espessura retiniana do subcampo central; **RD=** retinopatia diabética; **RDP=** retinopatia diabética proliferativa; **MAVC=** melhor acuidade visual corrigida; **HbA_{1c}=** hemoglobina glicada.

4.2 Resultados específicos das medidas

4.2.1 Espessura da retina do subcampo central (ERSC)

Antes da randomização: Na visita basal, a ERSC (μm) média \pm EP nos grupos I, II e III foi de $447,2 \pm 24,4 \mu\text{m EP}$, $478,0 \pm 19,7 \mu\text{m EP}$ e $386,0 \pm 21,0 \mu\text{m EP}$, respectivamente ($p=1,000$) (Tabelas 6A e 6B e Figura 12A). Antes da randomização, que ocorreu na 24ª semana, a análise distinta retrógrada das ERSC médias entre os indivíduos considerados não-respondedores (grupos I e II) não demonstrou diferença estatística em qualquer visita de seguimento ($p>0,05$). Individualmente, os mesmos indivíduos (grupos I e II) não evidenciaram diferença estatística da mudança de suas ERSC médias em relação à visita basal em qualquer visita de seguimento até a 24ª semana ($p>0,05$) (Figura 12B e Tabelas 6A e 6B). Ainda, previamente à randomização, o grupo considerado respondedor (grupo III, IVB) não demonstrou diferença estatística ($p>0,05$) entre as médias da ERSC em relação ao grupo I (IVB) até a 20ª semana de seguimento (Figura 12A), assim como, individualmente, o grupo III não mostrou diferença estatística na mudança da ERSC em relação à visita basal (Figura 12B) durante esse mesmo período de seguimento (até 20ª semana) (Tabela 6B). Em relação ao grupo II, o grupo III demonstrou diferença estatística da ERSC média na 4ª ($p=0,009$) e 8ª semana ($p=0,041$) de seguimento (Tabela 6B). Na 16ª semana, ainda o grupo III apresentou tendência significativa da ERSC média em relação ao grupo II ($p=0,078$) (Tabela 6B). Na 24ª semana, em que ocorreu a randomização, o grupo III revelou diferença estatística significativa da ERSC média em relação ao grupo II ($p<0,0001$) e ao grupo I ($p=0,0125$) (Tabela 6B e Figura 12A). A mudança da ERSC média também apresentou significativa redução em relação à visita basal ($p=0,0048$) na 24ª semana (Tabela 6B e Figura 12B).

Após randomização: Na 48ª semana (principal *endpoint* ao objetivo primário), a ERSC (μm) média \pm EP nos grupos I, II e III foi de $369,9 \pm 23,3 \mu\text{m EP}$, $426,0 \pm 26,1 \mu\text{m EP}$ e $284,6 \pm 18,5 \mu\text{m EP}$, respectivamente (Tabelas 6A e 6B e Figura 12A). Portanto, na 48ª semana, não se verificou diferença estatística na média das ERSC entre os grupos randomizados I (IVB) e II (IVT) ($p=0,9995$) (Tabela 6A), assim como

não houve diferença estatística entre os grupos usuários de IVB (grupos I e III) ($p=0,8711$) (Tabela 6B). Todavia, na 48ª semana observou-se tendência estatística na redução da média da ERSC no grupo respondedor (grupo III, IVB) em relação ao grupo II (IVT) ($p=0,0591$) (Tabela 6B). Na 48ª semana, os indivíduos do grupo I (IVB) apresentaram tendência estatística ($p=0,0825$) em relação à mudança da média da ERSC quando comparada à visita basal (Figura 12B e Tabela 6A). Já os grupos II (IVT) e III (IVB), na 48ª semana, não demonstraram significância estatística na mudança da média da ERSC em relação à visita basal ($p=0,8587$, grupo II; $p=0,1196$, grupo III) (Tabelas 6A e 6B e Figura 12B). As análises das médias da ERSC posteriores à randomização (28ª até 44ª semana), entre os grupos não respondedores I e II (IVB e IVT), não demonstraram diferença estatística em qualquer visita de seguimento ($p>0,05$) (Tabela 6A e Figura 12A). Da mesma forma, as médias das ERSC posteriores à randomização (28ª até 44ª semana), entre o grupo respondedor III em relação aos grupos I e II, não evidenciaram diferença estatística em qualquer visita de seguimento ($p>0,05$) (Figura 12A e Tabela 6B).

O grupo I apresentou nas visitas que se sucederam à randomização (entre 28ª - 44ª semanas) tendência estatística na mudança das médias da ERSC nas semanas 28 (0,0782), 32 (0,0945) e 36 (0,0801) em relação à visita basal (Figura 12B e Tabela 6A). O grupo II demonstrou diferença estatística na mudança da ERSC média na 28ª semana ($p=0,002$) e 44ª semana ($p=0,0002$) em relação à visita basal (Figura 12B e Tabela 6A). O mesmo não ocorreu no grupo III, no qual não se constatou diferença estatística da mudança na ERSC média em relação à visita basal em qualquer visita após randomização (Figura 12B e Tabela 6B).

Tabela 6A - Média e desvio padrão para espessura do subcampo foveal central e melhor acuidade visual corrigida para os grupos randomizados I (IVB) e II (IVT) durante 48 semanas de visitas do estudo

ERSC (μm)						MAVC (logMAR)					
Sem.	Grupo I	p_i	Grupo II	p_{II}	$p_{I/II}$	Sem.	Grupo I	p_i	Grupo II	p_{II}	$p_{I/II}$
0	447.2 \pm 24.4		478.0 \pm 19.7		1.000	0	0.50 \pm 0.0		0.60 \pm 0.1		1.000
4	410.1 \pm 17.4	0.9972	450.8 \pm 19.1	1.000	1.000	4	0.50 \pm 0.0	1.000	0.60 \pm 0.1	1.000	0.9987
8	420.9 \pm 23.1	1.000	460.2 \pm 19.4	1.000	1.000	8	0.50 \pm 0.1	1.000	0.60 \pm 0.0	1.000	1.000
12	402.4 \pm 20.4	0.9615	452.4 \pm 22.2	1.000	0.9999	12	0.50 \pm 0.1	0.9999	0.60 \pm 0.0	1.000	0.9456
16	400.6 \pm 21.7	0.9231	457.3 \pm 25.3	1.000	0.9966	16	0.50 \pm 0.1	1.000	0.60 \pm 0.0	1.000	0.9998
20	399.5 \pm 22.3	0.9003	453.0 \pm 23.8	1.000	0.9988	20	0.50 \pm 0.1	1.000	0.60 \pm 0.0	1.000	0.9996
24 ^R	413.6 \pm 26.5	0.9996	463.5 \pm 25.2	1.000	0.9997	24 ^R	0.50 \pm 0.1	1.000	0.60 \pm 0.1	1.000	1.000
28	369.5 \pm 15.4	0.0782	364.6 \pm 16.5	0.0002	1.000	28	0.50 \pm 0.1	1.000	0.60 \pm 0.0	1.000	1.000
32	370.8 \pm 15.9	0.0945	397.0 \pm 22.6	0.1039	1.000	32	0.50 \pm 0.1	0.9998	0.60 \pm 0.0	1.000	0.9877
36	369.7 \pm 16.9	0.0801	420.4 \pm 25.8	0.6762	0.9999	36	0.50 \pm 0.1	1.000	0.60 \pm 0.0	1.000	0.9996
40	403.3 \pm 30.9	0.9881	405.0 \pm 28.6	0.1607	1.000	40	0.50 \pm 0.1	1.000	0.70 \pm 0.0	0.9999	0.9972
44	372.4 \pm 20.2	0.1204	369.4 \pm 23.3	0.0002	1.000	44	0.50 \pm 0.1	1.000	0.70 \pm 0.0	0.9900	0.9563
48	369.9 \pm 23.3	0.0825	426.0 \pm 26.1	0.8587	0.9995	48	0.50 \pm 0.1	1.000	0.80 \pm 0.1	0.0435	0.4473

Fonte: Adaptada de Rodrigues et al. (2020).

(*) valores de p nas visitas mensais de cada grupo em relação a visita basal; (**) valores de p nas visitas mensais comparativas entre os grupos I e II. Números em Negrito e Cinza representam $p < .05$ e $p < .1$, respectivamente. Fundo grifado em cinza evidencia as semanas após randomização.

μm = micrômetro; **ERSC**= espessura retiniana do subcampo central; **MAVC**= melhor acuidade visual corrigida; **sem**= semanas.

Tabela 6B - Média e desvio padrão para espessura do subcampo foveal central e melhor acuidade visual corrigida para o grupo III durante 48 semanas de visitas do estudo

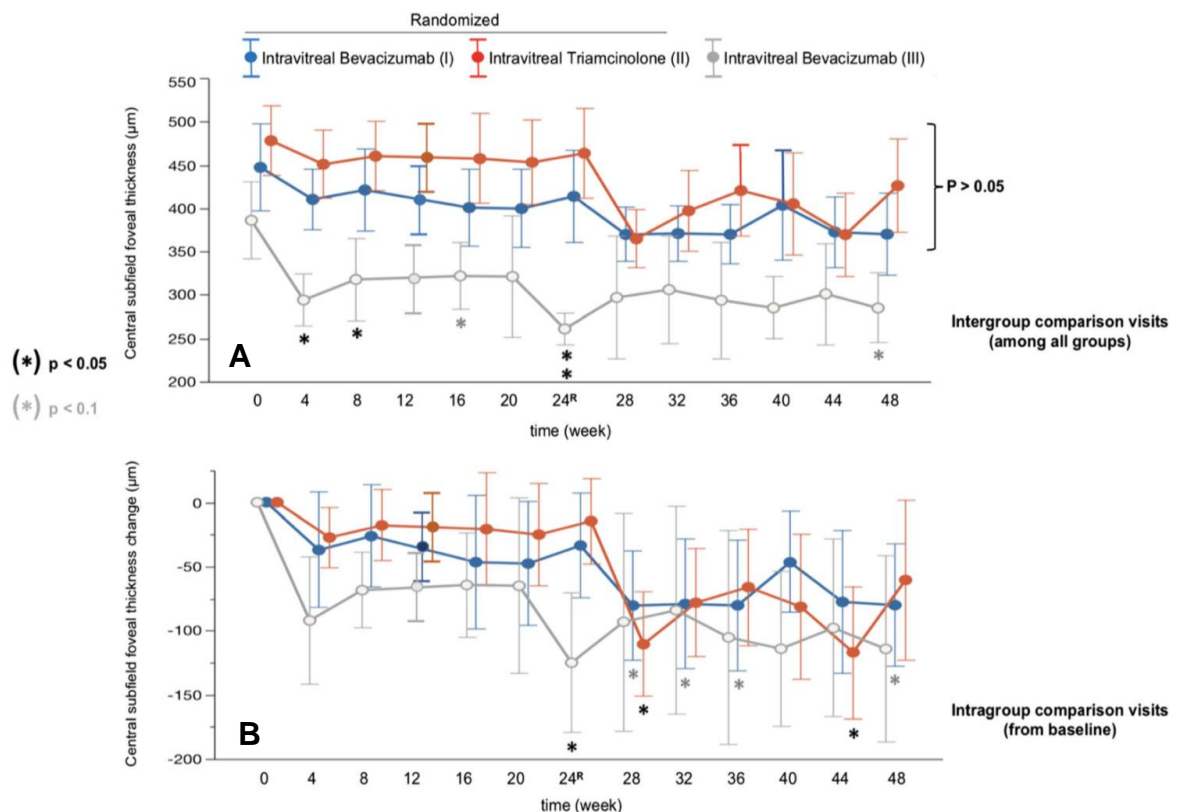
ERSC (μm)					MAVC (logMAR)				
Sem.	Grupo III	p_{III}	p_{IVIII}	p_{VIII}	Sem.	Grupo III	p_{III}	p_{IVIII}	p_{VIII}
0	386.0 \pm 21.0		.8407	.9996	0	0.50 \pm 0.1		1.000	1.000
4	293.9 \pm 13.9	.2606	0.009	.3348	4	0.40 \pm 0.1	.9928	.9981	1.000
8	317.6 \pm 22.4	.8839	0.041	.5868	8	0.40 \pm 0.1	.9719	1.000	1.000
12	327.4 \pm 28.8	.9873	1.000	.9999	12	0.50 \pm 0.1	.9997	1.000	1.000
16	321.6 \pm 18.5	.9411	0.078	.9683	16	0.40 \pm 0.1	.9905	.9985	1.000
20	321.0 \pm 33.3	.9337	.1070	.9708	20	0.40 \pm 0.1	.8589	.9856	1.000
24	260.9 \pm 8.50	.0048	<.0001	0.0125	24	0.40 \pm 0.1	.0784	.9762	1.000
28	296.8 \pm 33.4	.3572	.9903	.9856	28	0.40 \pm 0.1	.7584	.8941	1.000
32	305.8 \pm 29.1	.6159	.7581	.9976	32	0.40 \pm 0.1	.9883	.9471	1.000
36	293.6 \pm 31.1	.2673	.1857	.9609	36	0.40 \pm 0.1	.9986	.9853	1.000
40	284.8 \pm 16.6	.1213	.2822	.2217	40	0.40 \pm 0.1	.9941	.9316	1.000
44	301.0 \pm 27.0	.4481	.9965	.9823	44	0.50 \pm 0.1	.9983	.8950	1.000
48	284.6 \pm 18.5	.1196	0.059	.8711	48	0.50 \pm 0.1	.9984	.4463	1.000

Fonte: Adaptada de Rodrigues et al. (2020).

(*) valores de p nas visitas mensais de cada grupo em relação a visita basal. (**) valores de p nas visitas mensais comparativas entre os grupos I-III e grupos II-III. Números em Negrito e Cinza representam $p < .05$ and $p < .1$ respectivamente. Fundo em grifado em cinza evidencia as semanas após randomização.

μm = micrômetro; ERSC= espessura retiniana do subcampo central; MAVC= melhor acuidade visual corrigida; sem= semanas.

Figura 12 - (A) Gráfico linear mensal das médias das espessuras retinianas dos subcampos foveais centrais (ERSC) durante as 48 semanas de estudo. Os círculos representam a média da ERSC (μm) e as barras, o seu respectivo intervalo de confiança (IC) de 95% em cada visita do estudo. Embora a média da ERSC tenha sido maior no grupo triancinolona intravítreo II (IVT, vermelho) durante 1º semestre em relação ao grupo bevacizumabe I (IVB, azul) e padrão serrilhado no 2º semestre, não houve diferença estatisticamente significativa em nenhuma visita do estudo entre os dois grupos randomizados. O Grupo respondedor III (IVB, cinza) demonstrando médias da ERSC menores que ambos os grupos randomizados (I e II) durante todas as visitas do estudo e diferença estatística em relação ao grupo II nas semanas *4 ($p=0,009$), *8 ($p=0,041$) e *24 ($p<0,0001$); mas também em relação ao grupo I na semana *24 ($p=0,0125$). Também houve tendência à significância estatística das ERSC médias do grupo III em relação ao grupo II nas semanas *16 ($p=0,078$) e *48 ($p=0,059$). **(B)**: Gráfico linear mensal das mudanças das médias das ERSC de cada grupo em relação à visita basal durante as 48 semanas de estudo. Grupo I, mostrando tendência à significância estatística na redução da ERSC nas visitas *28 ($p=0,0782$), *32 ($p=0,0945$), *36 ($p=0,0801$) e *48 ($p=0,0825$). Grupo II, demonstrando redução significativa da ERSC nas semanas *28 ($p=0,0002$) e *44 ($p=0,0002$). Grupo III, demonstrando redução significativa da ERSC na semana *24 ($p=0,0048$)



Fonte: Adaptada de Rodrigues et al. (2020).

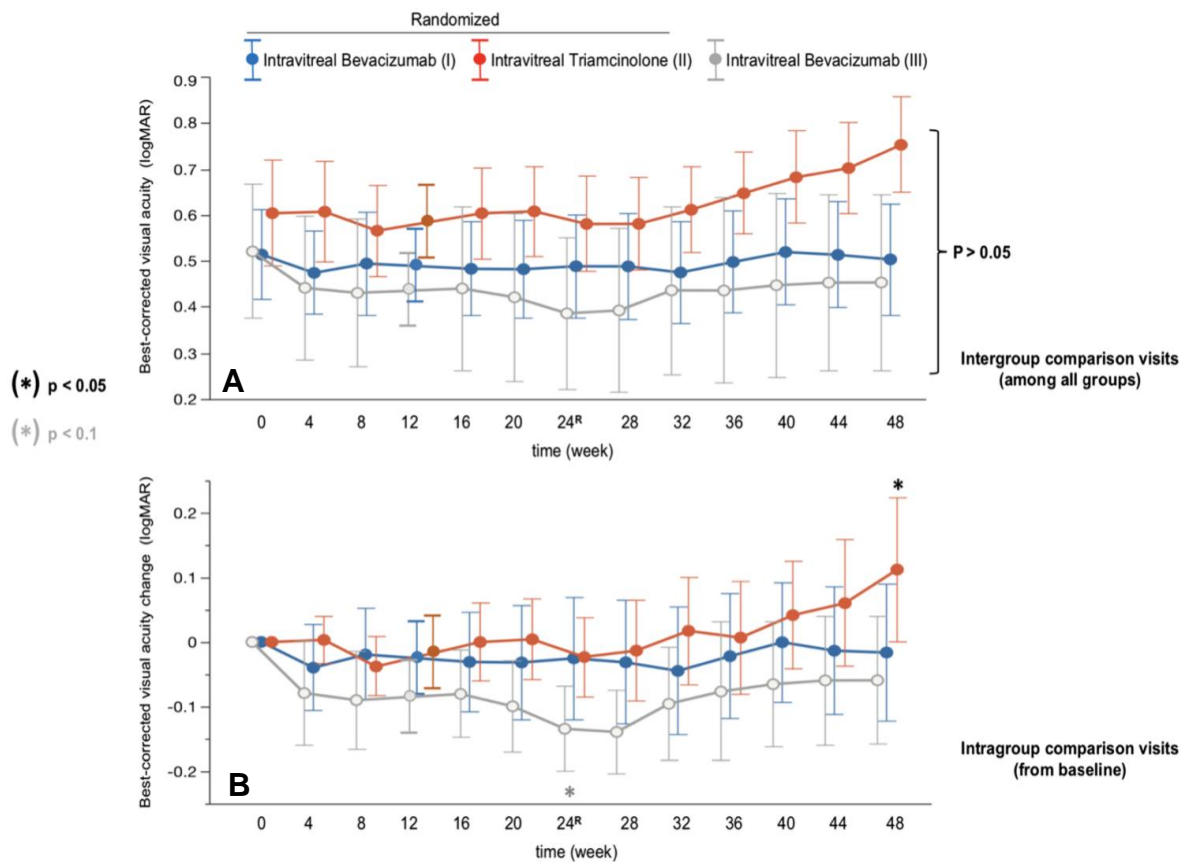
4.2.2 Melhor acuidade visual corrigida (MAVC)

Antes da randomização: Na visita basal, a MAVC (logMAR) média \pm EP nos grupos I, II e III foi de $0,50 \pm 0,0$ EP (equivalente à tabela de Snellen: 20/63), $0,60 \pm 0,1$ EP (equivalente à tabela de Snellen: 20/80) e $0,50 \pm 0,1$ EP (equivalente à tabela de Snellen: 20/63), respectivamente. ($p=1,000$; Tabelas 6A e 6B). A análise distinta retrógrada à randomização das MAVC médias entre os indivíduos considerados não-respondedores (grupos I e II) não demonstrou diferença estatística em qualquer visita de seguimento ($p>0,05$) (Figura 13A e Tabela 6A). Os grupos I e II não apresentaram diferença estatística nas mudanças das MAVC médias em relação à visita basal em qualquer visita de seguimento até a 24ª semana ($p>0,05$) (Figura 13B). Ainda, previamente à randomização, o grupo considerado respondedor (grupo III, IVB) não demonstrou diferença estatística ($p>0,05$) em relação ao grupo I (IVB) e grupo II (IVT) até a 24ª semana de seguimento (Figura 13A, Tabela 6B). O grupo III demonstrou tendência estatística de mudança na MAVC média apenas na 24ª semana em relação à visita basal ($p=0,0784$) (Figura 13B e Tabela 6B).

Após randomização: Na 48ª semana (principal *endpoint* ao objetivo primário), a MAVC (logMAR) média \pm EP nos grupos I, II e III foi de $0,50 \pm 0,1$ EP (equivalente à tabela de Snellen: 20/60), $0,80 \pm 0,1$ EP (equivalente à tabela de Snellen: 20/125) e $0,50 \pm 0,1$ EP (equivalente à tabela de Snellen: 20/63), respectivamente ($p=1,000$); Tabelas 6A e 6B). Logo, na 48ª semana, não se verificou diferença estatística na média das MAVC entre os grupos randomizados I (IVB) e II (IVT) ($p=0,4473$) (Figura 13A e Tabela 6A), assim como no grupo respondedor (grupo III) não se observou diferença estatística em relação aos grupos I ($p=1,000$) e II ($p=0,4463$) (Figura 13A e Tabela 6B). Em tempo, durante as semanas 24ª - 44ª também não se evidenciou diferença significativa das MAVC médias entre os indivíduos dos grupos randomizados I e II ($p>0,05$) (Figura 13A e Tabela 6A), assim como o grupo III (respondedor, IVB) não apresentou diferença significativa em relação aos grupos I e II ($p>0,05$) (Figura 13A e Tabela 6B). Individualmente, os grupos usuários de IVB (grupos I e III) não demonstraram diferença estatística na mudança da MAVC média em qualquer visita quando comparada à visita basal ($p>0,05$) (Figura 13B e Tabelas 6A e 6B). Por outro lado, o grupo II (IVT) mostrou piora significativa de mudança da

MAVC média na 48ª semana em relação à visita basal ($p=0,0435$) (Figura 13B e Tabela 6A).

Figura 13 - (A) Gráfico linear mensal das médias da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) durante as 48 semanas de estudo. Os círculos representam a média da MAVC (logMAR) e as barras, o seu respectivo intervalo de confiança (IC) de 95% em cada visita. Embora a média da MAVC tenha sido maior no grupo triancinolona intravítreo II (IVT, vermelho) durante todas as visitas, os grupos randomizados bevacizumabe I (IVB, azul) e IVT (grupo II) não apresentaram diferença estatística em nenhuma visita de seguimento ($p>0,05$). O Grupo respondedor III (IVB, cinza), com médias da ERSC menores que as dos grupos randomizados (I e II) durante todas as visitas também não demonstrou diferença significativa em relação aos últimos ($p>0,05$). **(B)** Gráfico linear mensal das mudanças das médias da MAVC de cada grupo em relação à visita basal durante as 48 semanas de estudo. Grupo III, mostrando tendência à significância estatística na melhora da MAVC na visita *24 ($p=0,0784$). Grupo I, permanecendo estável durante todas as visitas, e grupo II com piora significativa da MAVC na visita *48 ($p=0,0435$)



FONTE: Adaptada de Rodrigues et al. (2020).

4.2.3 Pressão intraocular

Antes da randomização: Na visita basal, a PIO (mmHg) média \pm EP nos grupos I, II e III foi de $18,5 \pm 0,3$ mmHg EP, $18,4 \pm 0,2$ mmHg EP e $17,8 \pm 0,4$ mmHg EP, respectivamente ($p=1,000$) (Tabelas 7A e B). A análise distinta retrógrada à randomização ocorrida na semana 24 das PIO médias entre os indivíduos dos grupos I, II e III não demonstrou diferença estatística em qualquer visita de seguimento até a 24ª semana ($p>0,05$) (Figura 14A e Tabelas 7A e 7B). Nenhum dos grupos apresentou diferença estatística na mudança da PIO média em qualquer visita de seguimento em relação à visita basal ($p>0,05$) (Figura 15B e Tabelas 7A e 7B).

Tabela 7A - Média e desvio padrão da pressão intraocular para os grupos randomizados I e II durante 48 semanas de visitas do estudo

PIO (mmHg)					
Sem.	Grupo I	p_i	Grupo II	p_{II}	p_{III}
0	18.5 ± 0.3		18.4 ± 0.2		1.000
4	18.9 ± 0.4	1.000	18.4 ± 0.3	1.000	1.000
8	18.6 ± 0.3	1.000	18.9 ± 0.4	1.000	1.000
12	19.3 ± 0.3	1.000	19.5 ± 0.4	0.9936	1.000
16	19.8 ± 0.3	0.9270	19.6 ± 0.3	0.9833	1.000
20	20.0 ± 0.4	0.7556	18.9 ± 0.3	1.000	0.9998
24 ^R	19.6 ± 0.4	0.9930	19.5 ± 0.3	0.9971	1.000
28	20.6 ± 0.5	0.0807	22.5 ± 0.7	<0.0001	0.6047
32	20.9 ± 0.3	0.0261	23.4 ± 0.9	<0.0001	0.0386
36	20.2 ± 0.4	0.5143	22.6 ± 0.8	<0.0001	0.0867
40	19.6 ± 0.3	0.9932	21.3 ± 0.8	0.0009	0.8256
44	19.8 ± 0.3	0.9681	22.8 ± 0.9	<0.0001	0.0016
48	19.4 ± 0.3	1.000	20.5 ± 0.4	0.1359	0.9993

Fonte: Adaptada de Rodrigues et al. (2020).

(*) valores de p nas visitas mensais de cada grupo em relação a visita basal. (**) valores de p nas visitas mensais comparativas entre os grupos I e II. Números em Negrito e Cinza representam **$p<0,05$** e **$p<0,1$** , respectivamente. Fundo grifado em cinza evidencia as semanas após randomização.

μ m= micrômetro; **PIO**= pressão intraocular; **sem**= semanas.

Tabela 7B - Média e desvio padrão da pressão intraocular para o grupo III) durante 48 semanas de visitas do estudo

Sem	Grupo III	PIO (mmHg)		
		p _{III}	p _{I/III}	p _{II/III}
0	17.8 ± 0.4		1.000	1.000
4	18.9 ± 0.8	1.000	1.000	1.000
8	18.1 ± 0.7	1.000	1.000	1.000
12	19.9 ± 0.5	.8097	1.000	1.000
16	19.8 ± 0.6	0.8536	1.000	1.000
20	19.7 ± 0.6	0.9222	1.000	1.000
24	20.6 ± 0.6	0.1703	1.000	1.000
28	20.0 ± 0.7	0.7211	0.4193	1.000
32	19.5 ± 0.5	0.9959	0.0006	0.9993
36	20.0 ± 0.6	0.7670	0.4199	1.000
40	19.1 ± 0.5	.9999	0.8473	1.000
44	19.9 ± 0.7	0.8715	0.1375	1.000
48	19.9 ± 0.4	0.8715	0.4222	1.000

Fonte: Adaptada de Rodrigues et al. (2020).

(*) valores de p nas visitas mensais de cada grupo em relação a visita basal. (**) valores de p nas visitas mensais comparativas entre os grupos I e II. Números em Negrito e Cinza representam **p<.05** e **p<.1**, respectivamente. Fundo em grifado em cinza evidencia as semanas após randomização.

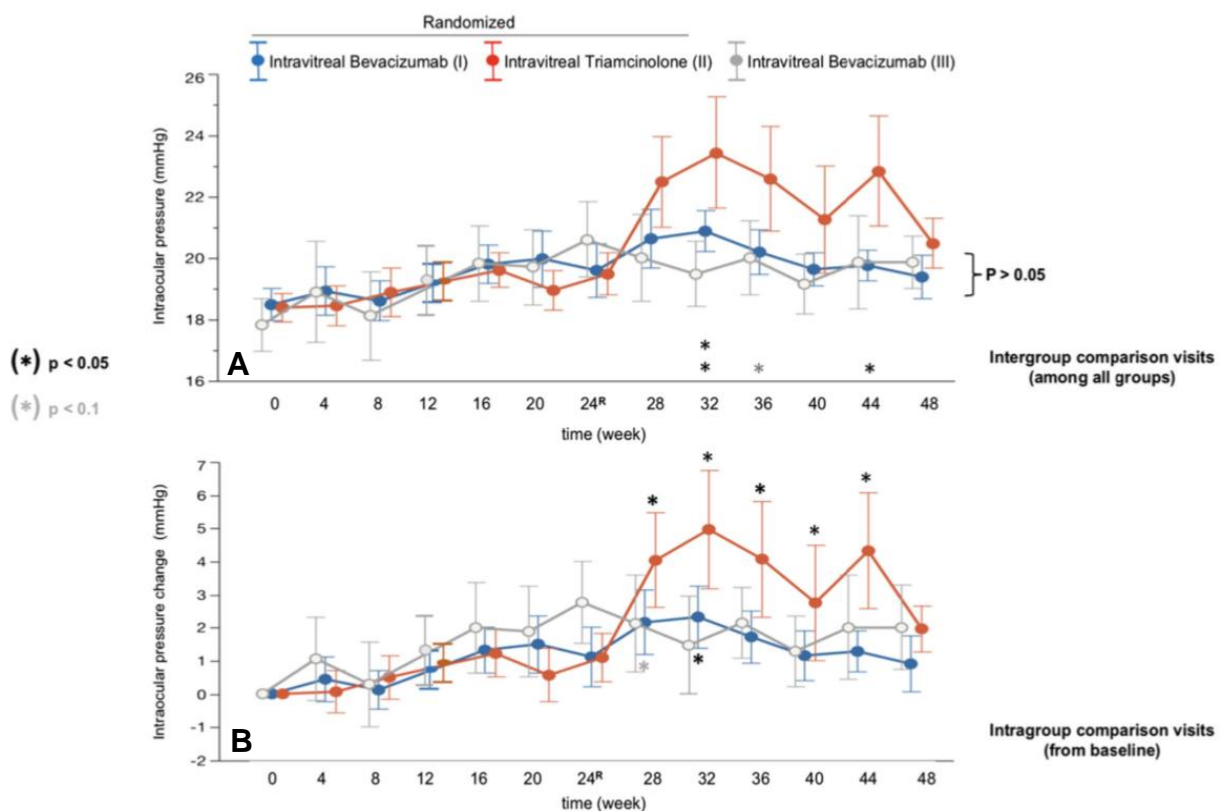
µm= micrômetro; **PIO**= pressão intraocular; **sem**= semanas.

Após randomização: Na 48^a semana, a PIO (mmHg) média ± EP nos grupos I, II e III foi de 19,4 ± 0,3 mmHg EP, 20,5 ± 0,4 mmHg EP e 19,9 ± 0,4 mmHg EP, respectivamente (p>0,05) (Tabelas 7A e 7B). Logo, na 48^a semana, não se verificou diferença estatística na média das PIO entre os grupos randomizados I (IVB) e II (IVT) (p=0,9993) (Figura 14A e Tabela 7A), assim como o grupo III não evidenciou diferença estatística em relação aos grupos I (p=1,000) e II (p=0,4222) (Figura 14A e Tabela 7B). Durante intervalo de seguimento entre 24^a - 44^a semana, o grupo II (IVT) apresentou aumento significativo da PIO média em relação ao grupo I (IVB) nas semanas 32 (p=0.0386) e 44 (p=0.0016) (Figura 14A e Tabela 7A). Enquanto que na 36^a semana, o grupo II demonstrou tendência significativa de aumento na PIO média em relação ao grupo I (p=0,087). O grupo II (IVT), ainda demonstrou aumento significativo da PIO média na 32^a semana de seguimento em relação ao grupo III (IVB) (p=0,0006). Nos grupos IVB (I e III) não se observou qualquer diferença

estatística nas PIO médias durante todas as visitas de acompanhamento no segundo semestre após a randomização (Figura 14A e Tabelas 7A e 7B).

Nenhum grupo demonstrou mudança significativa da PIO média na 48ª semana de visita de acompanhamento em relação à visita basal (Figura 14B), mas é notório que a necessidade de AGO foi relevante após a 24ª semana (após randomização) no grupo II (IVT), de acordo com os resultados obtidos. No mais, em relação à visita basal e considerando todas as visitas a partir da randomização (24ª semana), pôde-se constatar aumento significativo das mudanças de PIO médias do grupo II nas visitas 28 ($p < 0,0001$), 32 ($p < 0,0001$), 36 ($p < 0,0001$), 40 ($p = 0,0009$) e 44 ($p < 0,0001$) (Figura 14B e Tabela 7A). No grupo I (IVB) houve tendência significativa no aumento da PIO média na visita 28 em relação à visita basal ($p = 0,0807$) e aumento estatisticamente significativo em relação à visita basal na visita 32 ($p = 0,0261$) (Figura 14B). Por outro lado, o grupo III (IVB) não apresentou aumento significativo das PIO médias em relação à visita basal durante qualquer visita de acompanhamento do segundo semestre (Figura 14B e Tabela 7B).

Figura 14 - (A) Gráfico linear mensal das médias das pressões intraoculares (PIO) durante as 48 semanas de estudo. Os círculos representam a média da PIO (mmHg) e as barras, o seu respectivo intervalo de confiança (IC) de 95% em cada visita. Durante o primeiro semestre não houve diferença significativa em cada visita entre as PIO médias entre todos os grupos. Após randomização, o grupo II (IVT, vermelho) apresentou aumento significativo da PIO média em relação ao grupo bevacizumabe I (IVB, azul) nas semanas *32 ($p=0,0386$) e *44 ($0,0016$), assim como demonstrou tendência à significância estatística na visita *36 ($p=0,0867$). Em comparação com grupo III (IVB, cinza), o grupo II apresentou aumento significativo da PIO média na visita *32 ($p=0,0006$). Entre os grupos usuários de IVB (I e III), a comparação das PIO médias durante todas as visitas não apresentou qualquer diferença significativa. **(B)** Gráfico linear mensal das mudanças das médias da PIO de cada grupo em relação à visita basal durante as 48 semanas de estudo. Grupo I, mostrando tendência à significância estatística no aumento da PIO média na visita *28 ($p=0,0807$) e aumento na visita 32 ($p=0,0261$). Grupo II, demonstrando aumento significativo da PIO média nas semanas *28 ($p<0,0001$), *32 ($p<0,0001$), *36 ($p<0,0001$), *40 ($p=0,0009$) e *44 ($p<0,0001$). Grupo III, não apresentou aumento significativo em qualquer visita em relação à visita basal ($p>0,05$)



Fonte: Adaptada de Rodrigues et al. (2020).

4.3 Terapia com colírios antiglaucomatosos

Durante o primeiro semestre (antes da randomização), em que todos os indivíduos receberam terapia PRN-IVB, apenas 4/100 (4,00%) olhos necessitaram iniciar AGO, segundo os critérios fixados no protocolo. No segundo semestre, já no primeiro mês (28^a semana) após a randomização, nove olhos necessitaram iniciar pelo menos um colírio AGO. Desses, sete (77,8%) pertenciam ao grupo II (IVT). Após o segundo mês (32^a semana) da randomização, 11 olhos adicionais pertencentes ao grupo II (IVT) necessitaram de colírio AGO até a 48^a semana. Portanto, no segundo semestre apenas 2/50 (4,00%) olhos dentre todos os usuários de IVB (grupo I, n=33 + grupo III, n=17) e 18/32 (56,25%) olhos dentre os que receberam IVT (grupo II, n=32) necessitaram de pelo menos um colírio AGO. O grupo II (IVT) apresentou número estatisticamente significativo de olhos tratados com colírios AGO em relação aos grupos I e III ($p > 0,05$)

4.4 Cristalino e seu *status*

Nenhuma diferença significativa no *status* de transparência do cristalino foi observada durante as 48 semanas de seguimento nos grupos I, II e III, em relação à visita basal, assim como entre os grupos em qualquer visita de seguimento ($p > 0,05$). Entretanto, três pacientes (seis olhos), ainda no primeiro semestre (antes da randomização), sob tratamento com IVB, foram excluídos do protocolo de pesquisa devido ao aumento significativo da progressão da catarata, o que impossibilitou a aquisição e registro das imagens pela TCO (Figura 11).

4.5 Terapia de resgate

Após três visitas de seguimento iniciais, 20,65% (19/92) dos indivíduos não conseguiram melhorar pelo menos cinco letras da MAVC ou reduzir no mínimo 10% da ERSC. Todos, então, optaram por mais três visitas de terapia IVB-PRN. Na 24^a semana (visita 7) ocorreu a randomização em grupos I (IVB-PRN) e II (IVT-PRN) dos 65 olhos (65/82; 79,27%) que não atingiram a ERSC $\leq 300 \mu\text{m}$. Nesse momento,

61,55% (40/65) dos olhos incluídos para randomização obtiveram melhora de pelo menos cinco letras da MAVC ou redução de no mínimo 10% da ERSC. Dos 17 (17/82; 20,73%) olhos que atingiram ERSC $\leq 300 \mu\text{m}$ (grupo III), dois (11,75%) não conseguiram melhorar pelo menos cinco letras da MAVC ou reduzir no mínimo 10% da ERSC. Os mesmos critérios da terapia de resgate durante o primeiro semestre foram propostos para o segundo semestre. Assim, na 36ª semana (visita 10) 27,0% (20/74) dos indivíduos não conseguiram melhorar pelo menos cinco letras da MAVC ou reduzir no mínimo 10% da ERSC e optaram por mais três visitas de terapia (grupo I e III: IVB-PRN e grupo II: IVT-PRN). Dessa forma, na 48ª e última semana do estudo, 28,4% (21/74) dos indivíduos não conseguiram melhorar pelo menos cinco letras da MAVC ou reduzir no mínimo 10% da ERSC e, desse modo, foram conduzidos na rotina ambulatorial regularmente após o término do estudo.

4.6 Eventos adversos

Nenhum paciente apresentou IAM, AVC ou sangramento gastrointestinal durante todo o período do estudo. Um paciente que tratava de disritmia cardíaca crônica faleceu na 24ª semana do estudo, devido a complicações de trombose da veia mesentérica. Quanto aos eventos adversos oculares, no grupo II (IVB) houve aumento significativo da PIO média e número elevado de indivíduos que necessitaram de colírios AGO no 2º semestre, como já citado. Além disso, um paciente (um olho) necessitou de cirurgia antiglaucomatosa filtrante, apesar do uso máximo de colírios AGO durante a 32ª semana. Como já mencionado, três pacientes (seis olhos) desenvolveram progressão significativa da catarata durante o primeiro semestre.

4.7 Subanálises

4.7.1 Responsividade terapêutica após três e seis visitas

Após três visitas, 17/92 (18,5%) dos olhos em tratamento com IVB-PRN apresentaram ERSC ≤ 300 μm . Destes, 7/17 (41,1%) olhos não sustentaram a boa resposta terapêutica inicial e na 6ª visita voltaram a apresentar ERSC > 300 μm . Portanto, 41,1% apresentaram resposta transitória ao critério adotado da ERSC. Após seis visitas, 17/82 (20,7%) dos olhos em tratamento com IVB-PRN demonstraram ERSC ≤ 300 μm . Destes, 7/17 (41,1%) olhos não conseguiram atingir a ERSC ≤ 300 μm nas três visitas iniciais, mas obtiveram-na na 6ª visita.

Considerando a mínima resposta anatômica ou funcional, após três visitas, 56/92 (60,8%) olhos conseguiram pelo menos 10% de redução da ERCS (μm) ou pelo menos cinco letras de melhora da MAVC (logMAR). Pequeno aumento no percentil de olhos (69,3%) que conseguiram pelo menos 10% de redução da ERCS (μm) ou pelo menos cinco letras de melhora da MAVC (logMAR) foi reportado na 6ª visita.

4.7.2 Associação entre resposta anatômica precoce à terapia IVB e resultados de longa data com a terapia continuada de IVB ou com a troca por IVT-TRI

Tabela 8 - Percentil de indivíduos de cada grupo que reduziram menos de 20%, ou $\geq 20\%$, comparativamente entre a 12ª visita e 48ª visita

ERSC	<20%		$\geq 20\%$		
	VISITA	12SEM	48SEM	12SEM	48SEM
Grupos	N/T (%)	N/T (%)	N/T (%)	N/T (%)	N/T (%)
G I	24/33 (72,7)	21/32 (65,6)	9/33 (27,3)	11/32 (34,3)	
G II	27/32 (84,4)	14/28 (50)	5/32 (15,6)	14/28 (50)	
G III	10/17 (58,8)	7/14 (50)	7/17 (41,2)	7/14 (50)	
total	71/92 (77,2)	50/82 (61)	21/92 (22,8)	32/82 (39)	

Na 12^a semana, o maior percentual de indivíduos que reduziram ERSC em menos de 20% ocorreu no grupo II (84,4%). Já, o maior percentual de indivíduos que reduziram a ERSC em 20% ou mais pertenciam ao grupo respondedor III (41,2%). Na 48^a semana, o maior percentual de indivíduos que reduziram ERSC em menos de 20% eram do grupo I (65,6%). O maior percentual do número de indivíduos que reduziram a ERSC em 20% ou mais foi constatado nos grupos II e III (50% em cada grupo). Aqueles que reduziram em menos de 20% da ERSC na 12^a semana, mas conseguiram diminuir 20% ou mais na 48^a semana representaram 17,4%, 37% e 20% dos grupos I, II e III, respectivamente. Dos olhos que não apresentaram boa resposta anatômica inicial, apenas 25% conseguiram melhora da AV de pelo menos cinco letras (ETRS) na 48^a semana do estudo. Os que reduziram em 20% ou mais a ERSC na 12^a semana, e conseguiram manter o mesmo percentil na 48^a semana representaram 80%, 80% e 86% dos grupos I, II e III, respectivamente. Desses olhos que mantiveram a boa resposta anatômica na semana 48, 60% conseguiram melhorar pelo menos cinco letras (ETDRS), sendo a maioria (86,7%) de usuários de anti-VEGF (Tabela 8).

4.7.3 Comparação da resposta anatômica ao critério de espessura adotado de $\leq 300 \mu\text{m}$ entre a 12^a semana e 48^a semana de visita

Tabela 9 - Percentil de indivíduos de cada grupo que atingiram $\leq 300 \mu\text{m}$, em relação às semanas 12 e 48

ERSC	$\leq 300 \mu\text{m}$		
	VISITA	12SEM	48SEM
Grupos	N/T (%)	N/T (%)	
G I	4/33 (12,1)	10/32 (31,25)	
G II	4/32 (12,5)	7/28 (25)	
G III	9/17 (52,9)	7/14 (50)	
total	17/92 (18,5)	24/74 (32,4)	

OBS: Na 12^a semana, dentre os 17 olhos com espessura $\leq 300 \mu\text{m}$, 29,4% apresentaram melhora da AV de pelo menos cinco letras. Na 48^a semana, dentre os 22 olhos com espessura $\leq 300 \mu\text{m}$, 50% apresentaram melhora da AV de pelo menos cinco letras.

4.7.4 Percentil do número de injeções intravítreas nos grupos I, II e III

Tabela 10 - Percentil do número de injeções de cada grupo

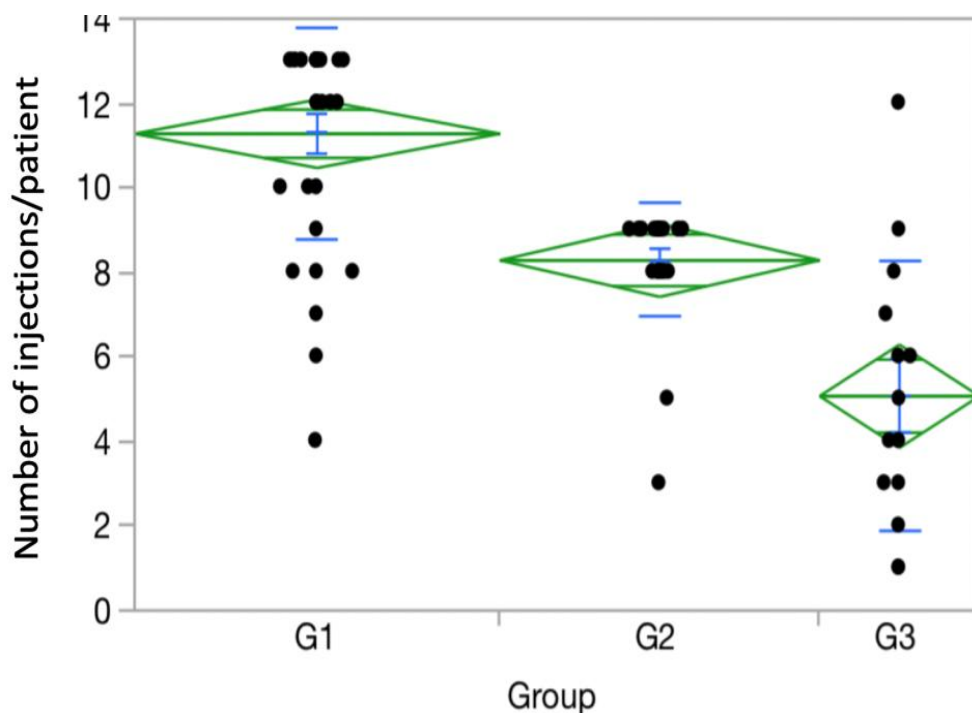
Grupos	I	II	III	Total
Número de Injeções	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
0-3	0	0	4 (23.5)	4 (5.40)
4-6	2 (6.25)	2 (7.14)	7 (41.2)	11 (14.85)
7-9	8 (25.00)	26 (92.86)	2 (11.8)	36 (48.65)
10-13	22 (68.75)	0	1 (5.9)	23 (31.10)
Total	32 (100)	28 (100)	14 (100)	74(100)

O grupo respondedor III apresentou percentil de 41,20% sobre o número de olhos que necessitaram entre quatro e seis injeções durante todo o estudo. Por outro lado, o grupo I (não respondedor), que recebeu injeção de IVB, revelou alto percentil (68,75%) sobre o número de olhos que necessitaram entre 10 e 13 injeções durante todo o estudo. O grupo II apresentou alto percentil (92,86%) sobre o número de olhos que necessitaram entre sete e nove injeções durante todo o estudo (Tabela 10).

4.7.5 Média do número total de injeções entre os grupos I, II e III

A média do número individual total de injeções do grupo I (média \pm DP; 11.3 \pm 0.4) foi significativamente maior em relação ao grupo II (média \pm DP; 8.2 \pm 0.3) ($p=0.001$). Os grupos I e II apresentaram média do número individual de injeções maior que a do grupo III (média \pm DP; 5.1 \pm 0.8) ($p<0.001$) (ANOVA seguido pelos pares Tukey-Kramer) (Figura 15).

Figura 15 - Os gráficos de diamante resumem a distribuição da média do número de injeções dos grupos I, II e III após 48 semanas de tratamento. O centro horizontal das linhas representa a média, e as linhas horizontais superiores e inferiores os limites do intervalo de confiança de 95% e 5%, respectivamente



4.7.6 Fatores de progressão da retinopatia diabética proliferativa

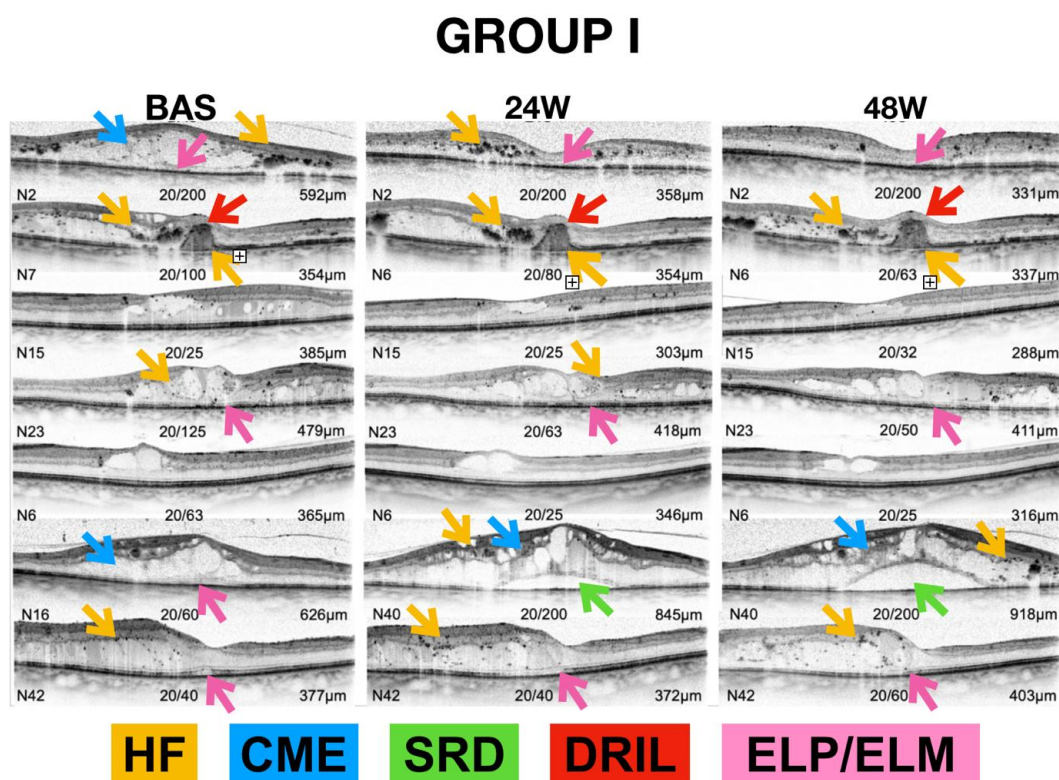
Não houve diferença na presença de fatores de piora da RDP, como relatos de hemorragias vítreas, DRT e membrana epirretiniana em relação aos grupos I, II e III. Após 48 semanas de seguimento, nenhum grupo apresentou eventos adversos associados à RD em relação à visita basal.

4.7.7 Análise estrutural das características do EMD à TCO

No presente estudo, as imagens dos cortes horizontais no subcampo central revelaram alta prevalência de características anatômicas relacionadas com a baixa resposta terapêutica e pouca melhora funcional. Dentre as principais analisadas, estão: 1) desorganização das camadas internas retinianas (DRIL) (Sun et al., 2014); 2) presença de descontinuidade das camadas externas (membrana limitante externa, faixa elipsoide e interdigitações do EPR) da retina (Das et al., 2018); 3)

EMC (Brasil et al., 2007); 4) pontos hiperreflectivos focais (HF) (Liu et al., 2019), em que se incluem também os exsudatos duros e placas hiperreflectivas (Ota et al., 2010); 5) descolamento retiniano neurosensorial (DRNS) (Ozdemir; Karacorlu; Karacorlu, 2005a). As imagens selecionadas como exemplos, envolveram as visitas basais, a 24^a e 48^a semanas. O alto percentil de pelo menos uma característica anatômica relacionada ao baixo prognóstico funcional pôde ser detectada em até 84,4%, 89,3% e 71,4% dos olhos dos grupos I, II e III, respectivamente. A Figura 16 reuniu exemplos de sete olhos do grupo I, ilustrando diversas características anatômicas.

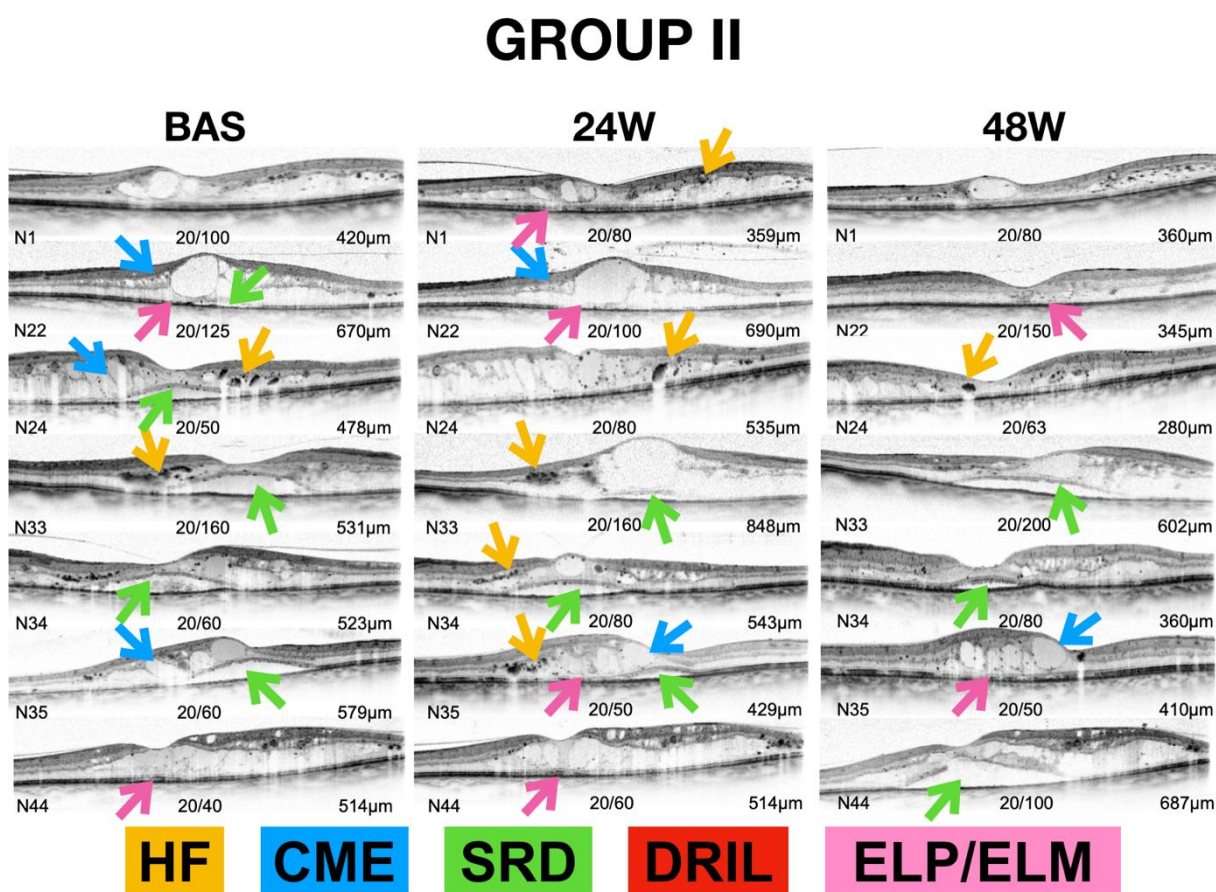
Figura 16 - Exemplos de TCO do grupo I nas visitas basais e na 24^a e 48^a semanas de seguimento. Diferentes alterações anatômico-estruturais foram avaliadas. CME, por exemplo, esteve presente nos casos N2, N16 e N23. Os casos N2 e N7 apresentaram DRIL. Placas hiperreflectivas foram encontradas no caso N7. Pontos focais hiperreflectivos foram vistos nos casos N2, N7, N23 e N42. Retina externa descontínua foi observada nos casos N2, N7, N16, N23. Progressivo SRD foi notado no caso N16



HF= pontos hiperreflectivos focais; **CME**= edema macular cistoide; **SRD**= descolamento seroso retiniano; **DRIL**= desorganização das camadas internas retinianas; **EL/ELM**= integridade da camada elipsoide/membrana limitante externa; **TCO**= tomografia de coerência óptica.

A Figura 17 reuniu exemplos de sete olhos do grupo II em que se ilustraram a presença de diversas características anatômicas.

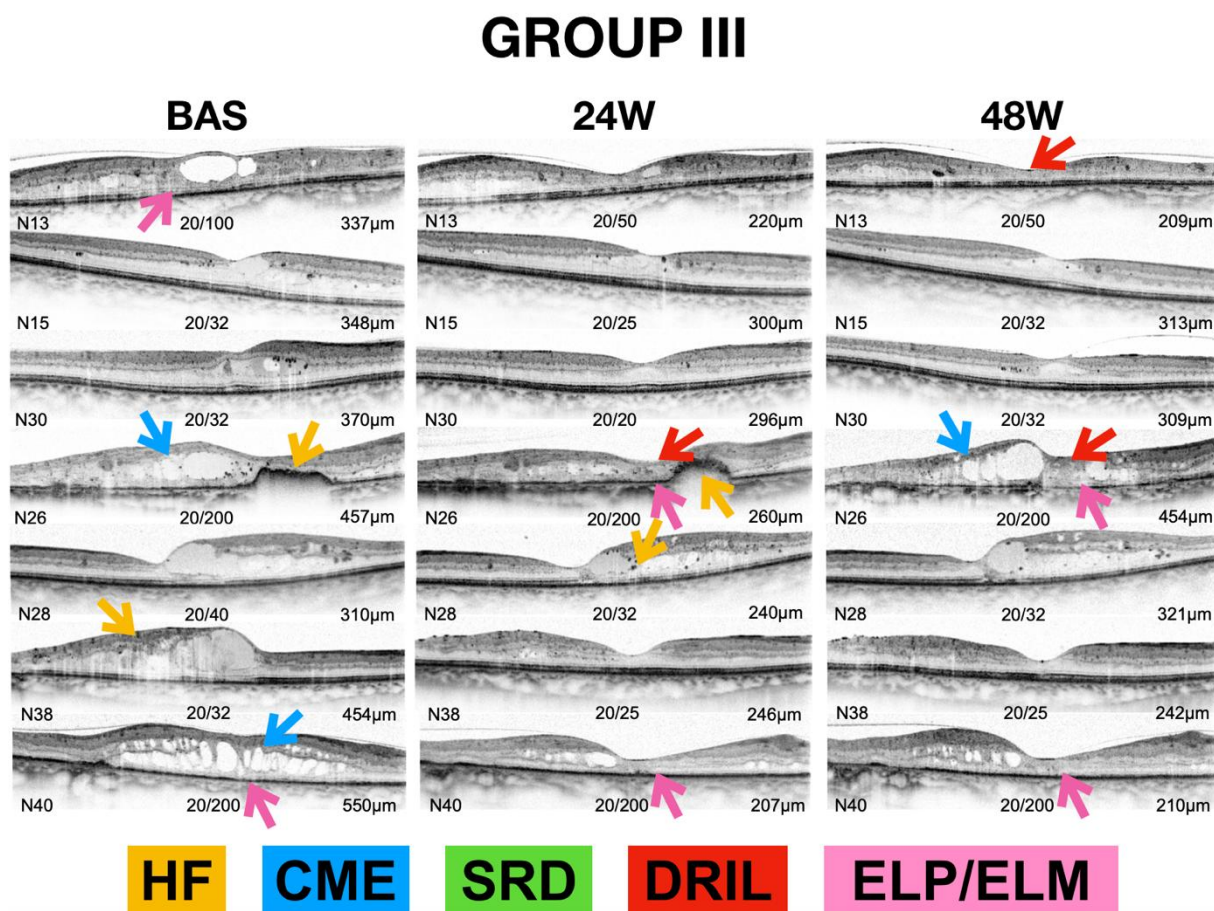
Figure 17 - Exemplos de TCO do grupo II nas visitas basais e na 24ª e 48ª semanas de seguimento. Diferentes alterações anatômico-estruturais foram avaliadas. CME, por exemplo, esteve presente nos casos N22, N24, N33 e N35. Pontos focais hiperreflectivos foram vistos nos casos N1, N24, N33, N34 e N35. Retina externa descontínua foi observada nos casos N1, N22, N35 e N44. SRD esteve presente nos casos N22, N24, N33, N34 N35 e progressivo no caso N44



HF= pontos hiperreflectivos focais; **CME**= edema macular cistoide; **SRD**= descolamento seroso retiniano; **DRIL**= desorganização das camadas internas retinianas; **EL/ELM**= integridade da camada elipsoide/membrana limitante externa; **TCO**= tomografia de coerência óptica.

A Figura 18 reuniu exemplos de sete olhos do grupo III em que se ilustraram a presença de diversas características anatômicas.

Figure 18 - Exemplos de TCO do grupo III nas visitas basais e na 24ª e 48ª semanas de seguimento. Diferentes alterações anatômico-estruturais foram avaliadas. CME, por exemplo, esteve presente nos casos N30 e N40. Nos casos N13 e N26 observou-se a presença de DRIL. Pontos focais hiperreflectivos foram encontrados nos casos N26, N28 e N38. O caso N26 ainda revelou a presença de placa hiperreflectiva. Retina externa descontínua foi observada nos casos N13, N26 e N40



HF= pontos hiperreflectivos focais; **CME**= edema macular cistoide; **SRD**= descolamento seroso retiniano; **DRIL**= desorganização das camadas internas retinianas; **EL/ELM**= integridade da camada elipsoide/membrana limitante externa; **TCO**= tomografia de coerência óptica.

As características anatômicas à TCO foram analisadas em termos percentis a respeito dos cinco padrões anatômicos de mau prognóstico visual e severidade nos grupos I, II e III, individualmente (Tabela 11).

Tabela 11 - Percentil do número de padrão anatômico tomográfico de cada grupo

Grupos	I	II	III	Total
Número de olhos	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
HF	26 (87.5)	15 (53.6)	4 (28.6)	45 (60.8)
CME	8 (25,0)	20 (71.4)	2 (14.3)	30 (40.5)
SRD	5 (16.6)	5 (17.8)	0	10 (13.5)
DRIL	7 (21.9)	7 (25.0)	3 (21.4)	17 (23.0)
EL/ELM	8 (25.0)	15 (53.6)	8 (57.1)	31 (41.9)

HF= pontos hiperreflectivos focais; **CME**= edema macular cistoide; **SRD**= descolamento seroso retiniano; **DRIL**= desorganização das camadas internas retinianas; **EL/ELM**= integridade da camada elipsoide/membrana limitante externa; **TCO**= tomografia de coerência óptica.

4.7.8 Dados tomográficos de todos os olhos por grupo

4.7.8.1 Grupo I

Figure 19A - TCO dos olhos pertencentes ao grupo I (10 olhos), nas visitas basais (coluna à esquerda), 24 semanas (coluna do meio) e 48 semanas (coluna à direita) do estudo. À esquerda da coluna referente às TCO das visitas basais estão demarcados retângulos representativos das alterações anatômicas presentes na visita basal: amarelo: representam pontos hiperreflectivos, exsudatos e placas hiperreflectivas; azul: presença de edema macular cistoide; verde: descolamento de retina seroso; vermelho: desorganização das camadas internas retinianas; rosa descontinuidade das camadas externas (membrana limitante externa, faixa elipsoide e interdigitações do EPR) da retina

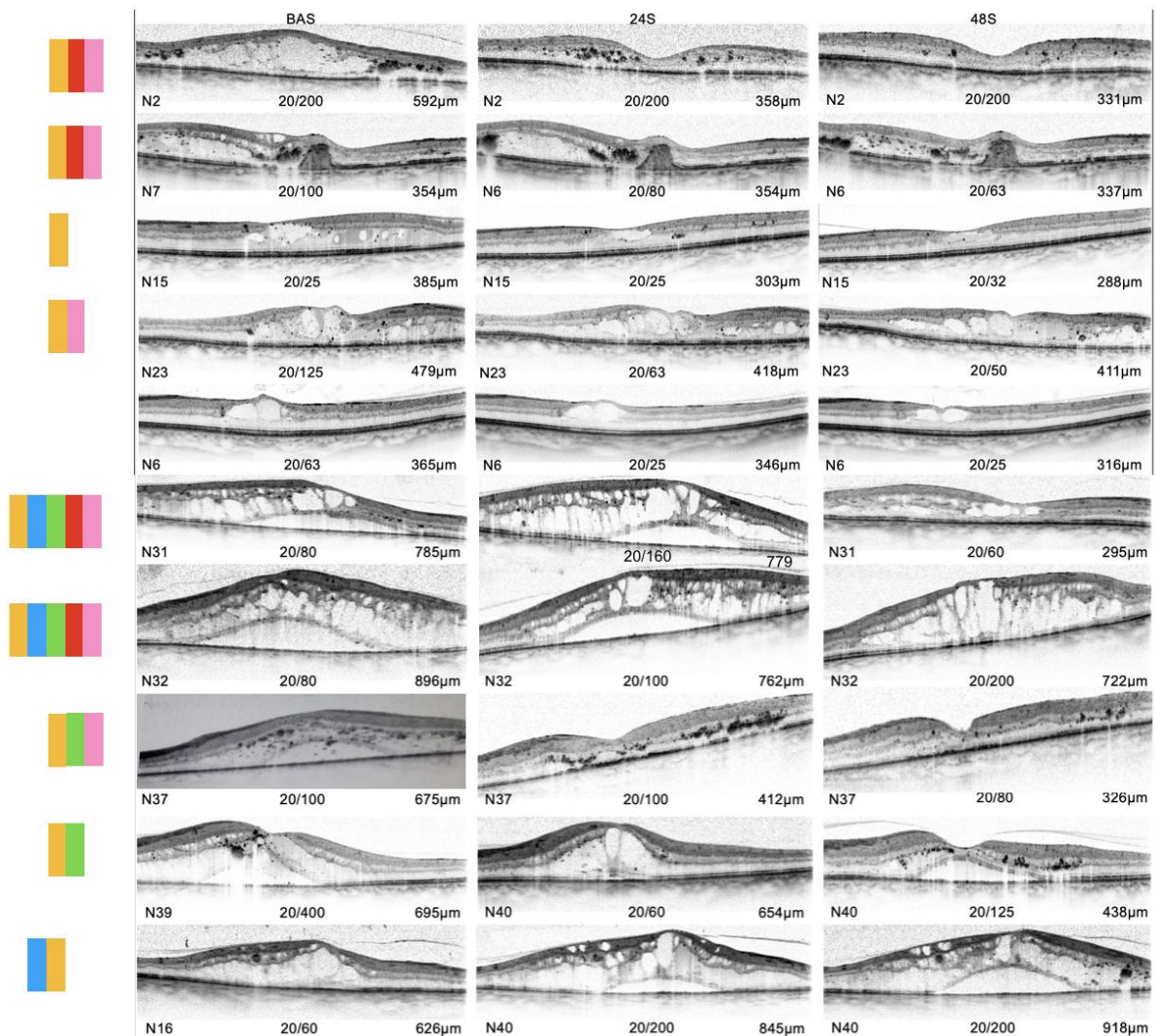


Figura 19B - TCO dos olhos pertencentes ao grupo I (10 olhos), nas visitas basais (coluna à esquerda), 24 semanas (coluna do meio) e 48 semanas (coluna à direita) do estudo. À esquerda da coluna referente às TCO das visitas basais estão demarcados retângulos representativos das alterações anatômicas presentes na visita basal: amarelo: representam pontos hiperreflectivos, exsudatos e placas hiperreflectivas; azul: presença de edema macular cistoide; verde: descolamento de retina seroso; vermelho: desorganização das camadas internas retinianas; rosa descontinuidade das camadas externas (membrana limitante externa, faixa elipsoide e interdigitações do EPR) da retina

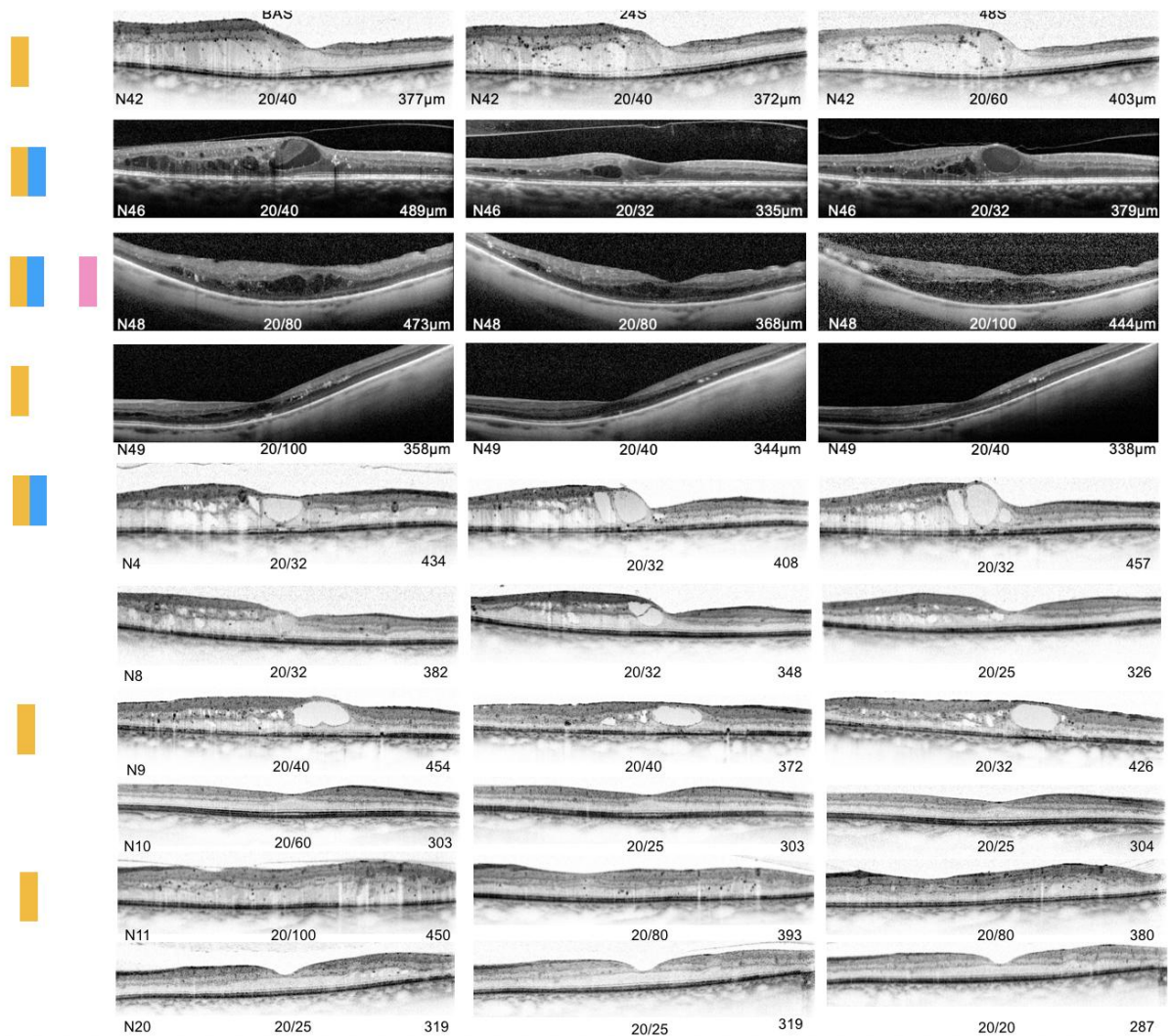
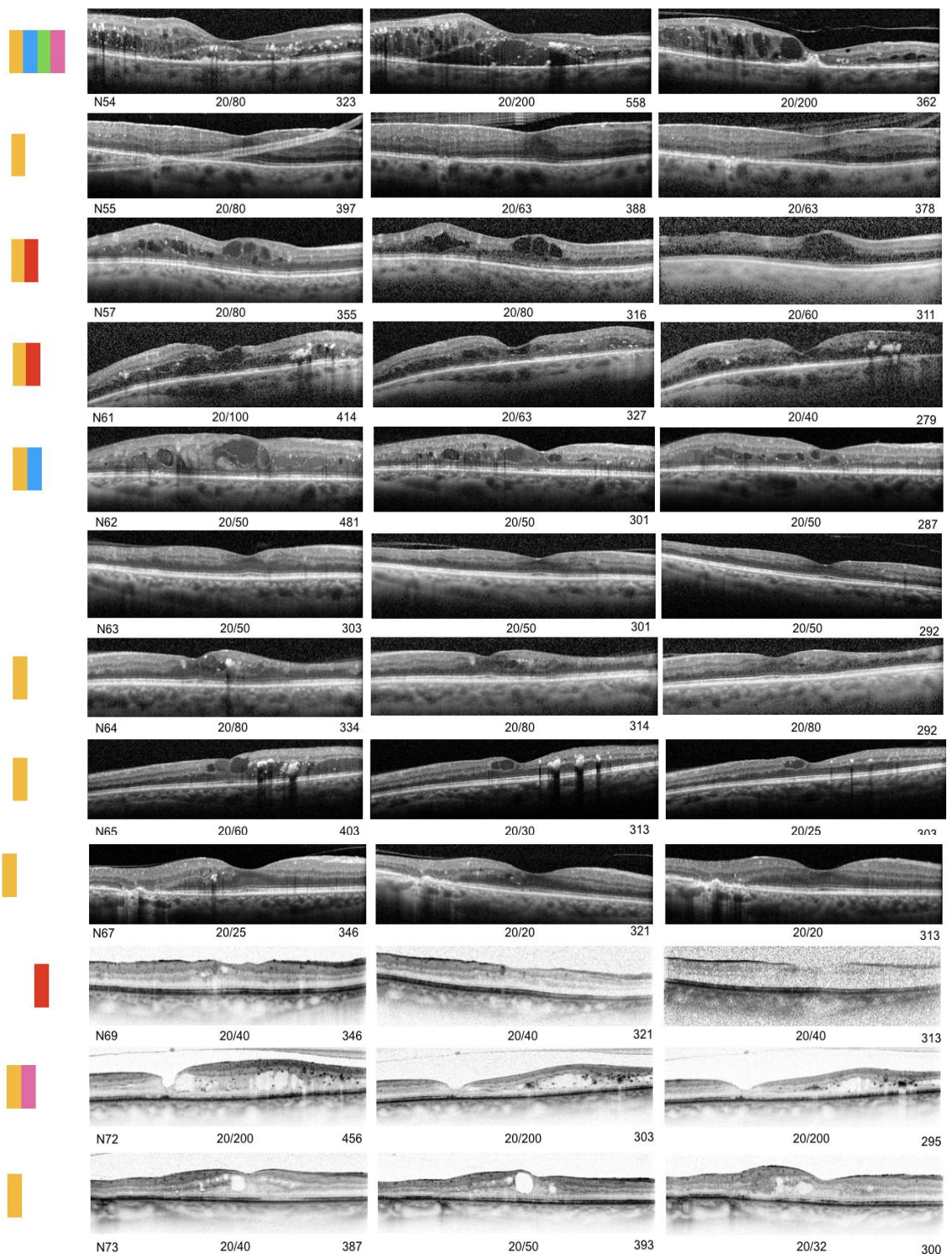


Figura 19C - TCO dos olhos pertencentes ao grupo I (12 olhos), nas visitas basais (coluna à esquerda), 24 semanas (coluna do meio) e 48 semanas (coluna à direita) do estudo. À esquerda da coluna referente às TCO das visitas basais estão demarcados retângulos representativos das alterações anatômicas presentes na visita basal: amarelo: representam pontos hiperreflectivos, exsudatos e placas hiperreflectivas; azul: presença de edema macular cistoide; verde: descolamento de retina seroso; vermelho: desorganização das camadas internas retinianas; rosa descontinuidade das camadas externas (membrana limitante externa, faixa elipsoide e interdigitações do EPR) da retina



4.7.8.2 Grupo II

Figura 20A - TCO dos olhos pertencentes ao grupo II (10 olhos), nas visitas basais (coluna à esquerda), 24 semanas (coluna do meio) e 48 semanas (coluna à direita). À esquerda da coluna referente às TCO das visitas basais estão demarcados retângulos representativos das alterações anatômicas presentes na visita basal: amarelo: representam pontos hiperreflectivos, exsudatos e placas hiperreflectivas; azul: presença de edema macular cistoide; verde: descolamento de retina seroso; vermelho: desorganização das camadas internas retinianas; rosa: descontinuidade das camadas externas (membrana limitante externa, faixa elipsoide e interdigitações do EPR) da retina

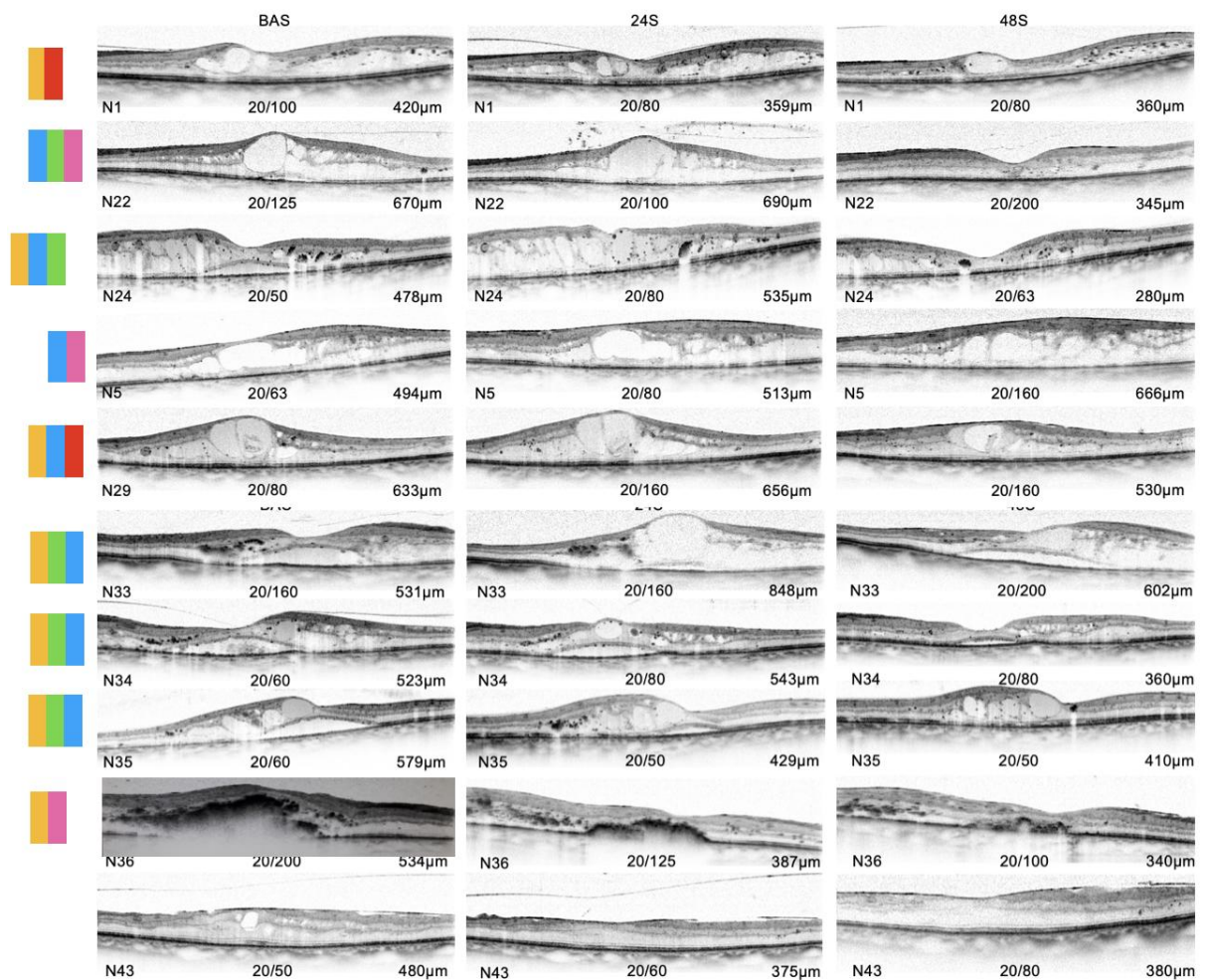


Figura 20B - TCO dos olhos pertencentes ao grupo II (9 olhos), nas visitas basais (coluna à esquerda), 24 semanas (coluna do meio) e 48 semanas (coluna à direita). À esquerda da coluna referente às TCO das visitas basais estão demarcados retângulos representativos das alterações anatômicas presentes na visita basal: amarelo: representam pontos hiperreflectivos, exsudatos e placas hiperreflectivas; azul: presença de edema macular cistoide; verde: descolamento de retina seroso; vermelho: desorganização das camadas internas retinianas; rosa: descontinuidade das camadas externas (membrana limitante externa, faixa elipsoide e interdigitações do EPR) da retina

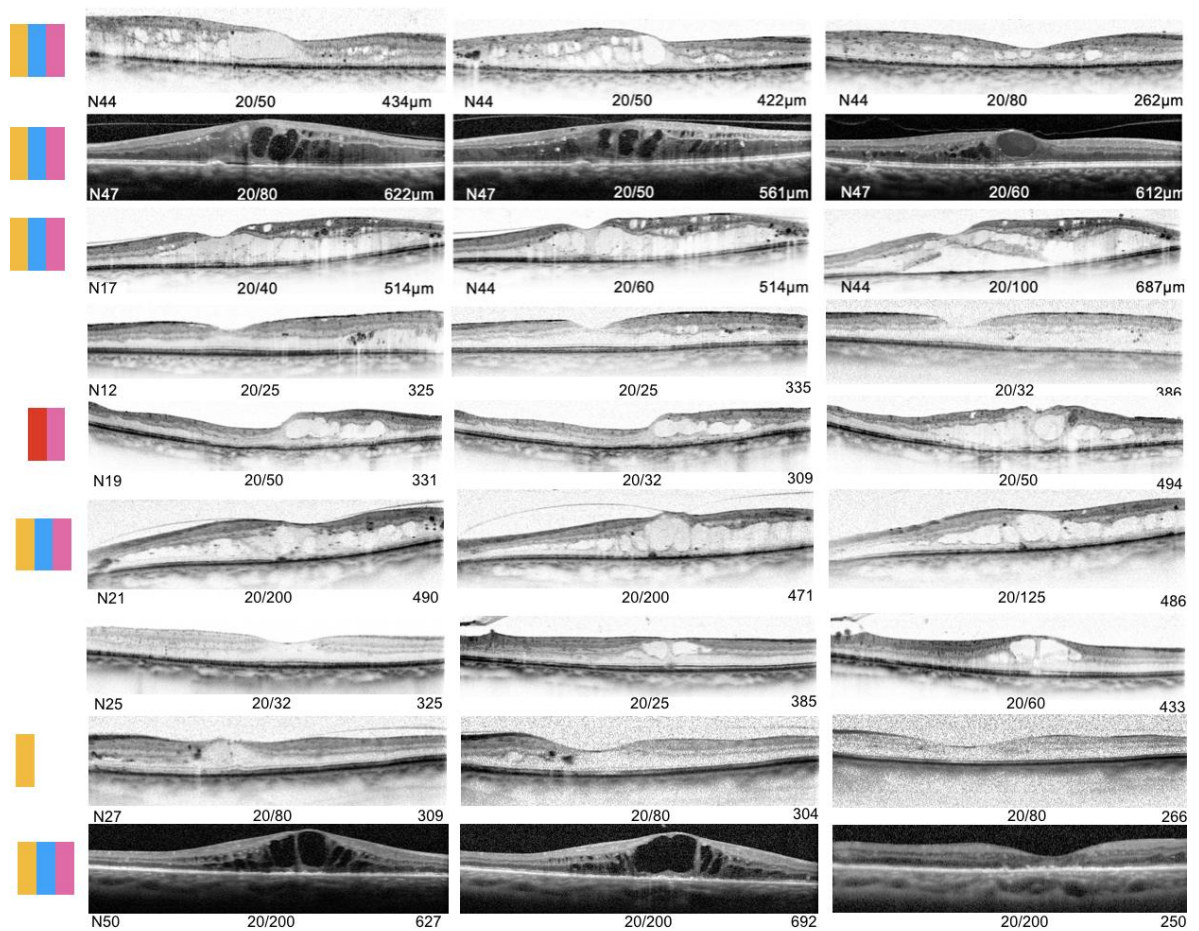
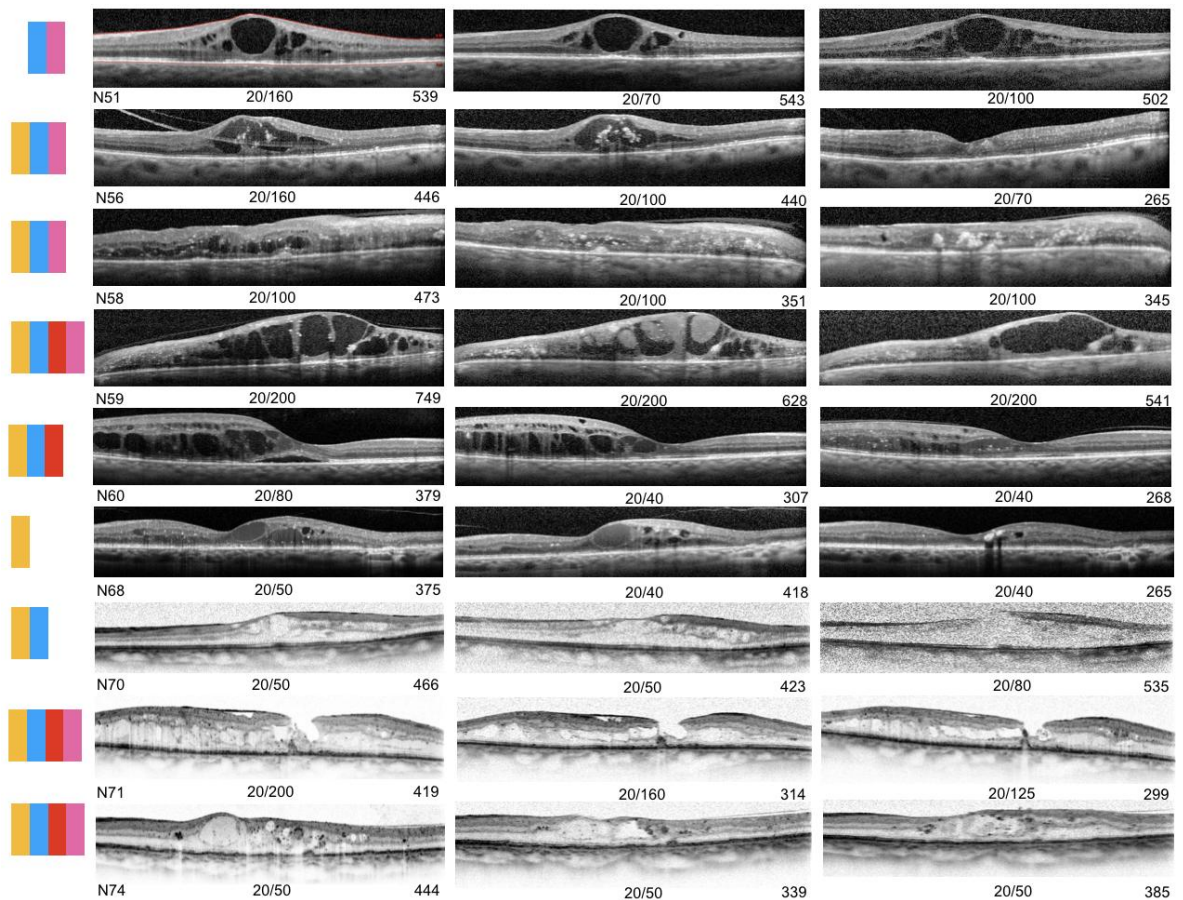
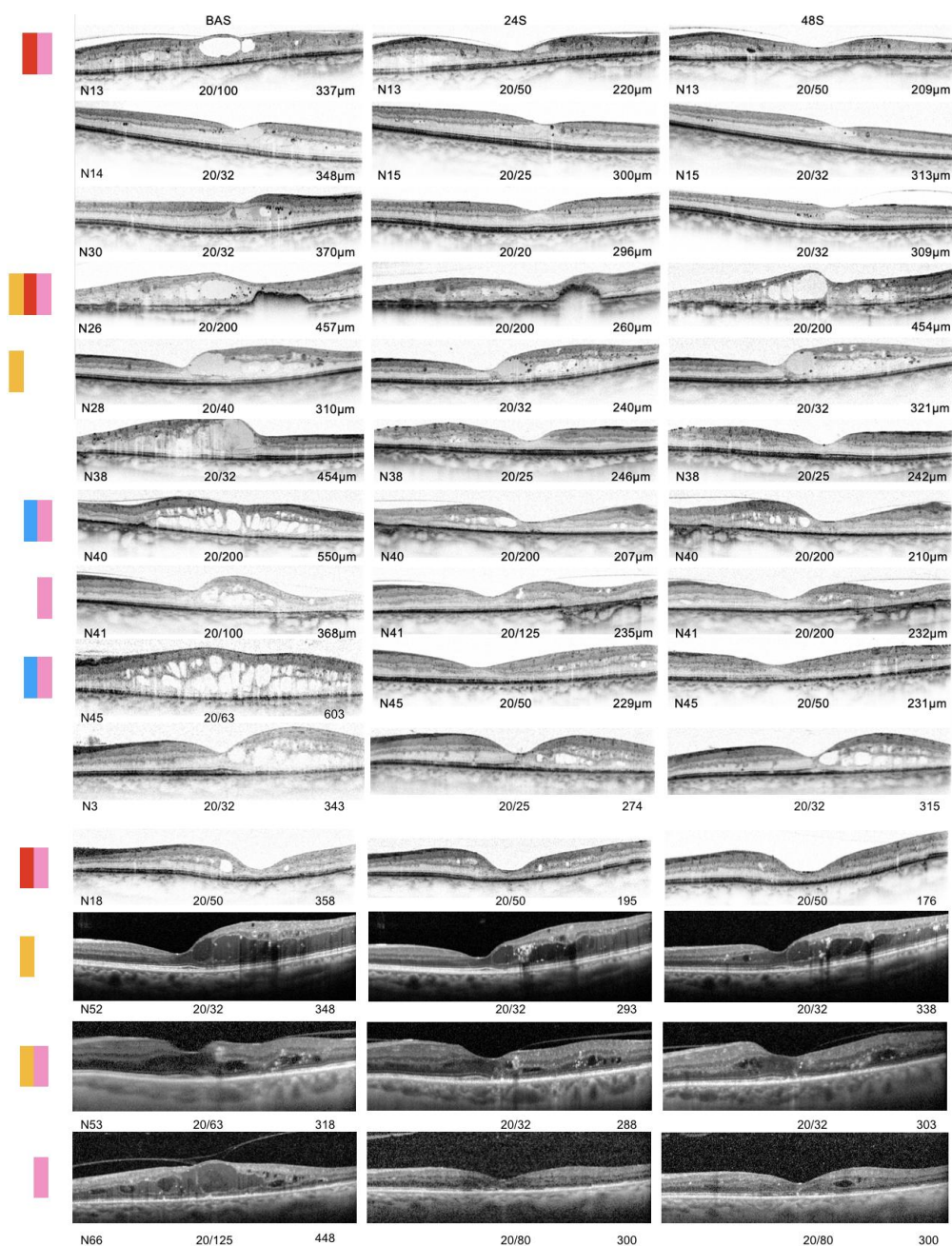


Figura 20C - TCO dos olhos pertencentes ao grupo II (9 olhos), nas visitas basais (coluna à esquerda), 24 semanas (coluna do meio) e 48 semanas (coluna à direita). À esquerda da coluna referente às TCO das visitas basais estão demarcados retângulos representativos das alterações anatômicas presentes na visita basal: amarelo: representam pontos hiperreflectivos, exsudatos e placas hiperreflectivas; azul: presença de edema macular cistoide; verde: descolamento de retina seroso; vermelho: desorganização das camadas internas retinianas; rosa: descontinuidade das camadas externas (membrana limitante externa, faixa elipsoide e interdigitações do EPR) da retina



4.7.8.3 Grupo III

Figure 21 - TCO dos olhos pertencentes ao grupo III (14 olhos), nas visitas basais (coluna à esquerda), 24 semanas (coluna do meio) e 48 semanas (coluna à direita) do estudo. À esquerda da coluna referente às TCO das visitas basais estão demarcados retângulos representativos das alterações anatômicas presentes na visita basal: amarelo: representam pontos hiperreflectivos, exsudatos e placas hiperreflectivas; azul: presença de edema macular cistoide; verde: descolamento de retina seroso; vermelho: desorganização das camadas internas retinianas; rosa: descontinuidade das camadas externas (membrana limitante externa, faixa elipsoide e interdigitações do EPR) da retina



5. Discussão

A estratégias terapêuticas empregadas no presente estudo abrangeram, em grande parte, casos crônicos de vida real, submetidos ao tratamento inicial com IVB-PRN mensal por seis meses e analisados quanto à sua resposta terapêutica para ERSC à TCO e pela aferição da MAVC. Por conseguinte, os casos não respondedores (ERSC >300 μ m), com EMD persistente ou recorrente, foram randomizados e continuaram com a terapia de IVB-PRN mensal (se ERSC >300 μ m, grupo I), ou trocaram para terapia de IVT-PRN trimestral (se ERSC >30 μ m, grupo II) pelos seis meses restantes do estudo. Aqueles considerados respondedores na 24ª semana (ERSC \leq 300 μ m) continuaram regularmente com a terapia IVB-PRN mensal (se ERSC >300 μ m, grupo III). Ambos os grupos randomizados não demonstraram diferença significativa da ERSC média e da MAVC média ao final do estudo. Entretanto, em relação à visita basal, o grupo II (IVT) mostrou um rápido, mas transitório, declive na mudança da ERSC média logo após cada IVT, o já conhecido padrão de resposta em “dente de serra” (Figuras 12A e 12B) da terapia com TAAC (Gillies et al., 2004). Esses efeitos transitórios não impulsionaram a melhora da AV ao final do estudo, mas acarretaram aumento significativo da PIO. Os usuários da terapia anti-VEGF (IVB), não respondedores, apesar da vagarosa redução da ERSC ao longo do estudo, apresentaram menores níveis de PIO. Os respondedores (grupo III) demonstraram, de maneira segura, resposta terapêutica precoce e sustentada com tendências significativas ($p < 0,01$) de melhora na AV ao longo do estudo em relação à visita basal (Figura 12B e Tabela 6B).

A confecção desse modelo de estudo levou em conta muitos questionamentos ainda presentes na prática diária oftalmológica e discutida em painéis entre *experts* nos congressos. Destarte, discorreu-se sobre determinadas dúvidas em busca de melhores elucidações. Por exemplo: 1) com o uso de esteroides seria possível melhor responsividade em termos anatômicos e/ou visuais nos casos persistentes ou recorrentes, sabidamente pouco ou não responsivos à terapia anti-VEGF?; 2) O uso dos esteroides reduziria o número de IVI sem prejudicar ou repercutir nos resultados funcionais e anatômicos?; 3) os efeitos colaterais são toleráveis e contornáveis em longo prazo?

A escolha das medicações bevacizumabe (1,25 mg/0,05 ml, F. Hoffmann-Roche, Basel, Suíça) e TAAC (1,20 mg/0,03 mL, Opthaac, Ophthalmos, São Paulo,

Brazil), ainda que “off label”, foi avaliada e aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da USP Ribeirão Preto, visto que vasta literatura sobre tais medicações é de conhecimento notório no mundo científico e até apreciada por importantes *guidelines* mundiais (Mitchell; Wong; Diabetic Macular Edema Treatment Guideline Working Group, 2014; Schmidt-Erfurth et al., 2017; Wong et al., 2018). Aprovado em fevereiro de 2004 pela FDA para uso intravenoso no tratamento de câncer colorretal, o bevacizumabe teve o seu primeiro uso intraocular em 2005 (Rosenfeld et al., 2005), de maneira “off-label” (não aprovada pelo FDA), e desde então se tornou umas das medicações anti-VEGF mais usadas por todo o mundo, inclusive nos EUA. Brechner et al. (2011) e Erie et al. (2016) revelam que a indicação de bevacizumabe para doenças retinianas representou cerca de 50% e 60%, respectivamente, entre as drogas anti-VEGF disponíveis. A preocupação com altos custos aos planos de saúde e sistemas públicos de saúde tem sido relatada mundialmente por diversos estudos comparativos entre as principais drogas anti-VEGF (bevacizumabe, ranibizumabe e aflibercepte). Por exemplo, no estudo da AAO (Brown GC et al., 2015), a ampola fracionada de bevacizumabe foi citada a \$67, enquanto que cada frasco de aflibercepte e ranibizumabe a \$1961 e \$1189, respectivamente. No estudo de Rosenfeld et al. (2018), o uso de bevacizumabe para o tratamento de DMRI exsudativa entre 2008-2015 gerou economia de 17,3 bilhões para o sistema de saúde americano. Portanto, o baixo custo, a maior disponibilidade da droga nos hospitais de todo mundo (incluindo SUS no Brasil) e a sua eficiência no tratamento, fazem do bevacizumabe e da TAAC uma ótima escolha em relação ao custo-benefício. Além disso, o limitado financiamento do atual estudo por agentes de fomento permitiu a escolha dessas classes de medicações, tendo em vista a realidade financeira vigente em países em desenvolvimento.

As medicações anti-VEGF disponíveis apresentam importantes diferenças nos preços, mas em termos de efetividade, o protocolo T (Cai; Bressler, 2017) revelou que o tratamento para EMD em indivíduos com MAVC $\geq 20/40$ (51% dos participantes) não demonstrou diferença significativa entre as drogas bevacizumabe, ranibizumabe e aflibercepte, após um ano de estudo. Entretanto, para indivíduos com MAVC $< 20/40$, o aflibercepte demonstrou melhora significativa na AV em relação às medicações: ranibizumabe e bevacizumabe. Ainda assim, 37%, 46% e

56% dos grupos bevacizumabe, ranibizumabe e aflibercepte, respectivamente, necessitaram de terapia de resgate com FC focal e/ou grid macular entre as 24^a e 48^a semana de seguimento. No segundo ano do estudo não se confirmou a superioridade do aflibercepte em relação ao ranibizumabe para o ganho de visão naqueles indivíduos com MAVC <20/40, e ainda todas as drogas utilizadas demonstraram melhora do ganho visual em relação à visita basal (Wells et al., 2016).

No presente estudo foi proposta a troca (*switch*) de anti-VEGF (IVB-PRN mensal) para esteroide (IVT-PRN trimestral), conforme respaldo científico em que outras vias poderiam ser alvejadas nos casos de EMD persistentes (Romero-Aroca et al., 2016). Na prática oftalmológica, muitos autores defendem o uso dos esteroides no EMD recorrente ou persistente (Hussain; Ciulla, 2015; Schwartz et al., 2016), assim como o uso crônico tolerado de anti-VEGF (Sivaprasad et al., 2013; Bressler et al., 2016). Por outro lado, no outro braço do protocolo, permitiu-se o uso insistente de IVB-PRN mensal na expectativa de responsividade tardia, em alguns casos, e na perspectiva de menores efeitos adversos como: hipertensão ocular e catarata.

O período de seis meses, antecipado à randomização, foi baseado em estudos prévios que demonstraram redução significativa da ERSC média em 50% dos pacientes tratados com terapia anti-VEGF para EMD (DCR.net et al., 2011; Elman et al., 2011, 2015; Brown GC et al., 2015). No presente estudo, a conquista de 300 μ m ou menos da ERSC (μ m) na 24^a semana (semana em que ocorreu a randomização) foi obtida por apenas 20,7% dos olhos em terapia com IVB-PRN (considerados respondedores, grupo III), similar percentil foi encontrado na 12^a semana (18,5% dentre todos os olhos) do estudo (Tabela 9). Todavia, somente na 28^a semana os menores valores da ERSC média foram alcançados nos grupos não respondedores I (IVB) e II (IVT). Em relação à visita basal, na 28^a semana de seguimento demonstrou-se tendência estatística da mudança na média da ERSC (μ m) \pm DP (369,5 \pm 15,4) do grupo I (p=0,0782) e significância estatística da mudança na média da ERSC (μ m) \pm DP (364,6 μ m \pm 16,5) do grupo II (p=0,0002). Os indivíduos não-respondedores (considerando a 12^a semana) necessitaram de prolongada terapia, ou seja, 48 semanas, para atingirem quase o triplo (grupo I) ou o dobro (grupo II) de percentil de indivíduos com ERSC \leq 300 μ m (Tabela 9). Os

indivíduos do grupo III (respondedores), logo na 12^a semana atingiram maior percentil de olhos com ERSC ≤ 300 μm (52,9%) e mantiveram desempenho semelhante na 48^a semana, quando 50% dos olhos apresentaram ERSC ≤ 300 μm .

O limiar de 300 μm de espessura adotado para retratamento, talvez não seja um critério de resposta rigoroso dentre os pacientes com EMD crônico, que são a maioria. Portanto, possivelmente, mais pacientes teriam sido tratados se fosse adotado um critério mais rigoroso, tal como ausência de fluido intra ou sub-retiniano e limiar de 275 μm à TCO de dominância espectral, de acordo com Nepomuceno et al. (2013). Os autores relataram a menor ERSC (μm) \pm DP média (352,1 \pm 20,1) do grupo IVB atingida na 48^a semana de seguimento, mesma visita em que houve maior percentil de indivíduos que alcançaram 275 μm ou menos da ERSC, ou seja, 41%. Apesar do maior limiar de espessura adotado para retratamento, no presente estudo, ao final de 48 semanas: 37% (17 olhos) dos usuários de anti-VEGF (grupos I e III, total de 46 olhos) obtiveram 300 μm ou menos de ERSC, similar aos 41% do estudo de Nepomuceno et al. (2013). Portanto, mais que o dobro (2,5x) no percentil obtido na 12^a semana (13/92, 14%) foi alcançado na 48^a semana (17/46, 37%) de seguimento pelos usuários de anti-VEGF, diferente dos que receberam IVT, que em seis meses apenas 25% (7/28 olhos) alcançaram 300 μm ou menos da ERSC.

O intervalo trimestral na estratégia terapêutica do randomizado grupo II (IVT) hipoteticamente poderia justificar o menor desempenho no percentil de indivíduos que conquistaram ERSC média de 300 μm ou menos. Contudo, tal modalidade estratégica baseou-se nos estudos de meia-vida da TAAC intravítrea que pode permanecer no vítreo por até quatro meses (Inoue et al., 2004; Mason; Somaiya; Singh, 2004; Kamppeter; Cej; Jonas, 2008). Apesar do menor número de IVT possíveis, ou seja, até duas aplicações no período de seis meses, Neto et al. (2017) revelaram que a maioria dos indivíduos do grupo usando TAAC (76,3%) obtiveram média de uma aplicação ou duas aplicações, mesmo com a possibilidade de até cinco injeções em seis meses.

Em termos anatômicos, considerando apenas o grupo respondedor III (IVB), 50% (7/14 olhos) alcançaram 300 μm ou menos na ERSC média ao final do estudo (Tabela 9). Esse grupo apresentou menor valor da ERSC média significativa na 24^a semana de seguimento em relação à visita basal ($p=0,0048$), e também em relação

aos grupos I ($p=0,0125$) e II ($p<0,0001$), nesse mesmo período. Essa significativa redução da ERSC na 24ª semana é explicada pelo modelo do estudo, no qual pacientes com ERSC ≤ 300 μm eram selecionados para este grupo e não randomizados. Pelo fato de a ERSC estar inferior ou igual a 300 μm , todos os olhos inclusos para o grupo III não receberam IVB na 24ª semana, o que levou ao aumento da ERSC na visita subsequente e não sustentou a diferença estatística em relação aos outros grupos, já que os mesmos conseguiram reduzir ERSC com a terapia adicional IVB (grupo I) e IVT (grupo II), desde a 24ª semana (randomização). Desde o início, logo após a primeira IVB (4ª semana), observou-se nos indivíduos do grupo III importante redução média de 92,1 μm da ERSC, enquanto que os grupos I e II obtiveram redução média de 37,1 μm e 28,8 μm , respectivamente, no mesmo período. O percentual de redução da ERSC média do grupo III após a primeira IVB representou 23,8%, enquanto que os percentuais da redução na ERSC dos grupos (I e II) foram inferiores a 10%. Devido à estratégia terapêutica adotada de IVB-PRN nas primeiras 24 semanas, com os indivíduos recebendo IVI apenas “se necessário” (de acordo com o critério de ERSC >300 μm à TCO), muitos dos que atingiam 300 μm ou menos na ERSC logo após a primeira injeção, não recebiam IVI na 4ª semana (pelo critério PRN), por necessidade de aumento da ERSC (>300 μm) para ser indicado nova aplicação.

O potencial de resposta inicial pela redução da ERSC foi mostrado por Dugel et al. (2019) como importante indicador prognóstico em médio e longo prazo nos resultados da ERSC e MAVC. Esse estudo baseou-se na análise do grupo randomizado em terapia IVR associado ao LASER focal e/ou grid precoce e em terapia IVR associada ao LASER focal e/ou grid tardio referente ao protocolo I (DCR.net et al., 2012), classificando de acordo com suas respostas proporcionais ($<20\%$ versus $\geq 20\%$) na redução da ERSC após 12 semanas de seguimento. Análises foram realizadas comparando o desempenho da resposta anatômica inicial (12 semanas) com a resposta anatômica e visual nas semanas 52 e 156. Quanto à resposta anatômica, 35,2% mostraram resposta limitada na 12ª semana de seguimento ao obterem redução da ERSC média menor que 20% para a ERSC média da visita basal. Por outro lado, 64,8% obtiveram boa resposta anatômica na 12ª semana de seguimento com redução da ERSC média maior ou igual a 20% em

relação à ERSC média da visita basal. Dentre os olhos com limitada resposta anatômica inicial, 31,4% e 51,7% alcançaram redução da ERSC média em 20% ou mais nas semanas 52 e 156, respectivamente. Nos olhos com boa resposta anatômica inicial, 83,9% e 82,9% mantiveram a resposta inicial de redução da ERSC média em 20% ou mais nas semanas 52 e 156, respectivamente.

No presente estudo, 77,2% dos participantes conseguiram redução da ERSC média <20% na 12ª semana de acompanhamento em relação à visita basal, ou seja, apenas 22,8% do total atingiram percentil de 20% ou mais na redução da ERSC média. Em relação aos grupos I, II e III, o percentual de cada um, considerado respondedor limitado (<20% de redução da ERSC) foi de 72,7%, 84,4% e 58,8%, respectivamente. Dentre esses indivíduos dos grupos I, II e III, que demonstraram resposta anatômica limitada inicialmente, apenas 17,4%, 37% e 20%, respectivamente, alcançaram redução da ERSC média de 20% ou mais na 48ª visita do estudo. Daqueles que conseguiram 20% ou mais de redução da ERSC na 12ª semana de acompanhamento, apenas 22,8% foram considerados bons respondedores, sendo que 27,3%, 15,6% e 41,2% relacionados aos grupos I, II e III, respectivamente. Dentre esses bons respondedores, 80%, 80% e 86% dos grupos I, II e III, respectivamente, conseguiram manter boa resposta anatômica de redução em 20% da ERSC média na 48ª semana de seguimento. Portanto, esses percentis assemelham-se aos de Dugel et al. (2019) no que se refere à projeção prognóstica baseada na resposta anatômica inicial (12ª semana) dos respondedores limitados (35,2% do total), em que 31,4% deles conseguiram melhorar a resposta anatômica ($\geq 20\%$) na 48ª semana. Já no presente estudo, o percentual de indivíduos com resposta limitada inicial, averiguados, foi de 72%, com o grupo II apresentando o maior percentual dentre os grupos (37%) que obtiveram redução de 20%, ou mais, na 48ª semana, sugerindo maior efeito anatômico da terapia por IVT-TRI durante o 2º semestre. Os percentuais acima de 80% dos indivíduos que mantiveram a boa resposta inicial na 48ª semana corroboram os dados de Dugel et al. (2019). Dentre esses bons respondedores persistentes, o grupo III representou a maioria (41,2%) contra 27,3% e 15,6% dos grupos I e II, respectivamente. Esse mesmo grupo apresentou algumas características demográficas diferenciadas na visita basal, como por exemplo: melhor AV e menor ERSC, ainda que sem significância

estatística ($p > 0,05$) (Tabela 5). Como esperado, menor número de injeções foram requisitadas durante o estudo para os respondedores (grupo III) (Tabela 10). Portanto, no critério de ERSC média basal o presente estudo contrapôs o de Dugel et al. (2019), que apresentou maiores valores de ERSC nos indivíduos com melhores respostas ($>20\%$ de redução da ERSC) nas primeiras 12 semanas de estudo. Outros estudos, como protocolo I (DRCR.net, 2011), RESTORE (Mitchell et al., 2011) e Bressler et al. (2012) corroboram os resultados de Dugel et al. (2019) em relação aos achados anatômicos de maior magnitude na visita basal dos casos com melhor resposta anatômica em longo prazo.

É importante ressaltar que no presente estudo o grupo III (respondedor) apresentou a ERSC média abaixo de $400 \mu\text{m}$ na visita basal, sugerindo que o EMD talvez se reduza com maior facilidade em pacientes com ERSC $<400 \mu\text{m}$ do que naqueles com ERSC $\geq 400 \mu\text{m}$, de acordo com os achados de Michaelides et al. (2010). Wang et al. (2016) também relataram que indivíduos com ERSC menor na visita basal apresentaram melhores resultados com a terapia IVB na redução do EM devido a oclusão de veia central de retina. Neste estudo, apesar de o grupo não respondedor (grupo II, IVT) ter apresentado maior porcentagem de indivíduos (considerados pouco responsivos na 12^a semana) com redução de 20% da ERSC na 48^a semana, os mesmos apresentaram menores índices no alcance de $300 \mu\text{m}$, ou menos, na 48^a semana (Tabela 9). Pelo critério limítrofe de $300 \mu\text{m}$, ou menos, ficou evidente no presente estudo que os grupos com maior ERSC média basal dificilmente conseguiram alcançá-lo, ainda que com boa regressão (20% ou mais) na ERSC.

Em termos visuais, estudos prévios sobre a relação anatômica e funcional da terapia anti-VEGF no tratamento do EMD reportaram resultados inconsistentes (Kim et al., 2011; Channa et al., 2014; Bressler et al., 2016; Pieramici et al., 2016). Uma análise *post hoc* independente do protocolo I (DRCR.net, 2012) tem sugerido que a redução precoce e duradoura da ERSC durante a terapia com IVR está associada com melhor AV em longo prazo (Bressler et al., 2012). Ajustes estatísticos usando o modelo de regressão múltipla revelaram a não associação significativa entre os “bons respondedores anatômicos precoces” ($\geq 20\%$ de redução da ERSC nas primeiras 12 semanas) e a melhora da MAVC, no primeiro ou terceiro ano de

acompanhamento (Dugel et al., 2019). Entretanto, olhos com EMD persistente por três anos ainda conseguiram reduzir substancialmente a ERSC durante esse período e associaram-se com melhora da AV (Bressler et al., 2016). Por outro lado, análises dos dados dos protocolos de pesquisa RISE/RIDE e READ-2 sugerem dissociação entre resposta anatômica precoce e resposta visual em longa data (Channa et al., 2014; Pieramici et al., 2016). No presente estudo, os “bons respondedores iniciais” ($\geq 20\%$ de redução da ERSC nas primeiras 12 semanas), que mantiveram os 20% de redução da ERSC na 48ª semana, apresentaram melhora de pelo menos uma linha (cinco letras ETDRS) em 60% dos indivíduos, sendo que 86,7% desses eram usuários de anti-VEGF (IVB) e 13,3% de IVT-TRI. Dentre aqueles que obtiveram ERSC $\leq 300 \mu\text{m}$ (32/74 olhos, 32,4%), 50% apresentaram pelo menos cinco letras (ETDRS) de melhora da AV, sendo que 80,3% desses eram usuários de anti-VEGF.

Nos grandes estudos de EMD como protocolo B, I, T, U e V (DRCR.net), RESTORE, RETAIN, RISE/RIDE e VIVID/VISTA, por exemplo, a espessura macular central é um importante parâmetro do exame tomográfico para o inclusão do paciente no estudo, assim como para indicação de retratamento do EMD. É plausível a utilização da ERSC pela sua objetividade, rápida acessibilidade e menor subjetividade. (Ip et al., 2008; DCR.net et al., 2010; Mitchell et al., 2011; Nguyen et al., 2012; Brown DM et al., 2015; Prünke et al., 2016; Cai; Bressler, 2017; Maturi et al., 2018; Baker et al., 2019). Todavia, é amplamente aceito que a espessura macular correlaciona-se apenas modestamente com a visão na RD. No estudo do DRCR.net (2007) foram reportadas alterações paradoxais de AV após intervenções, ou seja, diminuição da AV a despeito da redução da espessura macular ou melhora da AV com aumento da espessura macular. Obviamente, em 2007, a terapia de primeira linha ainda não incluía os anti-VEGFs e, certamente, a variabilidade no modo de conduzir um tratamento a LASER focal e/ou GRID pelo examinador poderiam interferir em resultados variados, ainda que parâmetros pré-estabelecidos relacionados à duração e ao diâmetro da mira fossem determinados. Curiosamente, com o surgimento da terapia anti-VEGF como primeira escolha para o EMDCS, a importância das variações da espessura macular como fator preditivo nas variações da AV parecem ser relevantes para apenas uma pequena proporção dentre todas as

variáveis sobre as mudanças da AV, de acordo com algumas análises *post hoc*, como o recente artigo do protocolo T, DRCR.net (Bressler et al., 2019). Considerando que todos os estudos citados representam o melhor cenário de pacientes com EMD, haja vista pelos rígidos critérios de inclusão [(por exemplo: hemoglobina glicada <7 (protocolo I)], ao contrário do presente estudo, no qual pacientes crônicos de mau controle glicêmico representaram a maioria dos indivíduos.

Reduzido número de visitas, gastos com transporte, baixo número de exames de TCO e injeções, assim como alta taxa de comorbidades associadas, interferem na aderência e motivação dos pacientes (Campbell et al., 2014; Wallick et al., 2015). No presente estudo, a taxa de desistência foi relativamente alta no período de 12 meses e representou 26% da amostra. Os motivos, em sua maioria, foram relacionados à dificuldade de adquirir o meio de transporte, muitas vezes, fretados pela prefeitura de suas cidades, não respeitando o prazo entre as visitas mensais, sendo toleradas apenas duas semanas de atraso daqueles que perderam a visita. A associação com outras comorbidades, como doenças infecciosas (por Ex.: dengue/influenza), ou doenças agudas ortopédicas (traumas/fraturas), ou renais (nefrolitíase), e múltiplas necessidades médico-especializadas também acarretou em maior dificuldade para conciliar as visitas em tempo hábil. Os pacientes excluídos do protocolo eram mantidos para tratamento ambulatorial de rotina.

No presente estudo, os grupos randomizados (grupo I *versus* grupo II, Tabela 6A-B e Figura 12A-B) não apresentaram diferença estatística na redução da ERSC média em qualquer visita do estudo. Conforme estudos prévios (Gillies et al., 2006; Paccola et al., 2008), o maior potencial de redução da ERSC pelo uso de TAAC pode ser adquirido entre quatro e doze semanas após aplicação intraocular, como observado no presente estudo, em que os maiores valores de redução da ERSC apresentaram significância estatística, em relação à visita basal, nas visitas 28 ($p=0,0002$) e 44 ($p=0,0002$), demonstrando padrão serrilhado ao gráfico linear de evolução da espessura (Figuras 12A e 12B). Diferentemente, o padrão de resposta da terapia com IVB (grupo I) mostrou redução ERSC média com tendência estatística ($p<0,1$) branda e constante em relação à visita basal, nas visitas 28, 32, 36 e 48 (Figuras 12A e 12B). O máximo de redução da ERSC em relação à visita

basal nos grupos I e II (77,70 μm [$p=0,0782$] e 113,14 μm [$p=0,0002$], respectivamente), ocorrido na 28ª semana de ambos os grupos (I e II) foi menor que de outros estudos (DCR.net, 2008; Ip et al., 2008), provavelmente devido ao tratamento com anti-VEGF durante seis meses prévios à randomização que favoreceu a regressão da ERSC média e diminuiu o potencial de redução da espessura na fase subsequente entre as duas modalidades terapêuticas randomizadas (IVT e IVB) durante o 2º semestre. Por exemplo, no grupo I (IVB) a redução da ERSC média foi menor em comparação aos achados de Michaelides et al. (2010) e Nepomuceno et al. (2013), chegando ao decréscimo de -77,3 μm após 12 meses de estudo, enquanto que nos estudos de Michaelides et al. (2010) e Nepomuceno et al. (2013) os valores de decréscimo da espessura média foram de -126 μm e -130 μm , respectivamente. Além do mais, o estudo de Nepomuceno et al. (2013) revelou redução significativa ($p<0,05$) da ERSC média em todas visitas em relação à visita basal. Ainda, diferente do presente estudo, Nepomuceno et al. (2013) revelaram que os indivíduos, na visita basal, apresentavam histórico de tratamento prévio do EMD com LASER em grade e/ou injeções baixo, com média de $1,41 \pm 0,87$ indivíduos do número total (32) referente ao grupo IVB; enquanto que na presente amostra, quase 85% apresentaram tratamento prévio (seja LASER em grid/focal e/ou injeção de qualquer espécie) para EMD crônico. Além disso, a porcentagem de indivíduos com RDP tratados com PFC foi de 40,6% no estudo de Nepomuceno et al. (2013), diferente do presente estudo que mostrou taxa de PFC superior a 50% entre os pacientes. No grupo II, o uso de TAAC na dose de 0,03 ml poderia ser considerado outro fator importante na menor redução da ERSC média, apesar de alguns estudos ressaltarem ausência de relevância entre as diferentes doses de TAAC (1, 2, 4 mg) (Hauser et al., 2008).

Fatores como idade, cronicidade do EMD, níveis glicêmicos, *status* da retinopatia e características estruturais do edema à TCO poderiam interferir no potencial de melhora anatômica e funcional em ambos os grupos randomizados, já que os mesmos apresentaram similaridades nas características demográficas basais ($p>0,05$, Tabela 5). No presente estudo, as médias de idade e HbA1c dos participantes foram maiores que 60 anos e 8%, respectivamente. Além disso, a maioria dos casos crônicos (>80%) já apresentavam algum tipo de terapia para o

EMD, previamente, e também a PFC já havia sido realizada (>50% dos olhos) nos casos de RDP. No recente estudo analítico de Bressler et al. (2019) sobre o protocolo T (DRCR.net) revelou-se que alguns fatores: idade mais jovem dos pacientes, níveis de HbA1c menores e ausência de tratamento prévio com PFC podem aumentar as chances de melhora anatômica e funcional visual com a terapia anti-VEGF. Pode-se cogitar que pacientes mais jovens geralmente apresentam menos comorbidades e estão supostamente menos vulneráveis aos efeitos adversos do EMD na função visual de longa data. Ao longo de dois anos de estudo, ou mais, independente do tipo de anti-VEGF, foi observada média de ganho de 2.1 letras na AV para cada 10 anos a menos na idade dos participantes, corroborando com estudos prévios do DRCR.net (2010) (Protocolo I), em que houve média de ganho de 2.2 letras na AV em um ano para cada 10 anos a menos na idade dos participantes. Nos estudos do RISE e RIDE, numa análise de 502 olhos tratados com IVR mensalmente, para cada cinco anos de acréscimo da idade dos participantes a probabilidade de ganho de pelo menos 15 letras em dois anos decaía. Em relação aos níveis menores de HbA1c associados com melhores resultados na AV ao longo de dois anos, independentemente do anti-VEGF utilizado, conforme analisado no protocolo T, o mesmo parâmetro não foi associado a melhores AV nos protocolos I, RISE e RIDE durante três anos (DCR.net, 2012; Brown et al., 2013). Por outro lado, nos protocolos VISTA e VIVID, com pacientes tratados com aflibercepte, a melhora da AV média em dois anos foi dependente de melhores níveis de HbA1c (Brown DM et al., 2015). No protocolo RISE and RIDE, participantes que receberam PFC antes e durante o estudo obtiveram menores chances ter boa AV de 20/40 ou mais em dois anos. A associação negativa da melhora de AV em relação aos que receberam previamente PFC, também foi demonstrada nos protocolos I e T (DCR.net, 2012; Bressler et al., 2019). Portanto, nas análises do estudo T (Bressler et al., 2019) não foi possível interpretar precisamente que a PFC associa-se negativamente à AV, porque olhos com maior severidade da RD, muito frequentemente, recebem PFC e talvez possam conter maiores danos isquêmicos da região macular pelo próprio *status* da retinopatia mais severa.

A respeito das particularidades estruturais à TCO e suas possíveis interferências no potencial de melhora anatômica e/ou funcional de ambos os grupos

(I e II) randomizados (não-respondedores), foram observados nos mesmos maior presença de características anatômicas relacionadas ao mau prognóstico visual e pobre resposta ao tratamento do EMD (Figuras 16 a 21 e Tabela 11). Esses biomarcadores anatômicos, presentes na TCO, têm sido bastante estudados e reportados na literatura (Keane; Sadda, 2011), porém essa relação com o DRNS é controversa, pois alguns autores não correlacionam com a severidade da RD (Gaucher et al., 2008) e outros correlacionam com melhor responsividade anatômica, conforme *pos hoc* do protocolo T e nos estudos RISE/RIDE, em que olhos com presença de FSR apresentaram próximo de 2,5 vezes maior chance de alcançar a ERSC de 250 μm , ou menos, em dois anos de estudo (Sophie; Lu; Campochiaro, 2015; Bressler et al., 2019). Ainda sobre o DRNS, há também controvérsia em relação ao tipo de medicação associada à melhor resposta anatômica-visual. Por exemplo, Ozdemir, Karacorlu e Karacorlu (2005b) associaram a terapia com esteroides (triamcinolona, por exemplo) ao ótimo desempenho na redução do DRNS, enquanto que, recentemente, Ozsaygili e Duru (2019) verificaram que, tanto o implante de dexametasona (IVD, Ozurdex®) quanto o de aflibercepte (IVA, Eylia®), após 12 meses de tratamento, foram importantes na redução significativa da ERSC, mas o esteroide apresentou maior desempenho na redução da ERSC do que o IVA ($p < 0,05$). No quesito AV, ambos os tratamentos revelaram significância estatística de melhora da MAVC ao final de 12 meses, mas o grupo tratado com IVA (42%) demonstrou melhores chances de ganho de pelo menos 10 letras (ETDRS) ($p < 0,01$) em relação ao grupo usuário de IVD (25%). Em contrapartida, o grupo IVD apresentou significativo menor número de IVI (2,6 x 7,2) ao final de 12 meses de tratamento ($p = 0,001$). No presente estudo, foram demonstrados diversos padrões de resposta anatômica ao tratamento do DRNS, tanto em relação aos esteroides (IVT) quanto aos anti-VEGF (IVB). Similares taxas de incidência de DRNS foram registradas nos grupos randomizados não-respondedores (grupo I, 16,6% e grupo II, 17,8%) em relação às características basais da TCO (Tabela 11). No grupo III (respondedor), não se observou qualquer caso com DRNS á TCO. De acordo com os resultados das características tomográficas de cada grupo, verificou-se que no grupo I, dentre os seis olhos com DRNS, quatro (66,6%) (N31, N32, N37 e N54) conseguiram resolução do FSR em

seis meses de tratamento com IVB e assim permaneceram até o final do protocolo (48ª semana), continuando o tratamento com IVB. Dois olhos (33,4%) não apresentaram resolução do FSR até o sexto mês com terapia anti-VEGF (IVB) e ainda se observou aumento do FSR ao final da 48ª semana de acompanhamento (N16 e N39). No grupo II, apenas dois (40%) olhos (N22 e N24) apresentaram resolução do FSR ao final da 24ª semana de terapia com IVB e mantiveram este resultado até o final do protocolo (48ª semana), durante o tratamento com IVT nas últimas 24 semanas. Três (60%) olhos (N33, N34 e N35) mostraram persistência do FSR após 24 semanas de terapia com IVB, sendo que dois desses não conseguiram resolução do FSR, mesmo com terapia IVT por mais 24ª semanas.

Em termos de função visual, o grupo I não demonstrou piora significativa em relação à visita basal ao final do estudo, ao contrário do grupo II que apresentou piora estatística na 48ª semana em relação à visita basal. No presente estudo, os grupos randomizados I e II (Tabela 6 e Figuras 13A e 13B) não apresentaram diferença estatística na MAVC média após seis meses de randomização (na 48ª semana do estudo). É importante ressaltar que a realização do estudo com cálculo amostral se baseou nas características anatômicas, envolvendo espessura macular à TCO, o que limitou o tamanho da amostra e suas conclusões. Similarmente, no estudo de Kreutzer et al. (2010), em que se comparou, ainda que em menor tempo, uma simples aplicação de IVT com três IVB mensais após três meses não se observou diferença significativa entre ambas as estratégias e, além disso, nenhum grupo mostrou melhora significativa da MAVC em relação à visita basal. Ainda, no estudo de Penha et al. (2012) nenhuma diferença estatística se observou durante seis meses entre os pacientes tratados com IVT e IVB; entretanto houve melhora significativa da MAVC média de ambos os grupos em relação à visita basal após seis meses de tratamento. Neto et al. (2017) compararam três modalidades terapêuticas: IVB, IVT e IVB associada à IVT durante seis meses. Todos os grupos demonstraram melhora significativa da MAVC média em relação à visita basal, mas não houve diferenças significativas entre os três grupos. Por outro lado, no presente estudo, o grupo II (IVT) mostrou piora significativa na mudança da MAVC média em relação à visita basal ($p=0,0435$). Embora aproximadamente 80% dos pacientes eram fânicos (Tabela 5) em ambos grupos randomizados (I e II), não houve

progressão da catarata durante o período pós-randomização que justificasse o declínio da MAVC do grupo II. Pacientes desenvolveram catarata (6/100 olhos, 6%) durante os primeiros seis meses de terapia com IVB, mas foram excluídos das análises do estudo pela inviabilidade da aquisição de imagens pela TCO e foram encaminhados ao setor ambulatorial específico para acompanhamento e decisão cirúrgica. Michaelides et al. (2010) reportaram seis casos (14,3%) no grupo sob terapia com IVB, que foram submetidos à cirurgia de catarata durante o período de 12 meses de estudo. Em contrapartida, no presente estudo, após a randomização, nenhum paciente de qualquer grupo apresentou progressão de catarata até o final do estudo. O período de seis meses após a randomização talvez seja breve para o surgimento e/ou progressão da doença. Portanto, a redução da ERSC sem melhora significativa da MAVC, possivelmente esteja relacionada a danos prévios estruturais de qualquer nível celular da complexa camada neurosensorial composta pela retina central macular. Prováveis danos estruturais em olhos com EMD têm sido demonstrados previamente por alguns autores (Alasil et al., 2010; Otani; Yamaguchi; Kishi, 2010).

No presente estudo, após a randomização, revelaram-se níveis significativamente elevados de mudança da PIO média no grupo II (IVT), em relação à visita basal, no intervalo entre a 28ª e 44ª semanas do estudo ($p < 0,0001$), e também em relação ao grupo I na 32ª ($p = 0,0386$) e 44ª semanas ($p = 0,0016$) e o grupo III na 32ª semana ($p = 0,0006$) do estudo (Figuras 14A e 14B e Tabelas 7A e 7B). A elevação da PIO após terapia com IVT é reconhecida na literatura por diversos estudos envolvendo TAAC (Jonas et al., 2005; Lau et al., 2008; Kiddee et al., 2013; Yuksel-Elgin; Elgin, 2016). Além disso, o aumento da PIO é o efeito colateral mais comum após IVT, com prevalência variando de 40,4% até 53,2% na população ocidental (Gillies et al. 2004; Smithen et al. 2004; Jonas et al. 2005; Rhee et al. 2006). Em asiáticos, a prevalência varia entre os estudos entre 20,9% até 43,3% (Chan et al., 2005; Park; Yi; Kim, 2005; Shukla et al., 2007). No presente estudo, o grupo II (IVT) apresentou prevalência de indivíduos com aumento da PIO que necessitaram de pelo menos um colírio AGO de 56,25%, similar aos estudos supracitados na população ocidental. Portanto, a proporção de pacientes necessitando colírios AGO foi significativamente maior no grupo II (18/32, 56,25%)

em relação aos grupos ($n_I=33$ e $n_{III}=17$) usuários de IVB (2/50, 4%). Coincidentemente, os que receberam anti-VEGF, antes e pós-randomização, revelaram o mesmo percentual de necessidade de pelo menos um colírio AGO, ou seja, quatro de 100 olhos inclusos (4/100, 4%) apresentaram aumento da PIO com critérios para início de colírios AGO no primeiro semestre, assim como dois de 50 olhos ($G_I + G_{II}$) usuários de IVB (2/50, 4%) demonstraram aumento da PIO com critérios para início de colírios AGO no segundo semestre. No estudo do DRCR.net (protocolo T), a elevação sustentada da PIO após uso de IVB chegou a 9% dos pacientes tratados durante um ano (Cai; Bressler, 2017). No estudo BOLT, 9,5% dos usuários de IVB registraram aumento de PIO sustentada (Michaelides et al., 2010). Em relação à média de aumento da PIO do grupo II (IVT) verificou-se semelhança com os grandes estudos de metanálise de Yuksel-Elgin e Elgin (2016) e Jonas et al. (2005), chegando ao acréscimo de até 5 mmHG nas PIO médias, principalmente nas semanas 28, 32 e 36. De acordo com a Tabela 7A, a PIO média do grupo II (IVT) na visita basal foi de $18,4 \pm 0,2$ e na semana 32 chegou à máxima PIO média de $23,4 \pm 0,9$. Na metanálise de Jonas et al. (2005), os níveis de PIO média na visita basal foram de $15,3 \pm 2,9$, atingindo o valor máximo de $22,3 \pm 7$ mmHg. Na metanálise de Yuksel-Elgin e Elgin (2016), a PIO média na visita basal era de $14,81 \pm 1,22$, mas atingiu os níveis máximos de $19,48 \pm 2,15$ mmHg em um mês após injeção, demonstrando também que as maiores porcentagens de indivíduos com aumento da PIO ocorreram entre um e três meses após a injeção de TAAC. A TAAC pode permanecer ativa por até três meses no vítreo de pacientes não vitrectomizados, segundo Mason 3rd, Somaiya e Singh (2004). Embora a maioria dos casos com PIO elevada possam ser controlados com colírios AGO (Vasconcelos-Santos et al., 2008), uma minoria entre os casos (1-11,8%) pode persistir com níveis de PIO elevados, mesmo com uso máximo de colírios AGO, requerendo outros procedimentos como vitrectomia, trabeculoplastia a LASER e trabeculotomia com cirurgia filtrante (Agrawal S, Agrawal J; Agrawal TP, 2004; Jonas et al., 2005; Park; Yi; Kim, 2005; Rhee et al., 2006). No presente estudo, um paciente (3,2%) necessitou de cirurgia filtrante antiglaucomatosa e acompanhamento ambulatorial específico no setor de Glaucoma na 32ª semana de estudo.

O uso de esteroides como alternativa para os casos de EMD persistente ao

anti-VEGF tem sido bastante debatido nos últimos cinco anos e cogitado por muitos especialistas como estratégia terapêutica adjuvante, seja em associação ou na substituição temporária da modalidade medicamentosa antiangiogênica em uso. Fatores extras envolvidos na fisiopatologia do EMD, como IL-6 e IL-8 e fatores quimiotáticos celulares (MCP-1) envolvidos durante o processo de leucostasis (migração de células inflamatórias) e quebra da BHR poderiam ser inibidos com uso adicional dos esteroides de acordo com Jeon e Lee (2014), que relataram melhor eficácia nos casos com maiores níveis de IL-8 coletados do humor aquoso dos pacientes tratados com IVT. Curiosamente, os pacientes desse estudo também apresentaram níveis baixos de VEGF no humor aquoso, previamente ao tratamento de IVT, após pelos menos dois meses da última injeção IVB. Corroborando com Jeon e Lee (2014), Funk et al. (2010) também observaram que pacientes bons respondedores ao anti-VEGF ainda apresentavam recidivas e necessitavam de repetitivas injeções, apesar dos níveis constantemente baixos de VEGF no humor aquoso. Possivelmente, outras vias ou cascatas enzimáticas paralelas à via de liberação do VEGF possam atuar em conjunto no desenvolvimento do EMD. Conforme já discutido, o aumento da PIO como efeito colateral precoce (1-3 meses) coincide com o tempo de permanência da TAAC em olhos não vitrectomizados, de acordo com Mason 3rd, Somaiya e Singh (2004), que ainda sugerem para o retratamento, intervalos trimestrais, caso necessário. Os estudos que convertem a terapia de anti-VEGF ineficiente do EMD para a terapia com TAAC, realmente mostram grande e súbita resposta anatômica, principalmente nos primeiros três meses após dose única de TAAC (Kim; Lee; Lew, 2015; Jeon; Lee, 2014). Entretanto, em termos funcionais tais estudos revelam um período curto na melhora visual significativa de apenas um mês após dose única de TAAC. Muitos questionamentos sobre estes estudos tornaram-se evidentes ao se analisarem, por exemplo, os critérios temporais de “não respondedores” à terapia anti-VEGF (IVB) que foram relativamente curtos (aproximadamente três meses) antes da migração para TAAC. Além disso, o “n” relativamente pequeno e o tempo de acompanhamento estreito realmente depreciam o poder de impacto e relevância dos resultados. No presente estudo, ainda que seis meses de terapia anti-VEGF (PRN-mensal) tenham sido permitidos antes de se julgar como “respondedor” (ERSC \leq 300

µm), a análise dos resultados anatômicos e visuais se assemelharam aos estudos supracitados. A magnitude da resposta anatômica precoce realmente atingiu menores níveis nos dois meses iniciais pós-TAAC (principalmente no primeiro mês, Figuras 12A e 12B). Ainda que se tenha permitido retratamento trimestral, não se conseguiu efeito adicional tão melhor ou igual àquele observado no primeiro mês (28ª semana) após a primeira dose de IVT. A segunda dose gerou também queda brusca da ERSC, o que revelou um perfil de resposta de padrão em “dente de serra” no gráfico linear de seguimento das ERSC médias (Figuras 12A e 12B).

Ainda no presente estudo, a taxa de desistência dos olhos que não conseguiram finalizar as 48 semanas de seguimento (Figura 11), considerando todos os grupos, foi de 26%. Similarmente, no estudo de Campochiaro et al. (2012), no período de 36 meses, a taxa de desistência em relação aos grupos de alta-dose de IVF, baixa-dose de IVF e grupo-controle foi de 29,4%, 27,1% e 31,9%, respectivamente. Portanto, apesar de o estudo de Campochiaro et al. (2012) envolver poucos procedimentos (75% dos olhos necessitaram de apenas um implante intraocular em 30 meses) e as visitas serem trimestrais, ainda assim o percentil foi maior ao final de três anos de estudo. Todavia, é importante ressaltar que no estudo de Campochiaro et al. (2012), se fosse considerado o período menor de 24 meses; as taxas de desistência nos grupos de IVF de alta-dose, baixa-dose e grupo-controle seriam menores: 19,0%, 19,9% e 22,7%, respectivamente; quando comparadas ao presente estudo. Por outro lado, este estudo apresentou taxa de desistência menor que o estudo do DRCR.net (2010) (43,3%) e um pouco maior que o estudo READ-2 (22,2%) (Nguyen et al., 2010). Dentre os principais motivos de desistência do presente estudo, a dificuldade de adquirir transporte público e as comorbidades associadas exigindo outras consultas multidisciplinares acarretaram em restrições às visitas mensais de seguimento, levando aos atrasos acima de duas semanas (mais do que é permitido pelos critérios de continuidade do acompanhamento) no seguimento. Houve ainda outras limitações neste estudo, possivelmente relacionadas à amostra relativamente pequena para conclusões relacionadas a alterações da AV. Os métodos isolados de avaliação utilizados, como as variáveis MAVC e ERSC, apesar de objetivos, não traduzem a função visual no mundo real, em que os objetos têm diversas variabilidades em graus de contraste e

frequências espaciais (Marmor, 1986; Preti et al., 2013). Correlacionar tais medidas isoladas, entretanto, demonstram resultados paradoxais de melhora da ERSC e piora MAVC e melhora da MAVC e piora da ERSC, evidenciando que a alteração da ERSC é só mais um dos diversos fatores que podem influir na MAVC (DRCR.net et al, 2007; Otani; Yamaguchi; Kishi, 2010).

Em suma, no presente estudo, a IVB-PRN mensal e IVT-PRN trimestral apresentaram efeitos similares na redução da ERSC em pacientes com EMD persistente aos seis meses iniciais de terapia IVB-PRN mensal. Entretanto, a IVB-PRN mensal associou-se com melhor AV, que se manteve estável ao final das 48 semanas de estudo, enquanto que a IVT-PRN trimestral relacionou-se com piora da MAVC e alto risco de elevação da PIO. Portanto, o tratamento do EMD persistente após terapia com IVB continua sendo um desafio, e a IVT não pareceu ser uma alternativa satisfatória.

6. Conclusões

Em relação à consulta inicial, nos grupo I, II e III não se observou alteração significativa da ERSC após 48 semanas de seguimento. Na análise entre grupos, não houve diferença significativa da ERSC entre os três grupos após 48 semanas. Sobre a MAVC, os grupos I e III não apresentaram mudança significativa após 48 semanas, mas o grupo II demonstrou piora significativa em relação à consulta inicial. Os grupos I, II e III não demonstraram alteração significativa da PIO após 48 semanas de seguimento, em relação à consulta inicial. Na análise entre grupos, não houve diferença significativa da PIO entre os três grupos após 48 semanas de seguimento.

7. Referências Bibliográficas¹

¹Elaboradas de acordo com as Diretrizes para Apresentação de Dissertações e Teses da USP: Documento Eletrônico e Impresso - Parte IV (Vancouver) 3ª ed. São Paulo: SIBi/USP, 2016.

Agrawal S, Agrawal J, Agrawal TP. Vitrectomy as a treatment for elevated intraocular pressure following intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(4):679-80.

Aiello LP 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 et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina.* 2004;24(5 Suppl):S3-19.

Attyia A et al. Compliance of diabetic patients with the prescribed clinical regimen." *Menoufia Med J.* 2013;26(1):54-7.

Alasil T et al. Relationship between optical coherence tomography retinal parameters and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2010;117(12):2379-86.

Andrade et al. Intravitreal injections of ziv-aflibercept for diabetic a pilot study. *Retina.* 2016;36(9):1640-5.

Antonetti DA et al. Perspectives in diabetes. Diabetic retinopathy. Seeing beyond glucose-induced microvascular disease *Diabetes.* 2006;55:2401-11.

Arevalo JF et al. Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(2):213-6.

Avery RL et al. Intravitreal injection technique and monitoring: Updated guidelines of an expert panel. *Retina.* 2014;34 Suppl 12:S1-S18.

Babalola OE. Intravitreal bevacizumab (Avastin) associated with secondary hyphaema in a case of pro- liferative sickle cell retinopathy. *BMJ Case Rep.* 2010;2010. pii: bcr11.2009.2441.

Babapoor-Farrokhran S et al. Angiopoietin-like 4 Is a potent angiogenic factor and a novel therapeutic target for patients with proliferative diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(23):E3030-9.

Baker CW et al. Effect of initial management with aflibercept vs laser photocoagulation vs observation on vision loss among patients with diabetic macular edema involving the center of the macula and good visual acuity: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321(19):1880-94.

Bandello F et al. New approaches for the treatment of diabetic macular oedema : recommendations by an expert panel. *Eye (Lond).* 2012;26(4):485-93.

Barber AJ et al. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes early onset and effect of insulin. *J Clin Invest.* 1998;102(4):783-91.

Barzilay JI et al. Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria. *Lancet*. 1999;354(9179):622-5.

Bearse MA Jr et al. Local multifocal oscillatory potential abnormalities in diabetes and early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(9):3259-65.

Beer PM et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology*. 2003;110(4):681-6.

Bhagat N et al. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2009;54(1):1-32.

Bourne RR et al. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2013;1(6):e339-49.

Boyer et al. Intravitreal nesvacumab+ aflibercept in diabetic macular edema: The phase 2 RUBY trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59:3620.

Brasil OF et al. Predictive factors for short-term visual outcome after intravitreal triamcinolone acetonide injection for diabetic macular oedema: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(6):761-5.

Brechner RJ et al. Pharmacotherapy for neovascular age-related macular degeneration: an analysis of the 100% 2008 medicare fee-for-service part B claims file. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(5):887-895.e1.

Bresnick GH. Diabetic macular edema: a review. *Ophthalmology*. 1986;93(7):989-97.

Bressler SB et al. Factors associated with changes in visual acuity and oct thickness at 1 year after treatment for diabetic macular edema with ranibizumab for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(9):1153-61.

Bressler SB et al. Persistent macular thickening after ranibizumab treatment for diabetic macular edema with vision impairment. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(3):278-85.

Bressler SB et al. Factors Associated With Visual Acuity and Central Subfield Thickness Changes When Treating Diabetic Macular Edema With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy: An Exploratory Analysis of the Protocol T Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(4):382-389.

Brooks et al. Vitreous Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Stromal-Derived Factor 1 in Patients With Diabetic Retinopathy and Cystoid Macular Edema Before and After Intraocular Injection of Triamcinolone. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:1801-7.

Brown BJ, Pedula KL, Summers KH. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2003;26(9):2637-42.

Brown DM et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2013-22.

Brown DM et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2015;122(10):2044-52.

Brown GC et al. The cost-effectiveness of ranibizumab for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1416-25.

Browning DJ et al. Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2004;111(4):712-5.

Browning DJ et al. Diabetic macular edema: What is focal and what is diffuse? *Am J Ophthalmol*. 2008;146(5):649-55.e6.

Busch C et al. Shall we stay, or shall we switch? Continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema. *Acta Diabetologica* 2018;55(8):789-96.

Cai S, Bressler NM. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: recent clinically relevant findings from DRCR.net Protocol T. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(6):636-643.

Callanan D et al. Double-Masked, Randomized, Phase 2 Evaluation of Abicipar Pegol (an Anti-VEGF DARPIn Therapeutic) in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2018 Nov 9. [Epub ahead of print].

Campbell J et al. Real World Vision Outcomes in DME treated with anti-VEGF injections - An analysis of EMR data from a large health system. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(13):3065.

Campochiaro PA. Molecular targets for retinal vascular diseases. *J Cell Physiol*. 2007;210(3):575-81.

Campochiaro PA et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular Edema. *Ophthalmology* 2012;119(10):2125-32.

Campochiaro PA. Ocular neovascularization. *J Mol Med (Berl)*. 2013;91(3):311-21.

Campochiaro PA et al. The port delivery system with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration results from the randomized phase 2 ladder clinical trial. *Ophthalmology* 2019;126(8):1141-54.

Cavan D et al. The Diabetic Retinopathy Barometer Study: Global perspectives on access to and experiences of diabetic retinopathy screening and treatment. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;129:16-24.

Chan CK et al. Ocular-hypertensive response and corneal endothelial changes after intravitreal triamcinolone injections in Chinese subjects: a 6-month follow-up study. *Eye (Lond).* 2005;19(6):625-30.

Chang-Lin JE et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011a;52(1):80-6.

Chang-Lin JE et al. Pharmacokinetics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011b;52(7):4605-9.

Channa R et al. Factors affecting visual outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab. *Eye (Lond).* 2014;28(3):269-78.

Chavan SB, Cummings EJ. An initial evaluation of (Aristocort®) triamcinolone in the therapy of ocular inflammation. *Am J Ophthalmol.* 1960;49(1):55-64.

Cohen T et al. Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem.* 1996;271(2):736-41.

Congdon NG, Friedman DS, Lietman T. Important causes of visual impairment in the world today. *JAMA.* 2003;290(15):2057-60.

Conti SM, Kertes PJ. The use of intravitreal corticosteroids, evidence-based and otherwise. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006;17(3):235-44.

Cotter SA et al. Causes of low vision and blindness. *Ophthalmology.* 2006;113(9):1574-82.

Couch SM, Bakri SJ. Intravitreal triamcinolone for intraocular inflammation and associated macular edema. *Clin Ophthalmol.* 2009;3:41-7.

Cramer JA. A systematic review of adherence with. *Diabetes Care* 2004;27(5):1218-24.

Cramer JA et al. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int J Clin Pract.* 2008;62(1):76-87.

Cunha-Vaz JG. Studies on the permeability of the blood-retinal barrier. 3. Breakdown of the blood-retinal barrier by circulatory disturbances. *Br J Ophthalmol.* 1966;50(9):505-16.

Cury Jr CE, Maniglia JV, Abad L. Prevalence of diabetic retinopathy in Public Health Care Units of São José Do Rio Preto-SP-Brazil. *Ophthalmol Res.* 2018;1(1):1-5.

Das T et al. 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.

Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic macular edema: Pathophysiology and novel therapeutic targets. *Ophthalmology.* 2015;122(7):1375-94.

Das R et al. Disorganization of Inner Retina and Outer Retinal Morphology in Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(2):202-208.

DCCT (Diabetes Control and Complications Trial). 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;329:977-86.

Degenring RF, Jonas JB. Serum levels of triamcinolone acetonide after intravitreal injection. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(6):1142-3.

de Oliveira Dias JR et al. Fusion proteins for treatment of retinal diseases: aflibercept, ziv-aflibercept, and conbercept. *Int J Retina Vitreous.* 2016;2:3. eCollection 2016.

Do Carmo A et al. Breakdown of the inner and outer blood retinal barrier in streptozotocin-induced diabetes. *Exp Eye Res.* 1998;67(5):569-75.

Dosso AA, Leuenberger PM, Rungger-Brändle E. Remodeling of retinal capillaries in the diabetic hypertensive rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(10):2405-10.

Downer SR, Meara JG, Da Costa AC. Use of SMS text messaging to improve outpatient attendance. *Med J Aust.* 2005;183(7):366-8.

DRCR.net (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) et al. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2007;114(3):525-36.

DRCR-net (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network). A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2008;115(9):1447-9, 1449.e1-10.

DRCR.net (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(3):245-51.

DRCR.net (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) 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.

DRCR.net (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) et al. Rationale for the diabetic retinopathy clinical research network treatment protocol for center-involved diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(12):e5-14.

DRCR.net (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2012;119(11):2312-8.

Dugel PU et al. Association between early anatomic response to anti-vascular endothelial growth factor therapy and long-term outcome in diabetic macular edema: An independent analysis of protocol i study data. *Retina*. 2019;39(1):88-97.

Dugel PU et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(1):72-84.

Ebrahim Q et al. Triamcinolone acetonide inhibits IL-6- and VEGF-induced angiogenesis downstream of the IL-6 and VEGF receptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(11):4935-41.

Egan C et al. The United Kingdom Diabetic Retinopathy Electronic Medical Record Users Group, Report 1: baseline characteristics and visual acuity outcomes in eyes treated with intravitreal injections of ranibizumab for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(1):75-80.

Elman MJ 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.

Elman MJ et al. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2015;122(2):375-81.

Erie JC et al. High variation of intravitreal injection rates and medicare anti-vascular endothelial growth factor payments per injection in the United States. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1257-62.

ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early treatment diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796-806.

ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. *Ophthalmology*. 1991a;98(5 Suppl):741-56.

ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie

House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991b;98(5 Suppl):786-806.

ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991c;98(5 Suppl):823-33.

Favard C et al. Full panretinal photocoagulation and early vitrectomy improve prognosis of florid diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1996;103(4):561-74.

Ferrara N. Vascular endothelial growth factor as a target for anticancer therapy. *Oncologist*. 2004;9(Suppl 1):2-10.

Ferrara N et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26(8):859-70. Review.

Floman N, Zor U. Mechanism of steroid action in ocular inflammation: Inhibition of prostaglandin production. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1977;16(1):69-73.

Fong DS et al. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS report no. 24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(2):137-41.

Fong DS et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2540-53.

Foss MC et al. Estudo analítico de uma amostra populacional de diabéticos tipo II da região de Ribeirão Preto. *AMB Rev Assoc Med Bras*. 1989;35(5):179-83.

Foxton RH et al. Efficacy of simultaneous VEGF-A/ANG-2 neutralization in suppressing spontaneous choroidal neovascularization. *EMBO Mol Med*. 2019;11(5). pii: e10204.

Funatsu H et al. Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2002a;133(1):70-7.

Funatsu H et al. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema and other retinal disorders. *Am J Ophthalmol*. 2002b;133(4):537-43.

Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(11):1344-9.

Funk M et al. Angiogenic and inflammatory markers in the intraocular fluid of eyes with diabetic macular edema and influence of therapy with bevacizumab. *Retina*. 2010;30(9):1412-9.

Gardner TW et al. Astrocytes increase barrier properties and ZO-1 expression in retinal vascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(11):2423-7.

Gaucher D et al. Optical coherence tomography features during the evolution of serous retinal detachment in patients with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):289-296.

Gillies MC et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(3):336-40.

Gillies MC et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2006;113(9):1533-8.

Glenn JV et al. Confocal Raman microscopy can quantify advanced glycation end product (AGE) modifications in Bruch's membrane leading to accurate, nondestructive prediction of ocular aging. *FASEB J*. 2007;21(13):3542-52.

Goh SY, Cooper ME. Clinical review: The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1143-52.

Goldberg MF, Jampol LM. Knowledge of diabetic retinopathy before and 18 years after the Airlie House Symposium on Treatment of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 1987;94(7):741-6.

Gomes MB et al. The impact of ethnicity, educational and economic status on the prescription of insulin therapeutic regimens and on glycemic control in patients with type 1 diabetes. A nationwide study in Brazil. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;134:44-52.

Gómez-Ulla F et al. Manejo de Las Inyecciones Intravítreas. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009;84(8):377-88.

Goñi FJ et al. Elevated Intraocular Pressure After Intravitreal Steroid Injection in Diabetic Macular Edema: Monitoring and Management. *Ophthalmol Ther*. 2016;5(1):47-61.

Gottfredsdóttir MS et al. Retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 1993;115(1):64-7.

Hammes HP et al. Pericytes and the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2002;51(10):3107-12.

Han Y et al. Multifocal electroretinogram and short-wavelength automated perimetry measures in diabetic eyes with little or no retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(12):1809-15.

Hatef E et al. Comparison of time domain and spectral domain optical coherence tomography in measurement of macular thickness in macular edema secondary to diabetic retinopathy and retinal vein occlusion. *J Ophthalmol*. 2012;2012:354783.

Hato T, Tabata M, Oike Y. The role of angiopoietin-like proteins in angiogenesis and metabolism. *Trends Cardiovasc Med*. 2008;18(1):6-14.

Hauser D et al. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema: comparison of 1, 2, and 4 mg. *Retina*. 2008;28(6):825-30.

Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev*. 2005;57(2):173-85.

Hodge W et al. Pharmacologic management of neovascular age-related macular degeneration: systematic review of economic evidence and primary economic evaluation. *Can J Ophthalmol*. 2010;45(3):223-30.

Hoffmann-La Roche. A study to evaluate the efficacy and safety of faricimab (RO6867461) in participants with diabetic macular edema. 2019a. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03622593>. Acesso em 15 Jul 2019.

Hoffmann-La Roche A study to evaluate the efficacy and safety of faricimab (RO6867461) in participants with diabetic macular edema (YOSEMITE). 2019b. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03622580>. Acesso em: 15 Jul 2019.

Hoffmann-La Roche. A study to evaluate the efficacy and safety of faricimab in participants with neovascular age-related macular degeneration (TENAYA). 2019c. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03823287>. Acesso em: 15 Jul 2019. 15.

Hoffmann-La Roche. A study to evaluate the efficacy and safety of faricimab in participants with neovascular age-related macular degeneration (LUCERNE). 2019d. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03823300>. Acesso em: 15 Jul 2019.

Hussain RM, Ciulla TA. Treatment strategies for refractory diabetic macular edema: switching anti-VEGF treatments, adopting corticosteroid-based treatments, and combination therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(3):365-74.

IDF (International Diabetes Federation). *Advocacy Guide to the IDF Atlas*. 9th Ed. 2019. Disponível em: <https://www.idf.org/our-activities/advocacy-awareness/resources-and-tools/162-advocacy-guide-to-the-idf-atlas-2019.html>. Acesso em: 10 jan 2020.

Inoue M et al. Vitreous concentrations of triamcinolone acetonide in human eyes after intravitreal or subtenon injection. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(6):1046-8.

Ip MS et al. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema: baseline features. *Retina*. 2008;28(7):919-30.

Ip MS et al. Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(9):1145-52.

Ip MS et al. Long-term effects of therapy with ranibizumab on diabetic retinopathy severity and baseline risk factors for worsening retinopathy. *Ophthalmology*. 2014;122(2):367-74.

Izidoro et al. Impacto orçamentário da incorporação de medicamentos para tratamento em segunda linha do edema macular diabético no SUS sob a perspectiva da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. *Cad. Saúde Pública*. 2019;35(8):e00145518.

Javey G, Schwartz SG, Flynn HW Jr. Emerging pharmacotherapies for diabetic macular edema. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:548732.

Jee K et al. Expression of the angiogenic mediator, angiopoietin-like 4, in the eyes of patients with proliferative sickle retinopathy. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183320.

Jeon S, Lee WK. Effect of intravitreal triamcinolone in diabetic macular edema unresponsive to intravitreal bevacizumab. *Retina*. 2014;34(8):1606-11.

Jonas JB. Concentration of intravitreally injected triamcinolone acetonide in intraocular silicone oil. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(12):1450-1.

Jonas JB et al. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology*. 2005;112(4):593-8.

Jonas JB, Schmidbauer M, Rensch F. Progression of tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab. *Acta Ophthalmol*. 2009;87(5):571-2.

Joussen AM et al. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol*. 2001;158(1):147-52.

Kabbinavar F et al. 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.

Kaji Y et al. Inhibition of diabetic leukostasis and blood-retinal barrier breakdown with a soluble form of a receptor for advanced glycation end products. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(2):858-65.

Kamppeeter BA, Cej A, Jonas JB. Intraocular concentration of triamcinolone acetonide after intravitreal injection in the rabbit eye. *Ophthalmology*. 2008;115(8):1372-5.

Kato F et al. Evaluation of Navigated Laser Photocoagulation (Navilas 577+) for the Treatment of Refractory Diabetic Macular Edema. *J Ophthalmol*. 2018;2018:3978514. eCollection 2018.

Katz B, Goldbaum M. Macugen (pegaptanib sodium), a novel ocular therapeutic that targets vascular endothelial growth factor (VEGF). *Int Ophthalmol Clin*. 2006;46(4):141-54.

Keane PA, Sadda SR. Predicting visual outcomes for macular disease using optical coherence tomography. *Saudi J Ophthalmol*. 2011;25(2):145-58.

Keane PA, Sadda SR. Development of Anti-VEGF Therapies for Intraocular Use: A Guide for Clinicians. *J Ophthalmol*. 2012;2012:483034.

Khanani A et al. Simultaneous Inhibition of VEGF and Ang-2 with faricimab in neovascular AMD: STAIRWAY Phase 2 Results. In: 2018 American Academy of Ophthalmology (AAO) (AAO) Annual Meeting, 2018; Chicago, United States.

Kiddee W et al. Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(4):291-310.

Kim BY, Smith SD, Kaiser. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(3):405-412.e1.

Kim JH, Lee TG, Lew YJ. Short-term efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide for bevacizumab-resistant diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(2):e178-9.

Kim YS et al. Myricetin inhibits advanced glycation end product (AGE)-induced migration of retinal pericytes through phosphorylation of ERK1/2, FAK-1, and paxillin in vitro and in vivo. *Biochem Pharmacol*. 2015;93(4):496-505.

Kim JY et al. The effect of center point shift on the measurement of macular thickness: a spectral domain-optical coherence tomography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(6):1107-1113.

Kim M et al. Effect of intravitreal bevacizumab based on optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2011;226(3):138-44.

Klein R et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1464-74.

Klein R et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(2):244-9.

Klein BEK, Klein R. Ocular problems in older americans with diabetes. *Clinics in Geriatric Medicine*. 1990;6(4):827-37.

Klein R et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995;102(1):7-16.

Klein R. Has the frequency of proliferative diabetic retinopathy declined in the US? *Diabetes Care*. 2003;26(9):2691-2.

Klein R et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2009;116(3):497-503.

Kook D et al. Long-term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2008;28(8):1053-60.

Korobelnik JF et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247-54.

Kreutzer TC et al. Comparison of intravitreal bevacizumab versus triamcinolone for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2010;224(4):258-64.

Krispel C et al. Ranibizumab in diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013;4(6):310-8.

Kuiper EJ et al. The angio-fibrotic switch of VEGF and CTGF in proliferative diabetic retinopathy. *PLoS One*. 2008;3(7):e2675.

Kuppermann BD et al. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(3):309-17.

Kurihara T et al. Targeted deletion of Vegfa in adult mice induces vision loss. *J Clin Invest*. 2012;122(11):4213-7.

L'Esperance Jr FA. An ophthalmic argon laser photocoagulation system: design, construction, and laboratory investigations. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1968;66:827-904.

Ladas ID et al. Safety of repeat intravitreal injections of bevacizumab versus ranibizumab: Our experience after 2,000 injections. *Retina*. 2009;29(3):313-8.

Lam DW, LeRoith D. The worldwide diabetes epidemic. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19(2):93-6.

Lang GE. Diabetic macular edema *Ophthalmologica* 2012;227(suppl 1):21-9.

Lau LI et al. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection in a Chinese population. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(4):573-578.

Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. long-term visual results. *Ophthalmology* 1991;98(10):1594-602.

Lee CS, Koh HJ. Multiple retinal haemorrhages in diabetic retinopathy after adjunctive intravitreal bevacizumab (Avastin®) with pars plana vitrectomy. *Acta Ophthalmol.* 2008;86(7):812-3.

Liu S et al. Hyperreflective foci in OCT image as a biomarker of poor prognosis in diabetic macular edema patients treating with Conbercept in China. *BMC Ophthalmol.* 2019;19(1):157.

Lock JH-J, Fong KCS. An update on retinal laser therapy. *Clin Exp Optom.* 2011;94(1):43-51.

Lu M et al. Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. *J Clin Invest.* 1998;101(6):1219-1224.

MacCumber MW, Jampel HD, Snyder SH. Ocular effects of the endothelins. Abundant peptides in the eye. *Arch Ophthalmol.* 1991;109(5):705-9.

Mainster MA. Decreasing retinal photocoagulation damage: principles and techniques. *Semin Ophthalmol.* 1999;14(4):200-9.

Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care.* 1992;15(11):1509-16.

Manzano RPA et al. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006;26(3):257-61.

Marmor MF. Contrast sensitivity versus visual acuity in retinal disease. *Br J Ophthalmol.* 1986;70(7):553-9.

Martidis A et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2002;109(5):920-7.

Mason JO 3rd, Somaiya MD, Singh RJ. Intravitreal concentration and clearance of triamcinolone acetonide in nonvitrectomized human eyes. *Retina.* 2004;24(6):900-4.

Massin P et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2399-405.

Matsuda S et al. Vascular endothelial growth factor reduced and connective tissue growth factor induced by triamcinolone in ARPE19 cells under oxidative stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(3):1062-8.

Matthews DR et al. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(11):1631-40.

Maturi RK et al. A 12-month, single-masked, randomized controlled study of eyes with persistent diabetic macular edema after multiple anti-VEGF injections to assess the efficacy of the dexamethasone-delayed delivery system as an adjunct to bevacizumab compared with continued bevacizumab monotherapy. *Retina*. 2015;35(8):1604-14.

Maturi RK et al. Effect of Adding Dexamethasone to Continued Ranibizumab Treatment in Patients With Persistent Diabetic Macular Edema: A DRCR Network Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(1):29-38.

Melo LGN et al. Current epidemiology of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: a national multicenter study in Brazil. *BMC Public Health*. 2018;18(1):989.

Michaelides M et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1078-1086.e2.

Miller BR et al. Stability engineering of scFvs for the development of bispecific and multivalent antibodies. *Protein Eng Des Sel*. 2010;23(7):549-57.

Mitchell P et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615-25.

Mitchell P, Wong TY, Diabetic Macular Edema Treatment Guideline Working Group. Management paradigms for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(3):505-13.e1-8.

Miyamoto K et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(19):10836-41.

Mizutani M, Kern TS, Lorenzi M. Accelerated death of retinal microvascular cells in human and experimental diabetic retinopathy. *J Clin Invest*. 1996;97(12):2883-90.

Mohamed QA, Gillies MC, Wong T-Y. Management of diabetic retinopathy: A systematic review. *JAMA J Am Med Assoc.* 2007;298(8):902-16.

Moore TC et al. The role of advanced glycation end products in retinal microvascular leukostasis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(10):4457-64.

Moshfeghi DM et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(5):791-6.

Moshiri A et al. Bevacizumab presurgical treatment for proliferative sickle-cell retinopathy-related retinal detachment. *Retin Cases Brief Rep.* 2013;7(3):204-5.

Nagy JA et al. Vascular permeability, vascular hyperpermeability and angiogenesis. *Angiogenesis.* 2008;11(2):109-19.

Nathan DM et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med.* 2009;169(14):1307-16.

Nauck M et al. Induction of vascular endothelial growth factor by platelet-activating factor and platelet-derived growth factor is downregulated by corticosteroids. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1997;16(4):398-406.

Nepomuceno AB et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(3):502-510.e2.

Neto HO et al. Multicenter, randomized clinical trial to assess the effectiveness of intravitreal injections of bevacizumab, triamcinolone, or their combination in the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2017;48(9):734-740.

Nguyen QD et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology.* 2010;117(11):2146-51.

Nguyen Q et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology.* 2012;119(4):789-801.

Nishikiori N et al. Glial cell-derived cytokines attenuate the breakdown of vascular integrity in diabetic retinopathy. *Diabetes.* 2007;56(5):1333-40.

Novartis Pharmaceuticals. Study of efficacy and safety of brolucizumab vs aflibercept in patients with visual impairment due to diabetic macular edema - KESTREL. 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03481634>. Acesso em: 13 fev. 2020.

Olk RJ. Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1986;93(7):938-50.

Olsen BS et al. A 6-year nationwide cohort study of glycaemic control in young people with type 1 diabetes. Risk markers for the development of retinopathy, nephropathy and neuropathy. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *J Diabetes Complications*. 2000;14(6):295-300.

Ota M et al. Optical coherence tomographic evaluation of foveal hard exudates in patients with diabetic maculopathy accompanying macular detachment. *Ophthalmology*. 2010;117(10):1996-2002.

Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S. Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema. *Retina*. 2010;30(5):774-80.

Ozaki H et al. Hypoxia inducible factor-1 α is increased in ischemic Retina: Temporal and spatial correlation with VEGF expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40(1):182-9.

Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu S. Serous macular detachment in diabetic cystoid macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005a;83(1):63-6.

Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu SA. Regression of serous macular detachment after intravitreal triamcinolone acetonide in patients with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2005b;140(2):251-5.

Ozmen B, Boyvada S. The relationship between self-monitoring of blood glucose control and glycosylated haemoglobin in patients with type 2 diabetes with and without diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications*. 2003;17(3):128-34.

Ozsaygili C, Duru N. Comparison of intravitreal dexamethasone implant and aflibercept in patients with treatment-naive diabetic macular edema with serous retinal detachment *Retina*. 2019 Apr 2. [Epub ahead of print].

Paccola L et al. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). *Br J Ophthalmol*. 2008;92(1):76-80.

Padayatti P et al. High concentrations of glucose induce synthesis of argpyrimidine in retinal endothelial cells. *Curr Eye Res*. 2001;23(2):106-15.

Papadopoulos N et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012;15(2):171-85.

Park HY, Yi K, Kim HK. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Korean J Ophthalmol*. 2005;19(2):122-7.

Penfold PL et al. Triamcinolone acetonide modulates permeability and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression of the ECV304 cell line: implications for macular degeneration. *Clin Exp Immunol*. 2000;121(3):458-65.

Penha FM et al. Comparison of a single intravitreal injection of bevacizumab versus triamcinolone acetonide as primary treatment for diffuse diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(2):e160-1.

Pershing S et al. Cost-effectiveness of treatment of diabetic macular edema. *Ann Intern Med*. 2014;160(1):18-29.

Pieramici DJ et al. Visual and Anatomic Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema with Limited Initial Anatomic Response to Ranibizumab in RIDE and RISE. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1345-50.

Pimazoni Netto A et al. Atualização sobre hemoglobina glicada (HbA 1C) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes : Aspectos clínicos e laboratoriais. *J Bras Patol Med Lab*. 2009;45(1):31-48.

Pizzarello LD et al. Intralesional corticosteroid therapy of chalazia. *Am J ophthalmol*. 1978;85(6):818-21.

PKC-DRS2 Group et al. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2221-30.

Plantner JJ, Smine A, Quinn TA. Matrix metalloproteinases and metalloproteinase inhibitors in human interphotoreceptor matrix and vitreous. *Curr Eye Res*. 1998;17(2):132-40.

Podestà F et al. Bax is increased in the retina of diabetic subjects and is associated with pericyte apoptosis in vivo and in vitro. *Am J Pathol*. 2000;156(3):1025-32.

Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2002;45:1617-34.

Preti RC et al. Structural and functional assessment of macula in patients with high-risk proliferative diabetic retinopathy submitted to panretinal photocoagulation and associated intravitreal bevacizumab Injections: A comparative, randomised, controlled trial. *Ophthalmologica* 2013;230:1-8.

Prünke C et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(6):787-95.

Qaum T et al. VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(10):2408-13.

Quhill F, Beiderbeck A. Cost advantage of fluocinolone acetonide implant (ILUVIEN®) versus ranibizumab in the treatment of chronic diabetic macular oedema. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2017;4(1):e155-64.

Resnikoff S et al. Policy and practice - Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004;82(11):844-52.

Rey S, Semenza GL. Hypoxia-Inducible Factor-1-dependent mechanisms of vascularization and vascular remodeling. *Cardiovasc Res.* 2010;86(2):236-42.

Rhee DJ et al. Intraocular pressure alterations following intravitreal triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(8):999-1003.

Ribeiro JA et al. Alternative technique for reducing compound waste during intravitreal injections. *Arq Bras Oftalmol.* 2009;72(5):641-4.

Rodrigues M et al. VEGF secreted by hypoxic Müller cells induces MMP-2 expression and activity in endothelial cells to promote retinal neovascularization in proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes.* 2013;62(11):3863-73.

Rodrigues MW et al. Edema macular diabético. In: Farah ME, Penha FM. (Eds.). *Tomografia de Coerência Óptica - OCT (domínio espectral e novas tecnologias) Texto e Atlas 3ª Ed.* São Paulo: Cultura Médica, 2015. cap. 20, p. 158-73.

Rodrigues M et al. Expression Pattern of HIF-1 α and VEGF Supports Circumferential Application of Scatter Laser for Proliferative Sickle Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(15):6739-6746.

Rodrigues MW et al. Bevacizumab versus triamcinolone for persistent diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258(3):479-490.

Romero-Aroca P et al. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *J Diabetes Res.* 2016;2016:2156273.

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.* 2005;36(4):331-5.

Rosenfeld PJ et al. Estimating Medicare and Patient Savings From the Use of Bevacizumab for the Treatment of Exudative Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2018;191:135-139.

Rothschild PR et al. ROCK-1 mediates diabetes-induced retinal pigment epithelial and endothelial cell blebbing: Contribution to diabetic retinopathy. *Sci Rep.* 2017;7(1):8834.

Sabratec Technologies Inc. Sistema Integrado de Administração de Materiais e Serviços Do Estado de Minas Gerais . Versão 1.08. 2019. Disponível em: <https://www.siad.mg.gov.br/siad/login.jsp>. Acesso em: 10 jan. 2020.

Saeedi P et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843.

Sahni J et al. Simultaneous inhibition of Angiotensin-2 and vascular endothelial growth factor-a with faricimab in diabetic macular edema: BOULEVARD Phase 2 Randomized Trial. *Ophthalmology.* 2019;126(8):1155-70.

Saint-Geniez M et al. Endogenous vegf is required for visual function : Ller cells and evidence for a survival role on mu photoreceptors” *PLoS One.* 2008;3(11): e3554.

Sakamoto T et al. Incidence of acute endophthalmitis after triamcinolone-assisted pars plana vitrectomy. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(1):137-8.

Samara WA et al. Quantification of Diabetic Macular Ischemia Using Optical Coherence Tomography Angiography and Its Relationship with Visual Acuity. *Ophthalmology.* 2017;124(2):235-244.

Santulli G. Angiotensin-like proteins: a comprehensive look. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:4. eCollection 2014.

Schatz H et al. Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 1991;109(11):1549-51.

Schmidt-Erfurth U et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology.* 2014;121(5):1045-53.

Schmidt-Erfurth U et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica.* 2017;237(4):185-222.

Scholes GN et al. Clearance of triamcinolone from vitreous. *Arch Ophthalmol.* 1985;103(10):1567-9.

Schreur V et al. Morphological and topographical appearance of microaneurysms on optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol.* 2018. pii: bjophthalmol-2018-312258. [Epub ahead of print].

Schwartz SG et al. Update on corticosteroids for diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:1723-30.

Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: master regulator of O₂ homeostasis. *Curr Opin Genet Dev.* 1998;8(5):588-94.

Semenza GL. Expression of hypoxia-inducible factor 1: mechanisms and consequences. *Biochem Pharmacol.* 2000;59(1):47-53.

Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012;148(3):399-408.

Shaikh A et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for the treatment of proliferative sickle retinopathy *Indian J Ophthalmol*. 2008;56(3):259.

Sharma A et al. Abicipar pegol: the non-monoclonal antibody anti-VEGF. *Eye (Lond)*. 2019a Sep 30. doi: 10.1038/s41433-019-0607-8. [Epub ahead of print].

Sharma A et al. Faricimab: Expanding horizon beyond VEGF. *Eye (Lond)*. 2019b Nov 6. doi: 10.1038/s41433-019-0670-1. [Epub ahead of print].

Shima C et al. Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Acta Ophthalmol*. 2008;86(4):372-6.

Shukla D et al. Evaluation of patient age as a risk factor for intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(3):453-4.

Siqueira RC et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection associated with regression of retinal neovascularization caused by sickle cell retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006;84(6):834-5.

Sivaprasad S et al. Injection frequency and response to bevacizumab monotherapy for diabetic macular oedema (BOLT Report 5). *Br J Ophthalmol*. 2013;97(9):1177-80.

Sivaprasad S, Oyetunde S. Impact of injection therapy on retinal patients with diabetic macular edema or retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:939-46. eCollection 2016.

Smithen LM et al. Intravitreal triamcinolone acetonide and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(5):740-3.

Sodhi A, Montaner S. Angiopoietin-like 4 as an Emerging Therapeutic Target for Diabetic Eye Disease. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(12):1375-6.

Sodhi A et al. Angiopoietin-like 4 binds neuropilins and cooperates with VEGF to induce diabetic macular edema. *J Clin Invest*. 2019;129(11):4593-608.

Song H, Gao D. Fasudil, a Rho-associated protein kinase inhibitor, attenuates retinal ischemia and reperfusion injury in rats. *Int J Mol Med*. 2011;28(2):193-8.

Sophie R, Lu N, Campochiaro PA. Predictors of Functional and Anatomic Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Ranibizumab. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1395-401.

Souza EV, Souza NV, Rodrigues MLV. Retinopatia diabética em pacientes de um Programa de Atendimento Multidisciplinar do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto-USP. *Arq. Bras. Oftalmol*. 2004;67(3):433-6.

Spandau UH et al. Effect of triamcinolone acetonide on proliferation of retinal endothelial cells in vitro and in vivo. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(6):745-7.

Stefánsson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(5):435-40.

Su EJ et al. Tissue plasminogen activator-mediated PDGF signaling and neurovascular coupling in stroke. *J Thromb Haemost*. 2009;7(Suppl 1):155-8.

Sultan MB et al. A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(6):1107-18.

Sun JK et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(11):1309-16.

Suomalainen VP. Comparison of retinal lesions produced by transscleral krypton laser photocoagulation, transpupillar krypton laser photocoagulation and cryocoagulation. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1993;71(2):224-9.

Suzuma I 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.

Torquato MTCG et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2003;121(6):224-30.

Treins C et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by advanced glycation end products. *J Biol Chem*. 2001;276(47):43836-41.

Turner R. et al. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317(7160):703-13. Erratum in *BMJ* 1999;318(7175):29.

Uckermann O et al. The glucocorticoid triamcinolone acetonide inhibits osmotic swelling of retinal glial cells via stimulation of endogenous adenosine signaling. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;315(3):1036-45.

UKPDS Group (UK Prospective Diabetes Study Group). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.

Usui-Ouchi A, Friedlander M. Anti-VEGF therapy: higher potency and long-lasting antagonism are not necessarily better. *J Clin Invest*. 2019;129(8):3032-3034.

Vasconcelos-Santos DV et al. Secondary ocular hypertension after intravitreal injection of 4 mg of triamcinolone acetonide: incidence and risk factors. *Retina*. 2008;28(4):573-80.

Wallick CJ et al. Comorbidity and Health Care Resource Use Among Commercially Insured Non-Elderly Patients With Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015;46(7):744-51.

Wang GL, Semenza GL. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem*. 1995;270(3):1230-7.

Wang GL et al. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(12):5510-4.

Wang MZ et al. Predictors of short-term outcomes related to central subfield foveal thickness after intravitreal bevacizumab for macular edema due to central retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(1):86-92. eCollection 2016.

Weiss M et al. Compliance and adherence of patients with diabetic macular edema to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy in daily practice. *Retina*. 2018;38(12):2293-2300.

Wells JA et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N England J Med*. 2015;26;372(13):1193-203.

Wells JA et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: Two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1351-9.

Wilkinson CP et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677-82.

Witkin AJ, Brown GC. Update on nonsurgical therapy for diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011;22(3):185-9.

WHO (World Health Organization). Diabetes mellitus. Report of a Study Group. World Health Organization Technical Report Series 727, Geneva, 1985. 113p.

Wong HC et al. Retinal pigment epithelial cells produce mitogenic factors for retinal microvascular cells in culture: a preliminary report. *EYE (Lond)*. 1987;1(Pt 6):754-6.

Wong TY et al. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(3):446-55.

- Wong TY et al. Guidelines on diabetic eye care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, follow-up, referral, and treatment based on resource settings. *Ophthalmology*. 2018;125(10):1608-1622.
- Wu L et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(1):81-7.
- Xie J et al. Association of Diabetic Macular Edema and Proliferative Diabetic Retinopathy With Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(6):586-593.
- Xin X et al. Hypoxic retinal Muller cells promote vascular permeability by HIF-1-dependent up-regulation of angiopoietin-like 4. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(36):E3425-34.
- Xu Y et al. Intravitreal Conbercept Injection with and without Grid Laser Photocoagulation in the Treatment of Diffuse Diabetic Macular Edema in Real-Life Clinical Practice. *J Ophthalmol*. 2016;2016:2143082.
- Xu Y et al. Comparison of 12-month therapeutic effect of conbercept and ranibizumab for diabetic macular edema: a real-life clinical practice study. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):158.
- Yaseri M et al. Intravitreal bevacizumab injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in bilateral diabetic macular edema; application of bivariate generalized linear mixed model with asymmetric random effects in a subgroup of a clinical trial. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014;9(4):453-60.
- Yau JW et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 35(3):556-64.
- Yeh PT et al. Bevacizumab pretreatment in vitrectomy with silicone oil for severe diabetic retinopathy. *Retina*. 2009;29(6):768-74.
- Yoshida T et al. Digoxin inhibits retinal ischemia-induced HIF-1alpha expression and ocular neovascularization. *FASEB J*. 2010;24(6):1759-67.
- Yuksel-Elgin C, Elgin C. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(1):139-44. eCollection 2016.
- Zhang Q et al. Oxygen sensing and adaptability Won the 2019 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Genes Dis*. 2019;6(4):328-32.
- Zhang X et al. Vascular endothelial growth factor-A: a multifunctional molecular player in diabetic retinopathy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009;41(12):2368-71.
- Zheng Y, He M, Congdon N. The worldwide epidemic of diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2012;60(5):428-31.

8. Anexo

COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



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



Ribeirão Preto, 22 de junho de 2016

Ofício nº 2103/2016
CEP/MGV

CÓPIA

Prezado Senhor,

O trabalho intitulado **“ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO COMPARANDO TRIANCINOLONA E BEVACIZUMABE PARA TRATAMENTO DO EDEMA MACULAR DIABÉTICO (EMD) PERSISTENTE” – Versão 2, de 29/05/2016**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em sua 430ª Reunião Ordinária, realizada em 20/06/2016 e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Versão 2, de 29/05/2016, de acordo com o Processo HCRP nº 5289/2016.

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 466/12 CNS/MS.

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

Atenciosamente.

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

Ilustríssimo Senhor

MURILO WENDEBORN RODRIGUES JUNIOR

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

9. Apêndice

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título: Ensaio Clínico Randomizado Comparando Triancinolona e Bevacizumabe para Tratamento Do Edema Macular Diabético Persistente

Investigador principal

Murilo Wendeborn Rodrigues Junior, Médico
murilowrj@yahoo.com.br / TEL: (16)) 3602-2523 / 36022860

Investigadores colaboradores

Rodrigo Jorge, Médico
rjorge@fmrp.usp.br / TEL: (16)) 3602-2523 / 36022860

José Augusto Cardillo, Médico
augustocardillo@me.com / TEL: (16)) 3602-2523 / 36022860

Você está sendo convidado a participar de um estudo para tratar o edema (inchaço) da retina (mácula) do seu olho sem custos adicionais. Todo paciente diabético apresenta risco de desenvolver o edema macular mesmo em fase inicial da doença. O inchaço da retina é a principal causa de baixa de visão em quem tem diabetes. O inchaço afeta a parte central da retina responsável pela visão. Essa lesão causa alterações nos vasos (pequenas artérias e veias), acúmulo de líquido e desorganização da retina. Esse processo causa distorção das imagens e baixa de visão.

No momento, as opções de tratamento, para a forma da doença que você tem são os medicamentos chamados de anti-angiogênicos (anti-inchaço) como por exemplo o bevacizumabe, os corticoides como por exemplo a triancinolona e o LASER. O medicamento é feito dentro do olho, em forma de injeções chamadas de injeções intravítreas e é um procedimento bem tolerado.

O objetivo desses medicamentos é inibir uma das principais substâncias responsáveis pela doença chamada VEGF (fator que faz inchar retina). A presença desse medicamento dentro do olho combate essa substância no intuito de parar a doença e melhorar a visão.

O inchaço de retina de seu olho poderá ser tratado de duas formas já conhecidas. Nesta pesquisa haverá 2 grupos que serão comparados. Após 6 meses de tratamento com bevacizumabe (anti-VEGF), caso o seu olho continue inchado você será selecionado ao acaso para o grupo chamado "A" que continuará fazendo uso de bevacizumabe ou para o grupo "B" que receberá a medicação triancinolona.

O objetivo deste estudo é comparar os efeitos durante 6 meses de uso de bevacizumabe (grupo A) ou uso de triancinolona (grupo B) para o inchaço de retina que persiste, mesmo aos 6 meses iniciais tratados com bevacizumabe.

Se você se qualificar (ou seja, tiver todas as condições) e concordar em participar, você será selecionado para participar do tratamento. Haverá um total de pelo menos 12 visitas de estudo durante o período de aproximadamente 12 meses (um ano).

Procedimentos do Estudo

Em sua primeira visita de estudo, você será examinado para garantir que você tenha todas as condições para participar do estudo e informações sobre você serão coletadas. Nesta visita:

- O estudo será discutido com você de maneira clara e em tempo necessário para sua compreensão. Será pedido que assine este termo de consentimento livre e esclarecido antes de fazer qualquer procedimento do estudo caso esteja de acordo. Você poderá consultar sua família para tal decisão
- Você será questionado sobre seu atual estado de saúde, seu histórico médico geral e dos olhos (incluindo seu histórico de lesões, doenças e cirurgias)
- Pode ser necessário coletar alguns exames de sangue (15ml ou em torno de 1 colher de sopa) para ver como está sua saúde em geral.

Você passará pelos seguintes exames de vista:

- Um teste de acuidade visual (visão) nos dois olhos.
- Será medida a pressão dos dois olhos.
- Um exame das partes da frente e de dentro dos dois olhos (o exame requer o uso de colírio para dilatar sua pupila).
- Serão tiradas fotografias de seu olho de estudo.
- Será feita uma medida da espessura de sua retina (usando tomografia de coerência ótica ou OCT) somente em seu olho de estudo.
- Uma série de fotografias do olho com uso de contraste (um corante) injetado em pequena quantidade em uma veia do braço (angiografia fluoresceínica).

Dia de tratamento

Inicialmente receberá tratamento com bevacizumabe e após 6 meses se o inchaço da retina persistir, será escolhido ao acaso em 2 grupos, o grupo A que continuará fazendo medicação bevacizumabe ou grupo B que receberá triancinolona.

Após ser definido o seu grupo de estudo, você receberá a aplicação de uma injeção na parte branca do olho com o medicamento. Esse procedimento será realizado no centro cirúrgico do ambulatório médico. Seu olho será anestesiado com colírio anestésico e outro colírio para dilatar a pupila também será aplicado.

Visitas de Acompanhamento

Após o início do tratamento, você deverá retornar ao centro de estudo pelo menos uma vez por mês para realização de exames de controle e avaliação da necessidade de novas aplicações do medicamento, baseado nos critérios do estudo. Nestas visitas de acompanhamento, os seguintes exames serão realizados:

- Teste de acuidade visual (visão) nos dois olhos.
- Um exame das partes da frente e de dentro dos dois olhos (o exame requer o uso de colírio para dilatar sua pupila).
- Medição da espessura da retina (usando tomografia de coerência ótica, o OCT) somente no olho de estudo.
- Serão tiradas fotos da parte de dentro de seu olho de estudo. Em algumas visitas (geralmente a cada 3 meses ou mais) será necessário a injeção de contraste para a realização das fotos (angiografia fluoresceínica).

Visitas não programadas

Se você ou seu médico do estudo achar que você deve vir mais uma vez entre as visitas programadas, uma outra visita será programada.

Responsabilidade do paciente

Você deve informar qualquer mudança em suas medicações (por conta própria ou com receita) e qualquer mudança de como você se sente e de seu estado geral ao investigador.

Riscos previsíveis ou situações de desconforto para o paciente

O ato da aplicação de medicamentos dentro do olho pode causar vermelhidão, irritação local e dor leve. Sintomas oculares mais graves como descolamento de retina, infecção dentro do olho (1 caso a cada 10.000 aplicações), hemorragia dentro do olho, perda de visão aguda assim como complicações sistêmicas como acidente vascular cerebral são muito raros mas podem ser associados ao tratamento. Para resolver essas complicações pode ser necessário uso de medicações específicas e/ou cirurgias.

As gotas de colírios, usadas para dilatar as pupilas (parte escura central do olho ou “menina do olho”) nos exames, poderão causar uma ardência ao serem pingadas em seu(s) olho(s). As pupilas dilatadas poderão deixá-lo sensível à luz e causar algum obscurecimento de sua visão. Esse efeito é passageiro podendo levar algumas horas para desaparecer. Recomenda-se que não dirija enquanto seus olhos estiverem dilatados.

Durante os exames, e fotografias dos olhos você poderá sentir um desconforto temporário devido às luzes fortes utilizadas.

Um dos exames, a angiografia fluoresceínica é um teste usado para avaliar a circulação da retina, parte de dentro do olho. Nesse exame, uma série de fotografias são tiradas de seu olho enquanto está dilatado. Será injetado um contraste (sem iodo) de fluoresceína em sua veia (mão ou braço geralmente). Os “flashes” da câmera fotográfica poderão causar desconforto no momento do exame. O contraste injetado pode causar náusea (sensação de enjoo ou vômito). Após esse exame, sua urina vai ficar com uma coloração bem amarelada por algumas horas, se tornando mais clara com o passar do tempo. Alguns pacientes alérgicos ao contraste poderão ter urticária, coceira ou dificuldade para respirar. Em casos raros poderão ocorrer reações alérgicas sérias ou fatais. Se no passado você já teve reações alérgicas a fluoresceína, avise, por favor, seu médico antes de voluntariamente participar deste estudo (por exemplo, antes do procedimento). Entre os riscos potenciais ligados à injeção de contraste fluoresceína na veia de seu braço se incluem: machucados locais, dor e uma pequena chance de infecção no local do acesso venoso. Deve-se realizar jejum de pelo menos 3 horas antes da realização de tal exame.

A tomografia de coerência ótica mede a espessura da mácula usando um laser de intensidade muito baixa. Há um mínimo de desconforto devido à luz, e nenhum outro risco é ligado a este teste.

Se você tiver qualquer indisposição ou desconforto durante o estudo, você deve contar ao seu investigador. Seu investigador irá então examinar você para determinar se você poderá continuar no estudo. Poderá haver efeitos colaterais ou desconfortos gerados pelo tratamento do estudo que não são ainda conhecidos.

Benefícios médicos

Os medicamentos podem trazer benefícios ao seu olho baseado na melhora das características da doença seja em qualquer um dos grupos de estudo descritos aqui. Essa classe de medicamento pode causar melhora da visão, estagnar a visão do jeito que se encontra ou ainda não trazer nenhum benefício à mesma.

Este estudo pode, entretanto, ajudá-lo, levando em conta as propriedades do medicamento já estudadas, mas como já dito, você poderá não receber nenhum benefício direto com a sua participação neste estudo.

O sr.(a) deverá comparecer ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP) para consultas oftalmológicas, mensais no ambulatório de retina do HCFMRP. A frequência de avaliações, número de exames e procedimentos realizados no estudo correspondem ao que é realizado de rotina em pacientes tratados com problemas semelhantes ao seu pelo setor de retina e vítreo do HCFMRP, seguindo a mesmo número de avaliações.

Os médicos Murilo Wendeborn Rodrigues Junior (CRM-SP 121547) 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, ou fora do horário comercial no telefone (17) 81698384 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.

Estão garantidas todas as informações que o sr.(a) queira, antes durante e depois do estudo. A sua participação neste 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. A interrupção do estudo poderá ser feita em caso de urgência, para salvaguardar a proteção de sua participação. E será comunicada ao Comitê de ética em pesquisada da instituição Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-SP no Hospital das Clínicas. (Av. Bandeirantes, 3900 - Monte Alegre - CEP: 14049-900 Ribeirão Preto/SP. Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisado HCFMRP-USP e da FMRP-USP, tel: 3602-2228. Email: cep@hcrp.fmrp.usp.br. Horário: 8-12h e 13-17h).

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.

Pela sua participação no estudo, o sr. (a) não sera cobrado qualquer valor em dinheiro. E também não haverá ressarcimento das despesas como transporte ou refeição, já que a rotina de visitas permanecerá a mesma de quando seria durante o acompanhamento pelo SUS. 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, _____ 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 que qualquer problema relacionado ao tratamento será tratado sem custos para mim. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Paciente: Nome Assinatura
Data: ___/___/___

Testemunha: Nome Assinatura
Data: ___/___/___

Pesquisador: Nome Assinatura
Data: ___/___/___