Augusto Alves Lopes da Motta

**Efeito do tratamento com e sem bevacizumabe intravítreo
associado ao controle glicêmico otimizado na função
visual e morfologia macular de pacientes
com edema macular diabético**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção
do título de doutor em Oftalmologia**

**Programa de Oftalmologia
Orientador: Prof. Dr. Francisco Max Damico**

**(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)**

**São Paulo
2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Motta, Augusto Alves Lopes da
Efeito do tratamento com e sem bevacizumabe
intravítreo associado ao controle glicêmico
otimizado na função visual e morfologia macular de
pacientes com edema macular diabético / Augusto
Alves Lopes da Motta. -- São Paulo, 2018.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Oftalmologia.
Orientador: Francisco Max Damico.

Descritores: 1.Diabetes mellitus 2.Retina
3.Retinopatia diabética 4.Edema macular
5.Sensibilidade de contraste 6.Bevacizumab

USP/FM/DBD-522/18

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Carmen e Bráulio**, por me transmitirem seus valores de vida e pelo amor incondicional. São meus espelhos e fontes de inspiração e orgulho.

Ao meu irmão, **Pedro**, pela constante parceria, sempre lado a lado na minha vida, e hoje, mais ainda, também na parte profissional.

Aos Professores e Doutores **Francisco Max Damico e Walter Yukihiro Takahashi**, modelos não somente de devoção à pesquisa e ao ensino, como também de simplicidade e ética. Agradeço imensamente o estímulo à pesquisa. Os ensinamentos e orientações que recebi são dádivas que não terei como retribuir.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Mário Luiz Monteiro, chefe da Pós Graduação do departamento de Oftalmologia da FMUSP, pelo modelo de perseverança e incentivo à pesquisa transmitindo grande estímulo aos pós-graduandos,

À Dra. Márcia Queiroz, Professora da Pós-Graduação do departamento de Endocrinologia e Metabologia da FMUSP, por toda contribuição e ensinamento na área de Diabetes,

Ao Prof. Dr. Francisco Zacaron, Prof. de Estatística da Faculdade Federal de Ouro Preto, por toda contribuição na parte estatística e na escrita desse projeto. A sua amizade foi essencial nessa caminhada.

Ao Dr. Daniel Ferraz, pela amizade e contribuição. Obrigado pela companhia durante vários momentos difíceis.

Aos Drs. André Barros e Rony Preti, amigos sinceros e grandes contribuidores nessa pesquisa.

À Dra. Lisa Mariel Vasquez Ramirez, grande amiga e contribuidora durante toda a pós-graduação.

À Senhora Regina Ferreira de Almeida, pessoa íntegra e extremamente competente, cuja a sua dedicação em ajudar e orientar é sempre fundamental na realização de nossos projetos da pós-graduação na Disciplina de Oftalmologia da FMUSP.

À minha ex-esposa Yana Matos, pela grande ajuda na correção da língua portuguesa, e também, na elaboração e execução desse projeto. Obrigado por estar ao meu lado todo esse tempo.

Aos professores e colegas da pós-graduação, pelo apoio e pela ajuda em diversos momentos de dúvidas e necessidades, em especial, Rony Preti e Fernando Novelli.

Aos doutores Maria Fernanda Abalém e Raafay Sophie, pelo auxílio na análise e escrita do trabalho.

Aos médicos assistentes, pós-graduandos, residentes e estagiários da Disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,

À enfermeira Heloisa Helena Ramos e a auxiliar de enfermagem Deize Meire Cândido, por ter contribuído com sua ajuda nas instalações do ambulatório, para que os pacientes fossem plenamente atendidos.

Aos pacientes, sem os quais esta pesquisa não seria possível.

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

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	7
LISTA DE FIGURAS	11
LISTA DE TABELAS	13
<i>Resumo</i>	14
<i>Abstract</i>	15
1. Introdução.....	16
2. Objetivos	20
3. Revisão da Literatura	21
3.1. Epidemiologia do <i>Diabetes Mellitus</i> e Retinopatia Diabética	21
3.2. Patogênese	23
3.3. Classificação da Retinopatia Diabética	25
3.4. Tratamento.....	28
3.4.1. Fotocoagulação com laser	28
3.4.2. Tratamento intravítreo	30
3.4.2.1. Esteroides intravítreos.....	30
3.4.2.2. Anti-VEGFs intravítreos	31
3.5. Sensibilidade ao Contraste e Retinopatia Diabética	25
4. Métodos.....	40
4.1. Tipo de Estudo	41
4.2. População e Amostra.....	41
4.3. Critérios de elegibilidade dos participantes	42
4.3.1. Critérios de inclusão	42
4.3.2. Critérios de exclusão	42
4.4. Tamanho da amostra	43

4.5. Visita de Qualificação e Exame Oftalmológico	44
4.6. Tratamento	49
4.6.1. Injeção intravítrea de Bevacizumabe / Injeção Simulada.....	49
4.7. Avaliações no Seguimento.....	50
4.8. Medidas do Estudo	51
4.9. Plano de Tratamento	53
4.10. Análise Estatística.....	54
5. Resultados	55
5.1. Pacientes no Pré-tratamento.....	55
5.2. Resultados Pós-tratamento.....	61
5.3. Resultados de Segurança.....	66
6. Discussão	67
7. Conclusões	71
8. Anexos	73
9. Referências	78

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

% - porcentagem

± - mais ou menos

≤ - menor ou igual

≥ - maior ou igual

Δ - Delta (variação)

AAO - *American Academy of Ophthalmology*

ADA - *American Diabetes Association*

AGEs - Produtos de glicosilação avançada

AGF - Angiofluoresceinografia

Anti-VEGF - Antibody against Vascular Endotelial Groth Factor

AV- Acuidade visual

BCVA - Best corrected visual acuity

BIV - Bevacizumabe Intravítreo

BVZ - Bevacizumabe

CA - Califórnia

CAPPesq - Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HC-FMUSP

cd/m² - Candela por metro quadrado

CFT - Central foveal thickness

CGO - Controle glicêmico otimizado

cm - Centímetros

cpg - Ciclos por grau

CS - Contrast Sensibility

DD – Diâmetro de disco

dl - Decilítro

DM - *Diabetes mellitus*

DME - Diabetic macular edema

DMRI – Degeneração macular relacionada à idade

DP - Desvio-padrão

DRCR.net - Diabetic Retinopathy Clinical Research Network

ETDRS - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

EF - Espessura foveal

EMCS - Edema macular clinicamente significativo

EMD - Edema macular diabético

EPR - Epitélio pigmentar da retina

et al - e outros autores

EUA – Estados Unidos da América

FDA - Food and Drug Administration

GFR-MDRD - Glomerular Filtration Rate-Modification of Diet in Renal Disease

HCFMUSP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HV - Hemorragia vítrea

HAS - Hipertensão arterial sistêmica

HbA_{1c} - Hemoglobina glicada

ICHCFMUSP - Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HPLC - High-performance liquid chromatography

Inc - Incorporated

IRMA - Intraretinal microvascular abnormality

IVB - Intravitreal bevacizumab

LASER - Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation

Log – Logaritmo

LogMAR - Unidade logarítmica do ângulo mínimo de resolução

LogSC – Unidade logarítmica da sensibilidade ao contraste

MDRD - Modification of Diet in Renal Disease

mg - Miligrama

mmHg - Milímetro de Mercúrio

NDIC - National Diabetes Information Clearinghouse

NO - Óxido Nítrico

NY – New York

NV - Neovasos

OCT - Optical coherence tomography

OH – Ohio

P - Significância Estatística

PRN – do latin, *pro re nata*

PCK - Proteína C quinase

RAGE – Receptores dos produtos de glicosilação avançada

RBZ - Ranibizumabe

RD - Retinopatia diabética

RDNP - Retinopatia diabética Não Proliferativa

RDP - Retinopatia diabética proliferativa

READ - Ranibizumab for Edema of the Macula in diabetes

RESOLVE - Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema With Center Involvement

RESTORE- A 12 Month Core Study to Assess the Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in Patients with Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema and a 24 Month Open-label Extension Study

RIDE - A Study of Ranibizumab Injection in Subjects with Clinically Significant Macular Edema (ME) with Center Involvement Secondary to Diabetes Mellitus (RIDE)

RISE - A Study of Ranibizumab Injection in Subjects with Clinically Significant Macular Edema (ME) with Center Involvement Secondary to Diabetes Mellitus (RISE)

SC - Sensibilidade ao contraste

seg - Segundos

TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido

TCO - Tomografia de coerência óptica

UKPDS - United Kingdom Prospective Diabetic Study

USA – United States of America

VEGF - Vascular Endotelial Groth Factor

vs - versus

VVPP – Vitrectomia posterior via pars plana

WESDR - Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy

µm - Micrômetro

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Queimaduras focais para microaneurismas inferiores ao centro da mácula (tamanho do marca: 50-100 μm , duração: 0,05-0,1 seg, marca ideal final: clareamento ou escurecimento do microaneurisma). Padrão de GRID de queimaduras acima e temporal até ao centro da mácula (tamanho do marca: 50-200 μm , duração: 0,05-0,1 seg, marca ideal final: branqueamento leve do epitélio pigmentar da retina. O tratamento com GRID não é colocado a 500 μm do centro do Mácula ou dentro de 500 μm da margem do disco. O tratamento em grade pode estender até 2 diâmetros de disco a partir do centro da mácula).

Figura 2. Pelli-Robson Contrast Sensitivity Chart (*Clement Clarke International, London*) à esquerda e a forma de regressão do contraste evidenciada na tabela da direita, onde a redução de contraste ocorre a cada letra com acréscimo de 0,05 unidade logarítmica, e quantificada a cada grupo de três letras em 0,15 unid. log para posterior análise estatística.

Figura 3. DME-HCFMUSP-41- **Grupo 2:** Impresso dos parâmetros obtido por meio da TCO do paciente 41 no pré-tratamento. Os mapas superiores apresentam as medidas de espessura retiniana, usando um código de cor e os inferiores, valores numéricos das medidas de espessura macular média (em micra) de cada setor e espessura foveal de 747 μm .

Figura 4. DME-HCFMUSP-41- **Grupo 2:** A figura acima mostra o mesmo paciente da fig.2 (foto anterior). A espessura foveal reduziu de 747 para 375 μm na semana 6.

Figura 5. Gráfico de dispersão em pacientes com edema macular diabético mostrando uma correlação negativa e estatisticamente significativa entre a acuidade visual (LogMAR - ETDRS) e a sensibilidade ao contraste (LogSC) ($r = -0,70$; $P < 0,001$; $n = 41$).

Figura 6. Gráfico de dispersão em pacientes com edema macular diabético mostrando uma correlação negativa e estatisticamente significativa entre a espessura foveal (EF) e a sensibilidade ao contraste (LogSC) ($r = -0,63$; $P < 0,001$; $n = 41$).

Figura 7. Mudanças na Acuidade Visual (AV) a partir do pré-tratamento até 24 semanas de tratamento. Média $\pm$ erro padrão da média em relação ao pré-tratamento foi significativamente maior para o grupo 1 em relação ao grupo 2 na semana 2 (* $P = 0,02$).

Figura 8. Mudanças na Tomografia de Coerência Óptica (TCO) – medida da espessura foveal (EF) a partir do pré-tratamento até 24 semanas de tratamento. Média $\pm$ erro padrão da média em relação ao pré-tratamento foi significativamente maior para o grupo 1 em relação ao grupo 2 na semana 2 (* $P = 0,01$).

Figura 9. Mudanças na Sensibilidade ao Contraste (SC) – média da SC partindo do pré-tratamento até 24 semanas de tratamento. Média $\pm$ erro padrão da média em relação ao pré-tratamento foi significativamente maior para o grupo 1 em relação ao grupo 2 na semana 2 (* $P = 0,04$).

LISTA DE TABELAS

Quadro 1. Classificação da retinopatia diabética pelo ETDRS

Quadro 2: Plano de tratamento de cada paciente incluído

Tabela 1. Dados demográficos e laboratoriais nos 2 grupos do estudo

Tabela 2. Características oculares e laboratoriais (HbA_{1c}) nos 2 grupos

Tabela 3: Coeficiente de correlação de Pearson (r) e p-valor (p) entre variáveis demográficas, laboratoriais e características oculares de pacientes com EMD (n=41).

Tabela 4: Modelo preditivo da logSC em pacientes com EMD (n=41).

Tabela 5. Grau de severidade da Retinopatia Diabética pelo *ETDRS*

Tabela 6. Características oculares e laboratoriais (HbA_{1c}) de pacientes tratados para edema macular diabético ao longo de 24 semanas.

Tabela 7. Eventos adversos (EAs) e eventos adversos graves

Resumo

Motta AAL. *Efeito do tratamento com e sem bevacizumabe intravítreo associado ao controle glicêmico otimizado na função visual e morfologia macular de pacientes com edema macular diabético* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Objetivo: Avaliação funcional (acuidade visual e sensibilidade ao contraste) e morfológica da retina de pacientes com edema macular diabético (EMD) tratados com bevacizumabe intravítreo e controle glicêmico otimizado durante 24 semanas de acompanhamento. **Projeto:** Estudo prospectivo intervencionista, randomizado e controlado. **Métodos:** Quarenta e um olhos de 34 pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 e EMD com Hemoglobina glicada (HbA_{1c}) $\leq 11\%$ receberam injeções de bevacizumabe intravítreo (BIV) com controle glicêmico otimizado nas semanas 0, 6, 12 e 18 (grupo 1; $n=21$); ou receberam simulação de BIV com controle glicêmico otimizado na semana 0 e 6 e, posteriormente, BIV com controle glicêmico otimizado na semana 12 e 18 (Grupo 2; $n=20$). Mudanças na sensibilidade ao contraste (SC), na acuidade visual (AV) e na espessura foveal (EF) medida por Tomografia de coerência óptica (TCO) foram comparadas antes do início do tratamento e nas semanas 2, 6, 12, 14, 18 e 24. A análise laboratorial do controle sistêmico foi comparada também no início e nas semanas 12 e 24. **Resultados:** O estudo mostrou AV e EF significativamente melhores em 24 semanas em ambos os grupos. Na 24ª semana, a média da SC melhorou no grupo 1 de $1,14 \pm 0,36 \log CS$ para $1,33 \pm 0,24 \log CS$ ($P=0,002$) e, também, no grupo 2 de $1,11 \pm 0,29$ para $1,26 \pm 0,23 \log CS$ ($P = 0,004$) em 24 semanas, sem diferença significativa entre eles ($P = 0,52$). Houve uma redução média de $0,78\%$ nos níveis de HbA_{1c} ($8,28 \pm 1,29\%$ para $7,5 \pm 1,20\%$; $P < 0,001$) em 24 semanas. As maiores diferenças entre os grupos foram detectadas entre o pré-tratamento e a segunda semana, onde a EF diminuiu rapidamente no grupo 1 em comparação ao grupo 2 (116 ± 115 vs. $17 \pm 71 \mu m$, respectivamente; $P < 0,01$). Em 12 semanas, as medidas já não foram estatisticamente significativas (variação da EF = grupo 1 $91 \pm 184 \mu m$ vs. grupo 2 $62 \pm 152 \mu m$; $P = 0,72$). No pré-tratamento, houve correlação significativa entre SC e AV ($r = -0,70$; $P < 0,001$) e também entre SC e EF ($r = -0,63$; $P < 0,001$) que se manteve em 24 semanas.

Conclusão: O uso do bevacizumabe intravítreo associado ao controle glicêmico otimizado melhorou significativamente a função visual, incluindo a sensibilidade ao contraste dos olhos com EMD. No entanto, o controle glicêmico otimizado isolado também se mostrou eficiente durante 12 semanas.

Descritores: diabetes mellitus; retina; retinopatia diabética, edema macular; sensibilidade de contraste; bevacizumab.

Abstract

Motta AAL. *Effect of treatment with and without intravitreal bevacizumab associated with optimized glycemic control on visual function and macular morphology of patients with diabetic macular edema* [tese]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Purpose: Functional (visual acuity and contrast sensitivity) and morphological evaluation of the retina of patients with diabetic macular edema (DME) treated with intravitreal bevacizumab and optimized glycemic control on 24-week follow-up. **Project:** Prospective, interventional, randomized controlled trial. **Methods:** Forty-one eyes of 34 patients with type 2 *diabetes mellitus* and DME with hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) $\leq 11\%$ received injections of intravitreal bevacizumab (IVB) with optimized glycemic control (group 1; n=21) at week 0, 6, 12 and 18; or received IVB simulation with optimized glycemic control at week 0 and 6 and, after three months, IVB with optimized glycemic control at week 12 and 18 (Group 2; n=20). Mean Change in contrast sensitivity (CS), best corrected visual acuity (BCVA) and central foveal thickness (CFT) - as measured by optical coherence tomography (OCT) were compared at baseline, and at weeks 2, 6, 12, 14, 18 and 24. A laboratory analysis of systemic control was also compared at baseline and at weeks 12 and 24. **Results:** The study showed that BCVA and CFT were significantly better in both groups at 24 weeks. Mean CS also improved significantly in group 1 from 1.14 ± 0.36 to $1.33 \pm 0.24 \log CS$ ($P=0.002$) and also in group 2 from 1.11 ± 0.29 to $1.26 \pm 0.23 \log CS$ ($P=0.004$) at 24 weeks, with no significant difference between them ($P = 0.52$). There was a mean reduction of 0.78% in HbA_{1c} levels (8.28 ± 1.29 to $7.5 \pm 1.20\%$; $P < 0.001$) at 24 weeks. The major differences between both groups were detected between the baseline and the second week, when CFT promptly decreased in group 1 compared to group 2 ($116 \pm 115 \mu m$ vs. $17 \pm 71 \mu m$; $P < 0.01$). At 12 weeks, the measures were no longer statistically significant (variation of CFT = group 1 $91 \pm 184 \mu m$ vs. group 2 $62 \pm 152 \mu m$, $P = 0.72$). At baseline, there was meaningful correlation between CS and BCVA ($r = -0.70$; $P < 0.001$) and also between CS and CFT ($r = -0.63$; $P < 0.001$) that remained at 24 weeks. **Conclusion:** The use of intravitreal bevacizumab associated with optimized glycemic control improved significantly the visual function, including contrast sensitivity in eyes with DME. However, optimized glycemic control alone also shown to be efficient at 12 weeks.

Descriptors: diabetes mellitus; retina; diabetic retinopathy; macular edema; contrast sensibility; bevacizumab

1. Introdução

O *diabetes mellitus* (DM) é um distúrbio do metabolismo dos carboidratos que induz alterações metabólicas, especialmente a hiperglicemia, originando complicações microvasculares com formação de dilatações saculares denominadas de microaneurismas. A microangiopatia diabética acarreta uma incompetência vascular na retina que cursa com aumento da permeabilidade vascular e fenômenos vaso-oclusivos, causando edema, exsudação lipídica, hemorragias retinianas e, numa fase mais avançada, proliferação fibrovascular, descolamento tracional da retina.¹

A retinopatia diabética (RD) é uma das mais importantes causas de perda de visão nos países desenvolvidos, sendo o edema macular diabético (EMD) a maior causa de perda de visão central nos pacientes com retinopatia diabética. Após 15 anos do diagnóstico do diabetes, a prevalência do edema macular é cerca de 20% nos portadores de diabetes tipo I e 18% nos do tipo 2.²⁻⁴

O EMD é definido como o acúmulo de fluido nos espaços extracelulares na retina neurosensorial, causando espessamento da retina. O edema macular clinicamente significativo foi definido pelo Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) em três padrões de espessamento da retina, dependentes da extensão e proximidade da fóvea e da associação com exsudação lipídica.⁵

Várias estratégias sistêmicas foram descritas para o tratamento do EMD, incluindo exercício físico, cessação do tabagismo, redução do índice de massa corporal, melhor controle da pressão arterial e melhor controle da glicemia. No *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), o controle glicêmico intensivo em pacientes diabéticos tipo 2 ocasionou uma diminuição da necessidade de fotocoagulação com laser para RD ou EMD.⁶ Em contrapartida,

os fatores sistêmicos, como o controle glicêmico deficiente, podem contribuir para a recorrência do EMD.⁷ Na população dos Estados Unidos com idade igual ou superior a 40 anos com EMD, a média dos níveis de Hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) foi de 8,4%.⁸ A HbA_{1c} tem se mostrado relacionada à incidência e a progressão do EMD.⁸

A fotocoagulação com laser de argônio reduz o risco de perda visual moderada em 50%, assim como aumenta a chance de melhora da visão e reduz a frequência de edema macular persistente. Entretanto, 50% dos olhos tratados mantêm o risco de perda visual moderada.⁵

A eficácia apenas regular da fotocoagulação com laser no tratamento do edema macular diabético trouxe a necessidade de avaliar novas estratégias terapêuticas. Com isso, surgiu a injeção intravítrea de triancinolona acetonida, que é um corticosteróide de depósito que se mantém efetivo no vítreo durante três a quatro meses.⁹ Ela é utilizada com sucesso em diversas doenças que evoluem com formação de edema macular, como a retinopatia diabética, oclusão de veia central da retina, oclusão de ramo venoso, edema macular cistóide pseudofácico e secundário à outras doenças do segmento posterior do globo ocular (uveíte e retinose pigmentar).¹⁰⁻¹³

Entretanto, injeção intravítrea de triancinolona acetonida apresenta efeitos colaterais importantes, como hipertensão ocular em cerca de 40% dos casos e indução de catarata (15-20% após um ano da injeção).^{14,15}

A estratégia mais atual e com grande perspectiva é o uso dos antiangiogênicos injetados na cavidade vítrea. Estudos recentes implicam o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) na indução de neovascularização e

no aumento da permeabilidade vascular em olhos humanos, particularmente nas doenças de retina e coróide.¹⁶⁻²¹

Vários estudos retrospectivos e prospectivos relataram efeitos favoráveis do bevacizumabe (BZB) intravítreo, um anticorpo anti-VEGF, no manejo do EMD.²²⁻²⁵ Os efeitos antiangiogênicos do BZB possibilitam sua utilização no vítreo pela mesma indicação de corticosteróides, mas sem os efeitos colaterais associados, como hipertensão ocular e cataratogênese.²⁶ Estudos iniciais demonstraram sua ação sobre o edema macular observando-se a espessura macular central medida por tomografia de coerência óptica (TCO).²⁷

Existem muitas evidências de que a sensibilidade ao contraste (SC) pode ser afetada no EMD, inclusive antes mesmo de alterações na acuidade visual ²⁸. Até o momento, a avaliação funcional subjetiva do EMD na maioria dos estudos com BZB intravítreo é realizada somente com acuidade visual medida pelo *ETDRS* (logMAR de letras de Snellen).²²⁻²⁵

As reduções da SC são detectadas na RD antes mesmo das alterações de fundo de olho como o EMD.²⁸ Como consequência, os pacientes com diminuição da SC podem apresentar um sério impacto na qualidade de vida e em suas habilidades funcionais.^{29,30} Rubin e colaboradores³¹ mostraram diferenças entre a acuidade visual e a sensibilidade ao contraste na avaliação da disfunção visual. Não houve correlação entre essas duas medidas. No entanto, os autores constataram que a acuidade visual estava associada à dificuldade em tarefas que requeriam boa resolução e adaptação às mudanças nas condições de luz, enquanto a sensibilidade ao contraste estava associada à dificuldade em tarefas que exigiam julgamentos de distância, direção noturna e mobilidade. Os testes de SC caracterizam aspectos da função visual que não

são bem captados pela medida da acuidade visual.³² Eles estão fortemente associados com performances de leitura,³³ reconhecimento facial,³⁴ capacidade de deambular e dirigir ^{35,36} e tarefas da vida diária ³⁷.

A correlação entre os resultados dos testes funcionais, como a medida da AV obtida pela tabela do ETDRS e o teste de sensibilidade ao contraste, e a análise morfológica / estrutural pelas medidas da espessura macular obtidas pela TCO, exames de retinografia e angiografia, associados aos testes clínicos e laboratoriais, como a avaliação trimestral da HbA_{1c} poderão nos fornecer informações que possibilitam o aperfeiçoamento da avaliação e seguimento dos pacientes tratados para EMD.

2. Objetivos

Objetivo Geral

O presente ensaio clínico comparativo, mascarado, aberto e randomizado teve o propósito de avaliar os efeitos do tratamento com e sem bevacizumabe intravítreo associado ao controle glicêmico otimizado na morfologia e função visual de pacientes com edema macular diabético.

Objetivo Específicos:

Primários:

- (1) Avaliar os efeitos do tratamento com e sem bevacizumabe intravítreo associado ao controle glicêmico otimizado sobre a função visual medida pela acuidade visual (tabela do ETDRS) e pela sensibilidade ao contraste (tabela de Pelli-Robson);
- (2) Avaliar os efeitos do tratamento com e sem bevacizumabe intravítreo associado ao controle glicêmico otimizado sobre espessura foveal (medida pela tomografia de coerência óptica)
- (3) Verificar a correlação entre a acuidade visual, a sensibilidade ao contraste e a espessura macular obtidas pela TCO;

Secundários:

- (4) Correlacionar a variação da Hemoglobina A_{1c} com os resultados do tratamento do EMD na acuidade visual e sensibilidade ao contraste;

- (5) Identificar os efeitos adversos da aplicação do bevacizumabe intravítreo nesta população.

3. Revisão da Literatura

3.1. Epidemiologia do *Diabetes Mellitus* e Retinopatia Diabética

A *diabetes mellitus* (DM) é uma das doenças não-transmissíveis mais prevalentes no mundo, apresentando-se como uma doença metabólica com um peso significativo na saúde pública com base em sua crescente incidência, morbidade, mortalidade e custos econômicos.³⁸ As estimativas sugerem a existência de mais 7,2 milhões de pessoas não diagnosticadas e aproximadamente 84 milhões de pessoas que poderiam ser consideradas pré-diabéticas até 2015 de acordo com a *ADA* (*American Diabetes Association*).³⁹ Os Centros de Controles e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos da América (do inglês, *Centers for Disease Control and Prevention*) classificaram o aumento da doença como epidêmico e a *NDIC* (*National Diabetes Information Clearinghouse*) fez uma estimativa de gasto com DM de US\$132 bilhões de dólares americanos, somente para os Estados Unidos.⁴⁰ O número de adultos com diabetes no mundo aumentou de 108 milhões em 1980 para 422 milhões em 2014 (28,5% devido ao aumento da prevalência, 39,7% devido ao crescimento populacional e ao envelhecimento e 31,8% decorrente da interação destes dois fatores).⁴¹ Está bem estabelecido que o risco de complicações microvasculares e macrovasculares está relacionado a alterações na glicemia,

medidas pela HbA_{1c}, associado ao tempo de doença. Atualmente a HbA_{1c} continua a ser o foco principal da terapia.⁴²

A DM caracteriza-se por um aumento do nível da glicose plasmática denominada hiperglicemia. A glicose é a principal fonte de energia do organismo, porém, quando cronicamente em excesso, pode trazer várias complicações à saúde, como por exemplo perda da visão, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência renal, amputação de membros e lesões de difícil cicatrização, dentre outras complicações. Embora ainda não haja uma cura definitiva para o diabetes, existem vários tratamentos disponíveis que, quando seguidos de forma regular, proporcionam saúde e qualidade de vida para o paciente portador.⁴³

DM tipo 2 é o mais comum, constituindo mais de 90% dos casos de diabetes. Acomete principalmente adultos e idosos com obesidade, chegando a quase 11% da população acima de 65 anos.³⁹ Vários fármacos e outras causas podem estar associado ao aparecimento do DM tipo 2. É muito frequente o diabetes tipo 2 associada ao uso prolongado de corticosteróides.⁴⁴

O desenvolvimento ou progressão das complicações crônicas da DM depende diretamente do grau em que as anormalidades metabólicas como a hiperglicemia são controladas cronicamente.⁴⁴ O bom controle glicêmico mostrou uma diminuição na incidência de complicações crônicas, como a Retinopatia Diabética (RD), que de acordo com *UKPDS* reduziu em 17-21% quando os pacientes foram submetidos a esse controle intensivo da DM.⁶

A retinopatia é uma das complicações microvasculares mais temidas da DM, devido à incapacidade funcional que ela provoca, sendo considerada importante causa de cegueira na população economicamente ativa.⁴⁵ O

diagnóstico precoce associado ao primeiro exame fundoscópico está intimamente relacionado à gravidade da RD.⁴⁶ De acordo com a *American Academy of Ophthalmology* (AAO), indivíduos com DM tipo 2 são freqüentemente incapazes de definir com precisão quando o diabetes foi diagnosticado pela primeira vez e, portanto, a RD já pode estar presente no momento do diagnóstico. Em tais pacientes, recomenda-se a realização de avaliação oftalmológica logo após o estabelecimento do diagnóstico de DM.⁴⁷

O controle glicêmico é fundamental no diabetes mellitus e é avaliado através do auto-monitoramento da glicemia e da medição periódica da HbA_{1c}. De acordo com Mayer-Davis et al,⁴⁸ a HbA_{1c} foi significativamente maior entre jovens com qualquer nível de RD (média ajustada - 9,4%) vs. sem RD (média ajustada - 8,6%). Em casos de RD crônica com edema macular persistente, há estudos já mostrando a correlação positiva desses pacientes com edema persistente e os níveis elevados de HbA_{1c}.⁷

3.2. Patogênese

A retinopatia diabética é uma doença multifatorial e sua patogenia explica-se principalmente pela hiperglicemia, que gera altos níveis intracelulares de glicose, formação de radicais livres (estresse oxidativo) e ativação da proteína quinase C. A hiperglicemia crônica também leva à formação de produtos finais de glicosilação avançada (AGEs), que pode ser o evento incitante para retinopatia diabética e maculopatia.⁴⁹ Os AGEs podem ser detectados nos vasos sanguíneos da retina e acredita-se que sejam responsáveis pelo aumento da permeabilidade das células endoteliais e que contribuam para a oclusão

vascular.⁵⁰ Os pericitos expressam receptores dos produtos de glicosilação avançada (RAGE) que, ao interagirem com seus ligantes AGEs, desencadeiam o aumento na transdução de sinais celulares e causam um dos fenômenos característicos da retinopatia diabética: a perda dos pericitos. Nas células endoteliais, os AGEs-RAGE causam a superprodução do *vascular endothelial growth factor* (VEGF), que, por sua vez, estimula a angiogênese e a neovascularização, ambas também envolvidas na patogênese da retinopatia.⁵¹ Além disso, a hiperglicemia ativa a via do poliol com a atividade enzimática da aldose-redutase, levando a uma elevação das concentrações intracelulares de sorbitol. Como consequência, há um aumento do estímulo do estresse oxidativo e do dano celular.⁵²

Outro fator adicional na fisiopatologia da RD é a inflamação, levando ao edema macular, isquemia e neovascularização. Diversos mediadores pró-inflamatórios estão envolvidos neste processo, como o VEGF, o óxido nítrico (NO), citocinas, quimiocinas, angiotensina II, e o sistema renina – angiotensina.⁵³ O VEGF é o principal mediador que produz angiogênese e aumenta a permeabilidade vascular. Estudos sugerem que o VEGF pode induzir alterações nas junções das células endoteliais, levando a degradação das mesmas e leucostase.⁵⁴ Um aumento da expressão de VEGF pode ser induzida por hiperglicemia e hipóxia.⁵⁵ Células endoteliais, pericitos, neurônios, células de Müller, gânglionares e do Epitélio Pigmentar da Retina (EPR) são consideradas hoje células produtoras de VEGF.⁵⁶

A neurodegeneração é um fator importante para a microvasculopatia diabética. A disfunção neuronal foi detectada em pacientes diabéticos através da sensibilidade ao contraste e em análises de perimetria automatizada e

eletrorretinograma multifocal.^{28,57,58} A ativação da cascata inflamatória neurodegenerativa é feita pela micróglia, através da liberação de fatores neurotróficos e pró-inflamatórios.⁵⁹ O aumento dos níveis de glutamato extracelular, que também já foi demonstrado em diabéticos, ativa o processo de apoptose.⁶⁰

As disfunções microvasculares que ocorrem na RD podem resultar em dois processos principais: aumento da permeabilidade e obliteração capilar (isquemia), que levam, respectivamente ao edema macular e à neovascularização da retina. Alguns fatores sistêmicos, como hipertensão e hiperlipidemia, e fatores genéticos também estão envolvidos neste processo multifatorial.^{42,43}

3.3. Classificação da Retinopatia Diabética

No *ETDRS*, a RD foi classificada 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, surgindo as anormalidades da microvasculatura intrarretiniana e o engurgitamento venoso, os quais sinalizam instalação do processo isquêmico.⁶¹

A RD proliferativa (RDP) é caracterizada pela presença de neovascularização na retina e/ou no disco óptico associados ou não à hemorragia vítrea (HV) ou pré-retiniana. A RDP pode ser classificada em baixo, moderado e alto risco conforme o *ETDRS*.⁶¹

Quadro 1: Classificação da Retinopatia Diabética pelo ETDRS

Nível	Severidade	Definição
10	Retinopatia Diabética Ausente	Microaneurismas e outras características ausentes
14	Retinopatia Diabética Questionável	Exsudatos duros, exsudatos moles ou IRMA definidos; microaneurismas ausentes
15	Retinopatia Diabética Questionável	Hemorragia(s) definida(s); microaneurismas ausentes
20	Somente microaneurismas	Microaneurismas definidos; outras características ausentes
35†	Retinopatia Diabética Não Proliferativa Leve † O nível 35 e todos os níveis acima requerem a presença de microaneurismas	Um ou mais dos seguintes achados: - Looping venoso $\geq$ D/1; - Exsudato mole, IRMA ou Beading venoso = Q - Hemorragias retinianas presentes; - Exsudato duro $\geq$ D/1; - Exsudato mole $\geq$ D/1;
43	Retinopatia Diabética Não Proliferativa Moderada	Hemorragias/microaneurismas = M/4-5 - S/1 ou IRMA = D/1-3 (não ambos)
47	Retinopatia Diabética Não Proliferativa Moderadamente Grave	Nível 43 + um dos seguintes achados: - IRMA = D/4-5 - Hemorragias/microaneurismas = S/2-3 - Beading venoso = D/1
53	Retinopatia Diabética Não Proliferativa Grave †	Um ou mais dos seguintes achados: - 2 ou mais itens dos 3 existentes no nível 47; - Hemorragias/microaneurismas $\geq$ S/4-5 - IRMA $\geq$ M/1 - Beading venoso $\geq$ D/2-3
61	Retinopatia Diabética Proliferativa Leve	Proliferação fibrosa no disco ou proliferação fibrosa na retina com ausência de neovasos ativos no disco e na retina; ou neovasos de retina = D
65	Retinopatia Diabética Proliferativa Moderada	Um ou mais dos seguintes achados: - Neovascularização de retina $\geq$ M/1 ou neovascularização de disco = D + hemorragia vítrea ou pré retiniana = A ou Q - Hemorragia vítrea ou pré retiniana = D + neovascularização de retina < N/1 com neovascularização de disco ausente
71	Retinopatia Diabética Proliferativa de Alto Risco	Um ou mais dos seguintes achados: - Hemorragia vítrea ou pré retiniana $\geq$ M/1 - Neovascularização de retina $\geq$ M/1 + Hemorragia vítrea ou pré-retiniana $\geq$ D/1 - Neovascularização de disco = 2 + hemorragia vítrea ou pré retiniana $\geq$ D/1 - Neovascularização de disco $\geq$ M
75	Retinopatia Diabética Proliferativa de Alto Risco	- Neovascularização de disco $\geq$ M + Hemorragia vítrea ou pré retiniana $\geq$ D/1
81	Retinopatia Diabética Proliferativa Avançada: Fundoscopia parcialmente obscurecida, mácula aplicada	- Neovascularização de disco severa (não mensurável) - Neovascularização de disco < D + neovascularização de retina severa (não mensurável) em 1 quadrante + descolamento de retina macular < D
85	Retinopatia Diabética Proliferativa Avançada: Fundoscopia obscurecida ou mácula descolada	- Hemorragia vítrea = Embainhamento venoso nos campos 1 e 2 do ETDRS - Descolamento de retina macular = D
90	Dificuldade para classificação (mesmo para os níveis 81 e 85)	

FONTE: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* Report Number 12: Fundus photography risk factors for progression of diabetic retinopathy. Ophthalmology. 1991; 98:823-833.

* As categorias de severidade da retinopatia diabética são classificadas por Letras: (A) ausente; (Q) questionável; (D) realmente presente; (M) moderada; (S) grave ou (VS) muito grave e; a extensão da severidade dividida por campos do ETDRS. Exemplo: (M/2-3) significa que 2 ou 3 campos (de 3 a 7) estariam com retinopatia diabética moderada e nenhum outro campo com maior severidade.

O EMD é definido como o acúmulo de fluido no espaço extracelular na retina neurossensorial, causando espessamento da retina, e localizado dentro de um diâmetro de disco (DD) do centro da mácula. O edema macular clinicamente significativo (EMCS) foi definido pelo *ETDRS* em três padrões de espessamento da retina, dependentes da extensão e proximidade da fóvea e da associação com exsudação lipídica. A caracterização de EMCS envolve, pelo menos, uma das seguintes alterações maculares: espessamento retiniano localizado dentro de 500µm da fóvea, exsudatos duros localizados dentro de 500µm da fóvea, se associados com espessamento de 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.⁵

A incidência de EMCS nos portadores de DM tipo 1, de DM tipo 2 usuários de insulina e de DM tipo 2 não usuários de insulina, todos acima de 10 anos de doença, foi de, respectivamente, 20,1 %, 25,4% e 13,9%. Nesse mesmo estudo, a incidência de EMCS em 10 anos de doença, para ambos os tipos de DM, esteve associada à altas taxas de hemoglobina glicosilada, ao aumento da pressão sanguínea diastólica e à retinopatia em estágio mais avançado.⁶²

O EMCS e as alterações pigmentares relacionadas ao próprio edema ficaram em segundo lugar entre as causas e os fatores de risco para perda visual grave ocorrida no *ETDRS*, definida como acuidade visual 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 pré-retiniana. Dos vários fatores de risco oculares e sistêmicos investigados, o nível de hemoglobina glicosilada e o nível elevado de colesterol foram as

únicas variáveis que predisseram o desenvolvimento e a persistência de perda visual grave. A associação entre níveis elevados de hemoglobina glicosilada e perda visual grave persistente demonstrada em nosso estudo, juntamente com os resultados do *UKPDS*, reforçam o valor do controle glicêmico na prevenção do EMCS e da perda visual da retinopatia diabética.⁶³

3.4. Tratamento

3.4.1. Fotocoagulação com laser

A fotocoagulação com laser de argônio já foi considerada o tratamento padrão ouro para EMD, pois reduz o risco de perda visual moderada em 50% em três anos, assim como aumenta a chance de melhora da visão e reduz a frequência de edema macular persistente.⁵ Mesmo com novas terapias como o anti-VEGF e os corticosteróides intravítreos, a fotocoagulação com laser ainda é muito utilizada, pois mostrou-se, ao longo dos anos, ser um tratamento eficaz em termos de custos. Entretanto, 50% dos olhos tratados mantêm o risco de perda visual moderada.⁵

A terapia de fotocoagulação com laser foi demonstrada por vários estudos como benéfica para o tratamento do EMD. A fotocoagulação com laser visa destruir diretamente pontos de vazamento vascular, tais como microaneurismas e as células produtoras de citocinas (Padrão focal – Figura 1). Outra forma seria a função das queimaduras por laser em estimular o epitélio pigmentar da retina a produzir fatores antiangiogênicos e citocinas de neuroproteção e de reduzir sua atividade metabólica (Padrão GRID – Figura 1).⁶⁴ Mesmo com o mecanismo

incerto, algumas complicações têm sido relatadas com o uso da fotocoagulação à laser, tais como defeitos paracentrais visuais de campo, redução da sensibilidade ao contraste e perda de sensibilidade macular na microperimetria, áreas de atrofia de retina que podem ampliar ao longo do tempo devido a fluência do laser e ocasionalmente neovascularização de coroide e fibrose sub-retiniana subsequente.^{65,66}

FONTE: Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, et al. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol.* 2009 Jan-Feb;54(1):1-32.

Fig. 1. Queimaduras focais para microaneurismas inferiores ao centro da mácula (tamanho do marca: 50-100 μm , duração: 0,05-0,1 seg, marca ideal final: clareamento ou escurecimento do microaneurisma). Padrão de GRID de queimaduras acima e temporal até ao centro da mácula (tamanho do marca: 50-200 μm , duração: 0,05-0,1 seg, marca ideal final: branqueamento leve do epitélio pigmentar da retina. O tratamento com GRID não é colocado a 500 μm do centro do mácula ou dentro de 500 μm da margem do disco. O tratamento em grade pode estender até 2 diâmetros de disco a partir do centro da mácula).

Ao longo do tempo, novas tecnologias do laser menos dolorosas e minimamente invasivas foram desenvolvidas, além de várias estratégias de tratamento com diferentes parâmetros, como a energia e o tempo de exposição (*subthreshold micropulse*) e o tamanho da marca do laser foram adotadas para

melhorar o resultado visual nos pacientes tratados para EMD.⁶⁶ O tratamento com laser diodo micropulsado para EMD não mostra alteração na autofluorescência de fundo proporcionando danos clinicamente indetectáveis ao epitélio pigmentar da retina.⁶⁷

3.4.2. Tratamento intravítreo

Alguns fármacos de uso intravítreo são considerados atualmente uma excelente opção de tratamento para RD e o EMD.¹ Os resultados de vários estudos demonstraram que estes agentes intravítreos são eficazes não apenas na prevenção da perda de visão, mas também na recuperação da acuidade visual. As duas principais categorias de drogas intravítreas utilizadas atualmente no tratamento do EMD e RDP são corticosteróides e agentes anti-VEGF. Resultados satisfatórios surgiram a partir de estudos com a combinação ou a associação de drogas intravítreas e tratamento com laser.^{68,69}

3.4.2.1. Esteroides intravítreos

A eficácia apenas regular da fotocoagulação à laser no tratamento do EMD trouxe a necessidade de avaliar novas estratégias terapêuticas. Com isso, surgiu a triancinolona intravítrea, que é um corticosteróide de depósito que se mantém ativo no vítreo durante três a quatro meses. Ela é utilizada com sucesso em diversas patologias que cursam com formação de edema macular, como a retinopatia diabética, oclusão de veia central da retina, oclusão de ramo venoso, edema macular cistóide pseudofácico e secundário a outras doenças (uveíte,

retinose pigmentar, idiopático). Os corticosteróides reduzem a permeabilidade vascular, a deposição de fibrina e a migração de células inflamatórias, e inibem a síntese de várias citocinas e fatores vasoativos, tais como VEGF.⁹⁻¹² Entretanto, na maioria dos casos seus efeitos são limitados à duração intravítrea da droga. Além disso, apresenta efeitos colaterais importantes, como hipertensão ocular em cerca de 40% dos casos, ocasionando, algumas vezes, necessidade de terapia com colírios anti-glaucomatosos ou até mesmo intervenção cirúrgica. Outra complicação comum dos corticosteróides intravítreos é a indução de catarata (15-20% após um ano da injeção).¹³⁻¹⁵

Atualmente, existem várias formulações de corticosteróides, com diferentes tempos de ação, que podem variar de quase um mês a 3 anos. O Implante Biodegradável para uso intravítreo que contém 0,7 mg de dexametasona (Ozurdex®, Allergan, Irvine CA, EUA) vem sendo bastante utilizado em pacientes já vitrectomizados e em casos crônicos e/ou refratários aos anti-VEGFs, onde o EMD não se estabiliza com os outros tratamentos.⁷⁰⁻⁷² A dexametasona de liberação lenta mantém o EMD estável durante um maior período de tempo, em torno de 3-4 meses, embora ainda permaneçam os efeitos colaterais indesejáveis dos corticosteróides porém com menos incidência quando comparados com triancinolona.^{73,74}

3.4.2.2. Anti-VEGFs intravítreos

Novas diretrizes promissoras no tratamento do EMD e RDP incluem drogas que atuam nos principais fatores implicados na patogênese da RD, como os anti-VEGFs. Esses fármacos, incluindo ranibizumabe, bevacizumabe e

aflibercepte, foram apresentados em ensaios clínicos randomizados como sendo superiores ao laser macular para o tratamento de EMCS.⁶⁹

Bevacizumabe

Bevacizumab (Avastin, Genentech Inc., San Francisco, CA, EUA) é um anticorpo humanizado recombinante com 149 kDa que liga todas as isoformas de VEGF-A. O Bevacizumabe (BZB) não é aprovado pelo FDA para qualquer condição ocular, mas é comumente usado *off-label* para o tratamento de doenças da retina. Um estudo prospectivo de fase II do DRCR.net e um estudo retrospectivo do *Pan-American Collaborative Retina Study Group* mostraram o potencial do BZB em melhorar a visão no edema macular diabético.^{22,27} O *BOLT*, que foi um estudo prospectivo, randomizado, com dois anos de duração, examinando BZB intravítreo em pacientes com EMD.²⁵ 80 olhos foram randomizados para laser ou BZB intravítreo. No braço laser, os pacientes foram avaliados a cada quatro meses e retratados com laser se clinicamente indicado pelas diretrizes *ETDRS* existentes. No braço do bevacizumab, os doentes receberam três injeções intravítreas a cada seis semanas e seguiram-se a cada seis semanas. Os olhos foram retratados para espessura macular $\geq 270\mu\text{m}$. Aos 12 meses, o grupo BZB ganhou 8 letras, enquanto o grupo do laser perdeu 0,5 letra. A espessura da retina diminuiu $129\mu\text{m}$ no grupo BZB em comparação com $68\mu\text{m}$ no grupo do laser. O número médio de injeções no grupo BZB foi de nove e o número médio de tratamentos a laser no grupo do laser foi de três. Durante 24 meses, os ganhos visuais de BZB foram mantidos em 9 letras que exigiram 13 injeções.²⁵

Uma análise *post hoc* do *BOLT* explorou parâmetros que influenciaram os regimes de dosagem em pacientes tratados com BZB intravítreo. Como esperado, os olhos com melhor acuidade visual inicial tiveram menos frequência de edema persistente no segundo ano de tratamento. Todos os olhos com fluido sub-retiniano foveal no pré-tratamento tinham edema persistente ao final de dois anos de tratamento sugerindo que uma terapia mais agressiva pudesse ser necessária nestes pacientes.⁷⁵

Trabalhos também foram publicados comparando os efeitos do BZB e da triancinolona acetonida. Um ensaio clínico randomizado com três grupos, foi desenhado para comparar os efeitos do BZB (1,25 mg) isolado ou combinado com triancinolona acetonida (2 mg) versus laser, como tratamento primário do EMD. Uma melhora da AV de duas ou mais linhas na tabela de Snellen foi observada em 37, 25 e 14,8 % nos três grupos, respectivamente. Assim, BZB obteve uma melhor recuperação de AV quando comparado com o laser nos 24 meses de seguimento.²⁶

Ranibizumabe

Ranibizumabe (Lucentis, Genentech, Inc., South San Francisco, CA) é um fragmento de anticorpo humanizado que se liga a todas as isoformas de VEGF-A e também aos seus produtos de degradação neutralizando assim a sua atividade biológica.⁶⁸ Em 2006, a eficácia do ranibizumabe (RBZ) foi demonstrada em dois estudos-piloto, ao melhorar a visão e reduzir a espessura da retina no EMD.^{76,77} Seguindo esses estudos, foi realizado o estudo READ-2, o primeiro estudo prospectivo, randomizado e multicêntrico envolvendo RBZ

para tratamento de EMD.⁷⁸ No READ-2, 126 pacientes foram randomizados 1:3. O grupo 1 recebeu injeções intravítreas de RBZ 0,5 mg no início e nos meses 1, 3 e 5. O grupo 2 recebeu laser focal / GRID no início e novamente no mês 3, se espessura macular $\geq 250\mu\text{m}$. O grupo 3 recebeu RBZ intravítreo 0,5 mg no início do estudo associado ao laser focal / GRID uma semana depois. Aos seis meses, o ganho visual foi de 7 versus 0 versus 4 letras nos grupos, respectivamente, verificando que o RBZ proporcionou um melhor resultado visual do que o laser convencional para EMD aos seis meses. A média de alteração da espessura macular central aos seis meses foi de 95 μm , 82 μm e 117 μm nos grupos, respectivamente. Após seis meses, o protocolo foi ajustado. Os pacientes do grupo RBZ foram seguidos a cada dois meses e retratados para espessura macular central $\geq 250\mu\text{m}$. No grupo do laser, os olhos foram seguidos a cada 2 meses e seriam retratados com laser ou RBZ para espessura macular central $\geq 250\mu\text{m}$. Os pacientes do grupo 3 foram seguidos a cada 3 meses e podiam ser retratados com laser mais RBZ ou RBZ sozinho se espessura macular central $\geq 250\mu\text{m}$. No mês 24, a melhora visual média foi de 8, 5 e 7 letras, respectivamente. Estes resultados visuais ocorreram apesar do edema persistente em muitos doentes no mês 24; A espessura macular média foi de 340 μm , 286 μm e 258 μm , respectivamente. Os grupos de laser pareciam apresentar AV pior em relação ao grupo de RBZ, mas na realidade, o grupo de RBZ foi sub-tratado. Para corrigir o sub-tratamento, o protocolo foi alterado no terceiro ano com visitas de acompanhamento mensais mais agressivas.⁷⁸ No terceiro ano, a melhora visual média em letras do mês 24 em relação ao mês 36 foi de +3, -2 e +2 letras, respectivamente, com um número médio de injeções de

5, 2 e 3 de RBZ. O laser reduziu o número de injeções de RBZ com ganhos visuais similares.⁷⁹

Após o estudo *READ-2*, *RISE* (n = 377 olhos) e *RIDE* (n = 382 olhos) foram estudos paralelos de fase III multicêntricos, mascarados (duplo cego), controlados e randomizados, comparando injeções intravítreas mensais de 0,3 e 0,5 mg de ranibizumabe a injeções simuladas do mesmo.⁸⁰ A partir do terceiro mês, os pacientes poderiam receber laser para espessura foveal ≥ 250 μm com alteração < 50 μm em relação ao mês anterior e sem histórico de laser nos últimos três meses. O RBZ mensal ao longo de dois anos foi bem tolerado e associado a uma AV melhor comparado com o grupo que não recebeu o RBZ mensal.

No estudo *RISE*, a melhora da AV média aos 24 meses foi de 13 letras no grupo 0,3 mg de RBZ vs. 12 letras no grupo 0,5 mg de RBZ vs. 3 letras no grupo de injeção simulada. No grupo que não recebeu RBZ, 18% obteve um ganho ≥ 15 letras no *ETDRS* comparados a 45% e 39% dos grupos RBZ 0,3 mg e 0,5 mg, respectivamente. Os grupos RBZ necessitaram menos laser (média de 0,3 a 0,8 aplicações) do que o grupo de injeção simulada (1,8 e 1,6 aplicações). Aos 24 meses em *RISE*, a alteração média na espessura foveal foi de 133 μm , 250 μm e 253 μm nos grupos sham, RBZ 0,3 mg e RBZ 0,5 mg, respectivamente. No estudo *RIDE*, a melhora da AV média aos 24 meses foi de 12 letras no grupo 0,3 mg de RBZ vs. 11 letras no grupo 0,5 mg de RBZ vs. 2 no grupo de injeção simulada. No grupo que não recebeu RBZ, 12% ganhou ≥ 15 letras comparado com 34% e 46% dos grupos RBZ 0,3 mg e 0,5 mg, respectivamente. Aos 24 meses em *RIDE*, a alteração média na espessura foveal foi de 125 μm , 259 μm e 270 μm nos grupos sham, RBZ 0,3 mg e RBZ 0,5 mg, respectivamente. Após

dois anos, o braço de injeção simulada foi elegível para crossover a tratamentos mensais de RBZ 0,5 mg. Os resultados de três anos mostraram que os ganhos visuais e a redução da espessura foveal central do RBZ aos 24 meses foram mantidos.⁸⁰ Os olhos do grupo de injeção simulada retratados com RBZ mensal mostraram melhora visual, mas o atraso no início do RBZ limitou os ganhos visuais observados. Apenas +5 letras em *RIDE* e +4 letras em *RISE*. Em contraste, os ganhos visuais foram de +11 letras em *RIDE* e *RISE* para os grupos de RBZ.

Estudos com protocolos semelhantes ao *READ-2* e *RISE / RIDE* realizados fora dos EUA foram os ensaios clínicos *RESOLVE* e *RESTORE*. No *RESOLVE*, os olhos foram randomizados para ranibizumabe intravítreo (0,3 ou 0,5 mg, n = 51 olhos cada) ou injeção simulada (n = 49 olhos) ao longo de 12 meses. Foram administradas três injeções mensais seguidas de uma terapêutica de interrupção ou de continuação baseada no sucesso do tratamento, na atividade da doença e critérios de segurança. A dose de RBZ poderia ser duplicada aumentando o volume de injeção de 0,05 para 0,1 ml para espessuras da retina > 300 µm ou > 225 µm com uma redução < 50 µm da espessura foveal na visita anterior. Nos olhos tratados com RBZ, 86% receberam uma dose entre 0,5 e 1,0 mg em algum momento durante o estudo. Em 12 meses, o AV média melhorou 10 letras nos grupos de RBZ e diminuiu 1 letra no grupo de injeção simulada. Foi observada melhora de três linhas ou mais (≥ 15 letras) em 33% dos grupos de RBZ, em comparação com 5% no grupo de injeção simulada.⁸¹ No ensaio *RESTORE*, os olhos foram randomizados para RBZ intravítreo 0,5 mg + simulação de fotocoagulação com laser, intravítreal RBZ 0,5 mg + fotocoagulação com laser, ou fotocoagulação com laser + simulações de

injeções de RBZ por 12 meses. O RBZ ou simulação de injeção foi dada mensalmente durante 3 meses consecutivos e, em seguida, se necessário (*Pro Re Nata - PRN*). No mês três, as injeções mensais continuaram se a AV estável não foi atingida e, em seguida, suspensa se nenhuma outra melhoria AV fosse atribuível à injeção nas últimas duas visitas ou se AV fosse 20/20 para as últimas duas visitas. A fotocoagulação com laser ou simulação de fotocoagulação com laser foi realizada no início e, em seguida, *PRN* de acordo com as orientações do *ETDRS* ⁵ em um intervalo não inferior a três meses do tratamento anterior. Aos 12 meses, o ganho na AV foi de +7,9 letras e 127 µm de diminuição na espessura foveal com RBZ, +7,1 letras e -139 µm com RBZ + laser simulado e +2,3 letras e -63 µm com laser + injeção simulada.⁸² A monoterapia com RBZ conseguiu, consistentemente, ganhos visuais em torno de 1 letra maior do que o RBZ + laser entre os meses 24 e 36 sugerindo que a monoterapia pode ser ligeiramente melhor do que combinada com laser.⁸³

Os resultados do *DRCR.net* com um e dois anos, levam a conclusões semelhantes e confirmaram que RBZ associado a laser imediato ou diferido pode ser considerado um tratamento válido em comparação com ao laser isolado.⁸⁴

Aflibercepte

A Aflibercept (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 o 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 mostram que o aflibercepte tem uma meia vida mais longa no vítreo e isso poderia explicar uma maior duração na ação.⁸⁵ O *DaVinci* foi um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, ensaio clínico fase II investigando 221 diabéticos portadores de EMD. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente com aflibercepte intravítreo 0,5 mg a cada 4 semanas (0,5q4), 2 mg a cada 4 semanas (2q4), 2 mg a cada 8 semanas após 3 doses mensais iniciais (2q8), 2 mg conforme necessário após 3 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 no grupo 0,5q4, 13 letras no 2q4, 10 letras no 2q8, 12 letras no 2PRN e 2,5 letras no grupo do laser. Observaram-se pacientes que ganharam três linhas ou mais em 24 a 46% dos grupos com aflibercepte, e uma redução na espessura da retina entre 165 e 227 µm. O estudo não teve o objetivo de detectar diferenças na eficácia entre os grupos aflibercepte, no entanto, mostrou-se que os grupos 2PRN (média de 7 injeções) e 2q8 (média de 7 injeções) tivessem ganhos de acuidade visual semelhantes aos grupos com injeções mais frequentes como 0,5q4 (média de 12 injeções) e 2q4 (média de 11 injeções).⁸⁶

VISTA e *VIVID* foram os ensaios multicêntricos, duplo-cegos, paralelos, randomizados e de fase III comparando aflibercepte ao laser em pacientes com EMD.⁸⁷ Os ensaios foram realizados globalmente e incluíram uma proporção maior de populações multiétnicas em comparação com outros ensaios de EMD. A randomização foi realizada para 872 olhos, divididos em três grupos: o primeiro grupo usou aflibercepte intravítreo 2 mg a cada 4 semanas, o segundo aflibercepte 2 mg a cada 8 semanas após 5 doses mensais iniciais, e o terceiro

fotocoagulação com laser. Nos grupos com aflibercepte, o tratamento com laser foi permitido se houvesse edema macular clinicamente significativo, começando na semana 12. Em um ano, o ganho médio de AV nos 3 grupos foi de 13 letras no grupo 2 mg a cada 4 semanas, 11 letras no grupo 2 mg a cada 8 semanas e 0 letras no grupo do laser. A proporção de olhos com ganhos de ≥ 3 linhas foi de 42%, 31% e 8%, respectivamente. A redução média da espessura da retina foi de 186, 183 e 73 μm , respectivamente. Nos grupos que usaram aflibercepte, menos de 10% necessitaram de tratamento de laser de resgate. Os ganhos de acuidade visual demonstrados nos grupos com aflibercepte foram mantidos até a semana 100.⁸⁸ A alteração média em relação a AV pré-tratamento no grupo de 2 mg a cada 4 semanas e no grupo de 2 mg a cada 8 semanas, na semana 100, foi ganho de 12 e 11 letras, respectivamente, em comparação com ganho de 1 letra no grupo de laser no estudo *VISTA*, e ganho de 11 e 9 letras, respectivamente, em comparação com ganho de 0 letras no grupo de laser no estudo *VIVID*.

3.5. Sensibilidade ao Contraste e Retinopatia Diabética

A diminuição da SC é explicada por uma incapacidade de diferenciar um objeto do seu fundo. A perda da SC na RD é a consequência de distúrbios funcionais ao nível da retina ou do pós-retiniano em vias neuronais. Parece estar relacionada com o envolvimento das células ganglionares causando alterações na função retiniana devido à alterações no metabolismo de carboidratos em vez de complicações microvasculares. Além disso, o

parênquima retiniano é muito suscetível às modificações no metabolismo dos carboidratos.⁸⁹

Pacientes com DM tipo 2 exibem perdas significativas na SC acromática nas células tanto nos paradigmas psicofísicos *steady-pedestal* quanto nos *pulsed-pedestal*, que foram deduzidos para refletir as respostas Magnocelulares e Parvocelulares, respectivamente. As perdas ocorreram em pacientes com e sem retinopatia não proliferativa.⁵⁸

Pacientes com DM insulino dependentes com 4 anos de acompanhamento demonstraram SC e visão de cores anormal em comparação com o grupo controle ($P < 0,05$), porém a acuidade visual não foi afetada sugerindo assim que a SC possa ser mais sensível.⁹⁰

No estudo que comparou a AV e a SC de pacientes diabéticos comparados ao controle. A SC foi significativamente menor no grupo diabetes ($n=382$) 1.10 ± 0.276 logSC em relação ao grupo controle ($n=226$) $1,428 \pm 0.271$ logSC, $P < 0,001$. Os pacientes com DM tipo 2 e RDNP ($n=93$) mostraram correlação inversa e negativa com a AV logMAR ($r = -0,307$; $P = 0,003$).⁹¹

4. Métodos

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, em São Paulo, no período de fevereiro de 2010 a dezembro de 2012 e foi aprovado pelo Comitê de Ética Local (CAPPesq - 0875-08). O protocolo do estudo aderiu às disposições da Declaração de Helsínki. O consentimento informado foi obtido de todos os pacientes antes da inclusão. O estudo está registrado em www.clinicaltrials.gov sob o identificador NCT02308644

4.1. Tipo de Estudo

Ensaio clínico prospectivo, mascarado, comparativo, randomizado e aberto com duração de 24 semanas.

4.2. População e Amostra

O estudo incluiu 36 pacientes com EMD, sendo 41 olhos randomizados em dois grupos; para tanto, aproximadamente 400 pacientes foram avaliados. Aos que preencheram os critérios de inclusão, foram explicados os objetivos e os métodos da pesquisa, assegurando o sigilo e o anonimato dos resultados.

Em alguns pacientes, ambos os olhos foram randomizados para o estudo. Os olhos do grupo 1 foram os que receberam bevacizumabe + controle glicêmico otimizado (CGO) nas 24 semanas ($n=21$) e os olhos do grupo 2, somente CGO com injeção simulada de bevacizumabe intravítreo até 12 semanas e, bevacizumabe + CGO nas 12 semanas subsequentes completando o total de 24 semanas ($n = 20$). A mudança de tratamento no grupo 2 na décima segunda semana foi realizada devido ao comitê de ética do HC-FMUSP não autorizar o tratamento com injeção simulada durante todo o seguimento do estudo (24 semanas) alegando que os pacientes do grupo 2, mesmo recebendo CGO, não seriam tratados para o EMD. O seguimento longitudinal de 24 semanas foi estabelecido para avaliar efeitos do bevacizumabe intravítreo associado ao controle glicêmico otimizado na acuidade visual e na sensibilidade ao contraste de pacientes com EMD. Ao mesmo tempo, estudaram-se efeitos adversos locais

e sistêmicos da injeção intrevítrea de bevacizumabe no período de estudo.

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos através de um programa de randomização computadorizada operado por um bioestatístico atribuído. Os pacientes foram estratificados por HbA_{1c} e EF seguindo-se a sequência de alocação aleatória.

A tabela de Grau de severidade da Retinopatia diabética pelo *ETDRS* (Tabela 5) foi usada para avaliar a similaridade entre nível de comprometimento da retina entre os dois grupos.⁶¹

Os oftalmologistas que administraram injeções não foram mascarados aos grupos de tratamento. Pacientes, técnicos / equipe de enfermagem realizando testes e médicos otimizando o controle glicêmico foram mascarados aos tratamentos

4.3. Critérios de elegibilidade dos participantes

4.3.1. Critérios de inclusão:

(1) Idade mínima de 18 anos; (2) Doentes com diabetes mellitus tipo 2; (3) Presença de edema macular com espessura foveal $\geq 250\mu\text{m}$ medido por TCO; (4) Melhor acuidade visual corrigida (AV) entre 20/40 (< 70 letras na tabela *ETDRS* e 20/200 (> 31 letras na tabela *ETDRS*); (5) Mulheres não grávidas; (6) Capacidade de aderir ao protocolo do estudo.

4.3.2. Critérios de exclusão:

(1) Tratamento com Anti-VEGF, corticosteróides intravítreos e/ou fotocoagulação com laser para EMD nas últimas 12 semanas; (2) Tração vitreo-

retiniana dentro de 1 diâmetro do disco (DD) da fóvea, confirmada no exame clínico ou por TCO; (3) Atrofia ou fibrose em torno da fóvea; (4) Qualquer nível de catarata; (5) Hemorragia vítrea ou qualquer outra opacidade vítrea que prejudique a AV; (6) Doença ocular não relacionada à retinopatia diabética que pode prejudicar a visão central, como Degeneração Macular Relacionada à Idade, glaucoma, cicatriz de coriorretinite, membrana epirretiniana, etc.; (7) Cirurgia intraocular dentro de 12 semanas antes da randomização; (8) Afacia; (9) Qualquer evento tromboembólico dentro de seis meses antes da randomização, angina instável ou evidência de isquemia ativa no eletrocardiograma (ECG) na avaliação antes da entrada do paciente no estudo; (10) AV melhor do que 20/40 (> 70 letras na tabela *ETDRS*); (11) Hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) > 11%; (12) Pressão arterial descontrolada (pressão arterial sistólica e diastólica > 180 e > 100 mmHg, respectivamente); (13) Doença renal crônica definida pelos critérios do grupo de estudo Modificação da Dieta em Doença Renal (MDRD);⁹² (14) Deficiência de um distúrbio sistêmico que impeça a admissão do paciente ao estudo, de acordo com o julgamento clínico do investigador. (15) Pacientes com retinopatia diabética proliferativa de médio e alto risco.⁶¹

4.4. Tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi baseado em um estudo piloto que relatou uma diminuição média de 115 µm de espessura foveal para o grupo BIV e 12 µm para o grupo com injeção de BIV simulada em duas semanas.⁹³ Portanto, ter 80% de

potência para detectar uma diferença de 103 μm na espessura foveal média. A diferença entre a média dos dois grupos 115 vs. 12 μm foi significativa (no nível de 2 lados 5%), com um desvio padrão comum assumido de 112, o tamanho da amostra exigido em cada grupo foi de 20 olhos. Vinte e dois olhos por grupo de tratamento foram necessários pois imaginamos uma taxa de abandono de 10%.

4.5. Visita de Qualificação e Exame Oftalmológico

As histórias médica e oftalmológica foram registradas e o exame oftalmológico incluiu acuidade visual (AV) usando tabelas *ETDRS* seguindo distância padrão de quatro metros e em condições fotópicas adequadas, onde o paciente era instruído a falar cada letra da tabela da esquerda para a direita e de cima para baixo e a última letra reconhecida e então somada a todas as outras. Em seguida, era feita a conversão para logMAR (logarítimo do ângulo mínimo de resolução) para análise estatística; O teste de SC foi realizado usando-se a tabela Pelli-Robson (*Clement Clarke International, London*)⁹⁴ (Figura 2), que é composta por duas lâminas (uma para cada olho, para evitar memorização do paciente) e constituída de oito linhas de optotipos. Cada linha é composta por seis letras de mesmo tamanho (4,9 x 4,9 cm), sendo que as três primeiras letras do lado esquerdo de cada linha, apresentam contraste maior que as três do lado direito. A redução de contraste ocorre a cada letra com acréscimo de 0,05 unidade logarítmica (unid. log), e portanto quantificada a cada grupo de três letras em 0,15 unid. Log (Figura 2). Esses valores são representados como sensibilidade de contraste logarítmica e correspondem à recíproca do contraste (sensibilidade ao contraste = 1/contraste). A primeira letra da primeira linha tem

um contraste de 100% e a última letra da última linha tem 0,6%. Conforme recomendações da tabela, o teste foi realizado numa sala com iluminação uniforme e a tabela apresentando uma luminância média de 85 cd/m², com uma faixa de variação aceitável entre 60 a 120 cd/m², testada previamente utilizando-se um fotômetro. O paciente sentado a 1 metro da tabela, proporcionou a visualização dos optotipos a uma frequência espacial de cerca de 1 ciclo por grau nessa distância de teste. O valor da SC considerada foi aquele correspondente ao último grupo de três letras onde o paciente pode ler corretamente pelo menos duas.⁹⁴ A pressão intraocular foi medida com tonometria de aplanção de Goldmann, exame biomicroscópico de segmento anterior e exame fundoscópico com lente de 78 dioptrias sob midríase pupilar com a instilação de uma gota de colírio de tropicamida 1% frasco de 5 ml (Divisão de Farmácia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – ICHC-FMUSP), e o paciente teve sua RD classificada, conforme o critério determinado pelo *ETDRS* nos seguintes níveis: 35 = retinopatia diabética não proliferativa leve (RDNP), 43 = RDNP moderada, 47 = RDNP moderadamente severa, 53 = RDNP grave e 61 = retinopatia diabética proliferativa leve (não de alto risco).⁶¹

Fig. 2. Pelli-Robson Contrast Sensitivity Chart (Clement Clarke International, London) à esquerda e a forma de regressão do contraste evidenciada na tabela da direita, onde a redução de contraste ocorre a cada letra com acréscimo de 0,05 unidade logarítmica, e quantificada a cada grupo de três letras em 0,15 unid. log para posterior análise estatística.

Todos os indivíduos do estudo realizaram imagens de Fundo (Retinografia) e Angiofluoresceinografia (AGF) com pupilas já sob midríase. A retinografia foi captada pelo sistema digital Visucam Lite (Carl Zeiss Meditec Inc. Dublin, CA, USA), assim como a AGF. Para sua realização, foi usada a ampola de fluoresceína sódica 5 ml a 10% (Divisão de Farmácia do ICHCFMUSP). A injeção de contraste foi na veia cubital, tendo o acesso sido mantido até o final do exame que, em média, teve a duração de 10 minutos. Dentre os principais objetivos para realização do exame de AGF: confirmar a presença de NV, e EMD

Com imagens de tomografia de coerência óptica (TCO) com o aparelho Stratus; modelo 3000 (Carl Zeiss Ophthalmic Systems Inc; Humphrey Division, Dublin, California, USA) (Figura 3), a espessura da retina foi medida usando uma grade circular de 6 mm centrada no ponto de fixação. A espessura média do círculo de 1 mm centrado na fóvea (EF) foi registrada e utilizada para análise

estatística. Uma vez captado o exame, o protocolo de análise *retinal thickness* foi usado para avaliar se todos os seis tomogramas apresentavam o limite interno, interface vitreorretiniana, e o externo, superfície dos fotorreceptores, sem irregularidades, pois somente assim, as medidas quantitativas do estudo (EF) poderia ser confiável. Depois desta conferência, o examinador solicitava ao aparelho o cálculo das medidas quantitativas pelo protocolo de análise volume macular total, que eram fornecidas automaticamente (Figura 3 e 4).

Métodos laboratoriais: Determinou-se HbA_{1c} (intervalo normal 4-6%) em sangue total utilizando cromatografia líquida de alta eficiência (high-performance liquid chromatography, HPLC). Outras análises bioquímicas foram realizadas utilizando kits comerciais, como parte da avaliação de rotina.

Os olhos elegíveis foram alocados em dois grupos: grupo 1, olhos que receberam injeção intravítrea de bevacizumabe de 0.05 ml / 1.25 mg (BIV) no início (dentro de uma semana da randomização) e na semana 6, 12 e 18; e grupo 2, olhos que receberam injeção simulada no início (dentro de uma semana da randomização) e na semana 6. Após 12 semanas, todos os pacientes do grupo 2 (injeção simulada) foram tratados também com BIV nas semanas 12 e 18. Ambos os grupos foram submetidos a otimização do controle glicêmico realizado com ajuste dos fármacos diabéticos orais e/ou terapêutica com insulina com o objetivo de atingir uma meta média de HbA_{1c} de 7,5%⁹⁵ durante todo o estudo. Em casos bilaterais, cada olho foi incluído no estudo individualmente, portanto, ambos os olhos de um paciente não puderam ser alocados no mesmo grupo.

A indicação de terapêutica de resgate com fotocoagulação com laser pelo

ETDRS modificado – Macular Laser Therapy (MLT) consistiu na perda ≥ 15 letras ETDRS na AV em 2 visitas consecutivas. Todos os pacientes tiveram a pressão arterial (PA), a HbA_{1c} e outros dados laboratoriais, como uréia, creatinina, colesterol e triglicerídeos, registrados na triagem e nas semanas 12 e 24.

Fig. 3. DME-HCFMUSP-41- **Grupo Simulação:** Impresso dos parâmetros obtido por meio da TCO do paciente 41 no pré-tratamento. Os mapas superiores apresentam as medidas de espessura retiniana, usando um código de cor e os inferiores, valores numéricos das medidas de espessura macular média (em micra) de cada setor e espessura foveal de 747µm.

OD

OS

Map Diameters

Fig. 4. DME-HCFMUSP-41- Grupo Simulação: A figura acima mostra o mesmo paciente da fig.2 (foto anterior). A espessura foveal reduziu de 747 para 375µm na **semana 6**.

4.6. Tratamento

4.6.1. Injeção intravítrea de Bevacizumabe / Injeção simulada

A injeção intravítrea de BVZ foi realizada nas instalações do ambulatório do HC-FMUSP com todos os cuidados preconizados de antissepsia, seguindo

diretrizes previamente publicadas.⁹⁶ Foi aplicada anestesia tópica com tetracaína e antissepsia tópica com iodo-povidona a 5% no saco conjuntival e nas margens da tampa, seguido de colocação de um blefarostato. O local da injeção foi marcado no quadrante infratemporal, de 3,5 a 4 mm do limbo. Injeção intravítrea de 0,05 ml (1,25 mg) de bevacizumabe com agulha de calibre 30,5 G foi seguida de compressão do local da injeção com um cotonete estéril, após a remoção da agulha, para prevenir o refluxo. Após cada injeção, foram aplicadas gotas oculares antibióticas tópicas de ofloxacina quatro vezes por dia durante cinco dias. A permeabilidade da circulação do fundo da retina foi determinada por oftalmoscopia de fundo com lente de 78 dioptrias. As possíveis complicações foram registradas e tratadas. No grupo 2, simulou-se uma injeção com uma seringa acoplada à uma cânula atraumática utilizando os mesmos procedimentos descritos acima.

4.7. Avaliações no seguimento

Todos os pacientes foram submetidos a um acompanhamento com um especialista em diabetes, após o qual foram ajustados os fármacos diabéticos orais ou a terapêutica com insulina iniciada para atingir uma meta média de HbA_{1c} de 7,5% (7,0-7,9%).⁹⁵ Os medicamentos para tratamento de hipertensão arterial e dislipidemia foram titulados como alvos secundários como proposto pela ADA.

A pressão intraocular, biomicroscopia anterior, biomicroscopia da retina, medida da acuidade visual (usando refração da visita de qualificação),

sensibilidade ao contraste, e exame de tomografia de coerência óptica foram repetidos na semana 2, 6, 12, 14, 18, 24 de acordo com o plano de tratamento. Pacientes que evoluíssem com complicações seriam acompanhados, se necessário, para melhor definição do quadro e conduta. Esses seriam excluídos das avaliações quantitativas da AV e da TCO posteriores ao diagnóstico, assim como aqueles que apresentassem descolamento de retina, membrana epirretiniana ou tração vitreomacular após o início do tratamento. Diante de aumento da pressão intraocular (21 mmHg), optava-se, inicialmente, por prescrição de colírios hipotensores oculares, mantidos até a próxima visita. Se houvesse suspeita de endoftalmite, uma abordagem rápida e intervencionista com injeção intravítrea de antibióticos e corticóide, associada ou não à vitrectomia posterior via pars plana, seria a conduta adotada. Pacientes que evoluíssem com catarata após tratamento, teriam conduta expectante e posterior avaliação de facectomia com implante de lente intraocular. Caso houvessem dúvidas ou piora do quadro, os pacientes foram orientados a entrar em contato com o médico responsável pela pesquisa ou procurar os médicos do serviço de Oftalmologia do Pronto Socorro do HC-FMUSP.

4.8. Medidas do Estudo

As seguintes variáveis foram consideradas para estabelecer os objetivos do estudo sobre:

- Efeitos da BIV associada ao controle glicêmico otimizado na:

- Medida da acuidade visual por meio da tabela do *ETDRS* e sensibilidade ao contraste por meio da tabela Pelli Robson;
- Medida de espessura macular por meio da tomografia de coerência óptica;
- Efeitos da Injeção simulada associada ao controle glicêmico otimizado na:
 - Medida da acuidade visual por meio da tabela do *ETDRS* e sensibilidade ao contraste por meio da tabela Pelli Robson;
 - Medida de espessura macular por meio da tomografia de coerência óptica;
- Efeitos do controle glicêmico otimizado na:
 - Variação da hemoglobina A_{1c} e outras variáveis laboratoriais;
- Classificação da severidade da retinopatia diabética pelo *ETDRS*:⁶¹
 - RDNP: Leve (35), Moderada (43), Moderada à Severa (47), Severa (53);
 - RDP: Proliferativa de Baixo Risco (61);
- Efeitos adversos da BIV:
 - Aumento da pressão intraocular;
 - Aparecimento de catarata;
 - Desenvolvimento de endoftalmite ou pseudoendoftalmite.
 - Olho vermelho após a injeção, incluindo hemorragia subconjuntival
 - Floaters após injeção
 - Defeito epitelial da córnea

4.9. Plano de Tratamento

Todos os pacientes foram seguidos durante 24 semanas com retornos de acordo com o plano de trabalho (quadro 2). A avaliação geral realizada 7 dias antes do procedimento com bevacizumabe/ injeção simulada incluiu exames de acuidade visual, tonometria de aplanção, biomicroscopia de seguimento anterior, biomicroscopia de fundo, e também o tratamento sistêmico de cada paciente que foi redirecionado por um profissional endocrinologista (controle glicêmico otimizado) com o objetivo de alcançar uma melhora sistêmica regular e progressiva. Este ensaio clínico teve dois grupo de tratamento. A agenda dos procedimentos foi realizada conforme quadro abaixo:

QUADRO 2: PLANO DE TRATAMENTO DE CADA PACIENTE INCLUÍDO

	Grupo 1 – BIV Grupo 2 - Controle				Grupos 1 e 2 - BIV			
VISITA	1	2	3	4	5	6	7	8
SEMANA	-1	0	2	6	12	14	18	24
Avaliação geral*	x	x	x	x	x	x	x	x
Pelli-Robson		x	x	x	x	x	x	x
TCO	x		x	x	x	x	x	x
Retinografia e AGF	x				x			x
Exames de sangue (HbA _{1c})	x				x			x
BIV ou sham		x		x	x		x	x

*Avaliação geral: Acuidade visual, Tonometria de aplanção, biomicroscopia de seguimento anterior, biomicroscopia de fundo e tratamento sistêmico com endocrinologista (controle glicêmico otimizado); TCO: Tomografia de coerência óptica; AGF: Angiofluoresceinografia

4.10. Análise estatística

Os resultados estão apresentados como média $\pm$ desvio-padrão, mediana (amplitude interquartil) e porcentagens. A mediana foi usada para estratificar os ganhos percentuais. Todos os sujeitos aleatorizados foram incluídos na análise de eficácia. Para avaliar a eficácia do tratamento, utilizou-se a Análise de Variância (ANOVA) de medidas repetidas. A análise da estatística F foi feita a partir do Traço de Pillai. O pressuposto de esfericidade foi avaliado pelo teste de Mauchly e, quando violado, os graus de liberdade foram corrigidos utilizando as estimativas de esfericidade de Huynh-Feldt. Quando detectadas diferenças estatisticamente significativas, foram utilizados testes *t* de *Student*, com correção de Bonferroni. A comparação dos deltas das variáveis (Δ AV, Δ SC and Δ EF) entre os grupos foi feita através de testes *t* independentes. O tamanho do efeito foi calculado através do *d* de Cohen, adotando a classificação $< 0,5$ (pequeno), $0,5$ a $0,79$ (moderado) e $\geq 0,8$ (elevado) (Cohen, 1992). O coeficiente de correlação de Pearson foi calculado para avaliar a correlação entre as variáveis quantitativas. A relação entre variáveis qualitativas foi avaliada pelo teste Qui-Quadrado (X^2). Para predição da sensibilidade ao contraste, utilizou-se um modelo de regressão linear múltipla, adotando-se o método stepwise. A estabilidade final do modelo foi testada através da análise de resíduos e cálculo das distâncias de Cook. Todas as análises foram feitas no software estatístico IBM SPSS V24 (IBM Corp., Armonk, NY). O valor de $P < 0,05$ foi adotado para significância estatística.

5. Resultados

5.1. Pacientes no pré-tratamento

A Média $\pm$ desvio padrão (DP) da idade foi de $61,8 \pm 9,0$ anos, variando de 45 a 77 anos. O tempo médio de diagnóstico de DM foi de $16,7 \pm 7,5$ anos, variando de cinco a 35 anos. Os valores médios das variáveis laboratoriais no pré-tratamento foram: glicemia ($159,7 \pm 64,0$ mg/dl), uréia ($47,4 \pm 17,7$ mg/dl), GFR-MDRD ($81,5$ ml/min/ 1.73m^2), colesterol ($186,2 \pm 47,8$ mg/dl), HDL ($48,6 \pm 14,1$ mg/dl), LDL ($111,9 \pm 37,3$ mg/dl), triglicérides ($133,8 \pm 63,6$ mg/dl).

Os dados demográficos, laboratoriais e as características oculares do grupo 1 (BIV) e do grupo 2 (Controle) de pacientes após aleatorização estão representados nas Tabelas 1 e 2. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes no pré-tratamento entre os grupos para as variáveis demográficas, idade, duração do DM, severidade da retinopatia, PA, HbA_{1c} e demais variáveis laboratoriais ($P > 0.05$) (Tabela 1). Em relação às variáveis oculares, também não foram observadas diferenças estatisticamente significantes no pré-tratamento entre os grupos ($P > 0.05$) (Tabela 2).

A média e DP da hemoglobina A_{1c} no grupo 1 foi de $8,10 \pm 1,27\%$ variando de 5,9% até 11%, enquanto que no grupo 2, a média e o DP foram $8,39 \pm 1,30\%$ variando de 5,8% a 10,6% ($P > 0,05$). Os dados demográficos dos pacientes e as características laboratoriais são demonstrados nas Tabela 1.

Tabela 1. Dados demográficos e laboratoriais nos 2 grupos do estudo

	Group 1	Group 2 *
Número de olhos	20	21
Masculino n (%)	9 (45%)	11 (52%)
Média de idade ± DP (anos)	62,9±9,1	60,8±9
Etnia n (%)		
Branco	16 (80 %)	18 (85 %)
Afro-Brasileiros (negros)	3 (15 %)	2 (10 %)
Asiático	1 (5 %)	1 (5 %)
Tempo de DM ± DP (anos)	16,9±7,8	16,6±7,1
Media HbA_{1c} ± DP (%)	8,10±1,27	8,39±1,30
range	(5,9 –11)	(5,8–10,6)
Média PA sistólica ± DP (mmHg)	144±14	142±16
Média PA diastólica ± DP (mmHg)	81±8	79±10
Média GFR-MDRD (ml/min/1.73 m²)	80,9	82,1
Média Uréia sérica ± DP (mg/dl)	45±17	49±19
Média Colesterol sérico ± DP (mg/dl)	183±48	189±49

DP: Desvio Padrão

PA: Pressão Arterial

GFR-MDRD: Glomerular Filtration Rate – Modification of Diet in Renal Disease

* Não houve diferença estatística entre os dois grupos do - $P \geq 0.05$

A média ± DP da AV no início do estudo foi de 24,6±11,2 letras no grupo 1 e 22,8±10,7 letras em grupo 2 ($P = 0,59$). Média ± DP espessura foveal (EF) no início era de 533 ± 128 µm no grupo 1 com variação entre 374µm e 930µm, e no grupo 2, 550 ± 207 µm com variação entre 310 µm e 1,031 µm ($P = 0,75$)

Uma análise comparativa da SC em olhos do grupo 1 e do grupo 2 não mostrou diferença significativa entre eles no início do estudo ($P = 0,71$). O grupo 1 apresentou 1,14±0,36 logSC e o grupo 2 mostrou 1,11±0,29 logSC (Tabela 2).

Tabela 2. Características oculares e laboratoriais (HbA_{1c}) nos 2 grupos

	Group 1	Group 2	<i>P</i> Value
Média da HbA_{1c} (%)	8,18±1,27	8,39±1,30	0,60
Média da AV - ETDRS (letras)	24,6±11,2	22,8±10,7	0,59
Média da EF (µm)	533±128 (374–930)	550±207 (310–1031)	0,75
Média da SC (log units)	1,14±0,36	1,11±0,29	0,71

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

AV: Acuidade visual;

EF: Espessura foveal;

SC: Sensibilidade ao contraste

Na Tabela 3 são observadas as correlações entre as variáveis quantitativas do estudo. O logSC apresentou correlação inversa (negativa) e estatisticamente significativa com o logMAR ($r = -0,70$; $P < 0,001$) e com EF ($r = -0,63$; $P < 0,001$). Na prática, isto significa que quanto maior o logSC (melhor contraste) menor o logMAR (melhor acuidade visual) e menor espessura foveal. De acordo com as correlações observadas, 49% da variabilidade observada na SC pode ser explicada pela variabilidade na AV (Figura 5) e que 39% da variabilidade observada na SC pode ser explicada pela variabilidade na EF (Figura 6).

Além disso, foram observadas correlações positivas e estatisticamente significantes entre a SC e o tempo de DM ($r = 0,33$; $P = 0,03$) e os níveis de colesterol total ($r = 0,37$; $P = 0,02$) e LDL ($r = 0,38$; $P = 0,02$), sugerindo que quanto maior o tempo de diagnóstico da doença, pior a SC (Tabela 3). Não foram observadas correlações estatisticamente significantes entre a SC, hemoglobina e idade ($P > 0,05$).

Tabela 3: Coeficiente de correlação de Pearson (r) e p-valor (p) entre variáveis demográficas, laboratoriais e características oculares de pacientes com EMD (n=41).

		SC_log	AV-ETDRS log	EF	HbA _{1c}	Idade	Tempo de DM	Glicemia	Colesterol
AV-ETDRS_log	r	-0,70**							
	p	<0,001							
EF	r	-0,63**	0,57**						
	p	<0,001	<0,001						
HbA _{1c}	r	0,11	-0,30	-0,14					
	p	0,49	0,06	0,37					
Idade	r	-0,05	0,14	-0,21	-0,06				
	p	0,77	0,39	0,18	0,71				
Tempo de DM	r	0,33*	-0,13	-0,20	-0,17	-0,05			
	p	0,03	0,43	0,20	0,27	0,75			
Glicemia	r	0,14	-0,07	-0,19	0,53**	-0,23	-0,08		
	p	0,39	0,66	0,24	<0,001	0,15	0,63		
Colesterol	r	0,37*	-0,39*	-0,25	0,06	-0,29	-0,22	0,04	
	p	0,02	0,01	0,12	0,69	0,07	0,17	0,81	
LDL	r	0,38*	-0,47**	-0,21	0,15	-0,35*	-0,22	0,07	0,94**
	p	0,02	0,002	0,19	0,34	0,02	0,18	0,68	<0,001

* P entre < 0,05 e 0,01 / ** P < 0,01

Figura 5. Gráfico de dispersão em pacientes com edema macular diabético mostrando uma correlação negativa e estatisticamente significativa entre a acuidade visual (LogMAR - ETDRS) e a sensibilidade ao contraste (logSC) ($r = -0,70$; $P < 0,001$; $n = 41$).

Figura 6. Gráfico de dispersão em pacientes com edema macular diabético mostrando uma correlação negativa e estatisticamente significativa entre a espessura foveal (EF) e a sensibilidade ao contraste (log SC) ($r = -0,63$; $P < 0,001$; $n = 41$).

No modelo multivariado, somente as variáveis logMAR ($P < 0,001$), EF ($P = 0,02$) e tempo de DM ($P = 0,05$) tiveram associação com o logSC (Tabela 3). O modelo de regressão múltipla obtido gerou a seguinte equação de predição: $\log CS = 1,744 - 0,743 (\log AV) - 0,001 (EF) + 0,01 (\text{tempo de DM})$ – Tabela 4. O modelo preditivo foi capaz de explicar 61% da variância da sensibilidade ao contraste ($R^2 = 0,61$, $F(3,37) = 19,395$, $p < 0,001$).

Tabela 4: Modelo preditivo da log SC em pacientes com EMD (n=41).

Variáveis preditoras	Coeficientes Não-Padronizados		Coeficiente Padronizado	t(41)	p
	B	Erro-Padrão	β		
Intercepto	1,744	0,15		11,391	<0,001
Log AV	-0,743	0,18	-0,50	-4,055	<0,001
EF	-0,001	0,00	-0,30	-2,369	0,02
Tempo de DM	0,01	0,01	0,21	1,982	0,05

Não foram detectadas diferenças clinicamente significativas no nível de gravidade da retinopatia pelo *ETDRS* no pré-tratamento entre os 2 grupos de tratamento ($P = 0,59$). Cerca de 50% dos pacientes de ambos os grupos se enquadram nos níveis moderados da classificação (Tabela 5). Não houve olhos com retinopatia diabética proliferativa de alto risco devido aos critérios de inclusão e exclusão. Dois pacientes em cada grupo no pré-tratamento tinham neovasos periféricos persistentes em outro lugar apesar da panfotocoagulação. Em 12 semanas, esses neovasos desapareceram no paciente do grupo 1 (nível 61 para nível 47), enquanto o paciente do grupo 2 permaneceu no mesmo nível de gravidade (nível 61). Com 12 semanas de tratamento, esses pacientes estavam com os neovasos inativos, portanto no nível 47.

Tabela 5. Grau de severidade da Retinopatia Diabética pelo ETDRS

	Group 1	Group 2	
Grau de severidade da RD n (%)			
35 – RDNP Leve	9.5	10	
43 – RDNP Moderada	14.3	20	$\chi^2=2,755$ $p=0,60$
47 – RDNP Moderada a Severa	47.6	35	
53 – RDNP Severa	19	25	
61 – RDP leve (não alto risco)	9.5	10	

RDNP: Retinopatia Diabética Não Proliferativa

RDP: Retinopatia Diabética Proliferativa

* Não houve diferença significativa entre os grupos para todos os níveis de RD - $P \geq 0.05$

5.2. Resultados pós-tratamento

Os resultados de eficácia primários e secundários estão resumidos na Tabela 6. Foi encontrado efeito de interação significativo na AV ($F_{6,234} = 22,434$; $P < 0.001$; $\eta^2 = 0,36$). Não houve diferença significativa entre os grupos de tratamento na AV em 12 e 24 semanas, respectivamente ($P = 0,12$ e $P = 0,23$, respectivamente). No entanto, o grupo 1 obteve melhora significativa de 7,6 letras em duas semanas e de 8,4 letras em 12 semanas, em comparação com o grupo 2 que melhorou 1,6 letras em duas semanas e 4,2 letras em 12 semanas (Figura 7 e Tabela 6). Olhos que ganharam ≥ 11 letras no ETDRS: o grupo 1 teve 40% e o grupo 2 somente 14% dos pacientes. Olhos que perderam ≤ 1 letra no ETDRS, o grupo 1 teve 5% e o grupo 2, 24% dos pacientes ao final das 12 primeiras semanas. (Tabela 6).

Ambos os grupos mostraram melhora da espessura foveal (EF). O efeito principal significativo para o fator de medida ($F_{6,234} = 7,350$, $P < 0,001$, $\eta^2 =$

0,16) foi observado. Não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos de tratamento relativo à EF em 12 e 24 semanas (Figura 8 e Tabela 6). Entretanto, no grupo 1, a EF obteve uma diminuição significativamente maior do pré-tratamento para a semana 2 comparada ao grupo 2 ($P = 0,01$) (Figura 8 e Tabela 6).

A SC obteve melhora significativa em ambos os grupos ao final de 12 e 24 semanas. Foi observado efeito principal significativo para o fator de medida ($F_{6,234} = 8,570$; $P < 0,001$; $\eta^2 = 0,18$). Não houve diferença significativa entre o grupo 1 e o grupo 2 na 12ª semana e 24ª semana ($P = 0,12$ e $0,52$, respectivamente) (Tabela 2). Entretanto, na semana 2, o grupo 1, alcançou um ganho significativamente maior comparado ao grupo 2 ($0,15 \pm 0,25$ vs. $0,03 \pm 0,15$ logSC, respectivamente; $P = 0,04$) (Figura 9 e Tabela 6).

Tabela 6. Características oculares e laboratoriais (HbA_{1c}) de pacientes tratados para edema macular diabético ao longo de 24 semanas.

	Group 1	Group 2	<u>P Value</u>
HbA_{1c} pré-trat. - média (%)	8.18±1.27	8.39±1.30	0.60
HbA_{1c} 12 sem. - média (%)	7.72±1.20	7.83±1.38	0.79
Δ HbA_{1c} em 12 sem. média (%)	0.46±0,10	0.46±0,11	0,84
HbA_{1c} 24 sem. - média (%)	7,46±1,18	7,53±,1,23	0,72
AV em letras - ETDRS pré-trat.	24.6±11.2	22.8±10.7	0.59
AV em letras - ETDRS 12 sem.	33.5±13.6	27.0±12.8	0.12
Δ da AV em letras – ETDRS 12 sem.	8.9±7.6	4.2±5,6	0.03*
Mediana e [AIQ] do ganho de letras na AV (ETDRS)	6.5 [4–14.7]	5.0 [0–8.5]	0.09
% de pacientes com ganho ≥ 11 letras	40.0 (8/20)	14.3 (3/21)	0.08
% de pacientes com ganho ≥ 6 letras	55.0 (11/20)	47.6 (10/21)	0.76
% de pacientes com perda ≤ 1 ou 0 letras	5.0 (1/20)	23.8 (5/21)	0.18
AV em letras - ETDRS 24 sem.	33.2±13.4	29.3±12.5	0.23
EF pré-trat. (μm)	533±128	550±207	0.75
EF 12 sem. (μm)	441±126	481±184	0.42
Δ da EF 12 sem. (μm)	91±184	69±152	0.72
EF 24 sem. (μm)	427±125	417±169	0.83
SC pré-trat. (log units)	1.14±0.36	1.11±0.29	0,71
SC 12 sem. (log units)	1,32±0,24	1,18±0,29	0,10
Δ da SC 12 sem. (log units)	0,18±0,24	0,07±0,20	0,12
SC 24 sem. (log units)	1,33±0,24	1,26±0,23	0,52
Δ da AV em letras – ETDRS 2 sem.	7.6±6.2	2.6±4.0	0.02*
Δ da EF 2 sem. (μm)	116±155	17±71	0.01*
Δ da SC 2 sem. (log units)	0,15±0,25	0,03±0,15	0.04*

Grupo 1: Pacientes com edema macular diabético tratados com injeção intravítrea de bevacizumabe + controle glicêmico otimizado ao longo de 24 semanas; Grupo 2: Pacientes com edema macular diabético tratados com injeção simulada + controle glicêmico otimizado até 12 semanas, e posteriormente, com injeção intravítrea de bevacizumabe + controle glicêmico otimizado de 12 a 24 semanas.

* P value < 0.05; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; AV: Acuidade visual; EF: Espessura foveal; SC: Sensibilidade ao contraste.

Figura 7. Colocar o p de 12 semanas. Mudanças na Acuidade Visual (AV) a partir do pré-tratamento até 24 semanas de tratamento. Média $\pm$ erro padrão da média em relação ao pré-tratamento foi significativamente maior para o grupo 1 (bevacizumabe) em relação ao grupo 2 (sham) na semana 2 (* $P = 0,02$).

Figura 8. Mudanças na Tomografia de Coerência Óptica (TCO) – medida da espessura foveal (EF) a partir do pré-tratamento até 24 semanas de tratamento. Média $\pm$ erro padrão da média em relação ao pré-tratamento foi significativamente maior para o grupo 1 (bevacizumabe) em relação ao grupo 2 (sham) na semana 2 (* $P = 0,01$).

Figura 9. Mudanças na Sensibilidade ao Contraste (SC) – média da SC partindo do pré-tratamento até 24 semanas de tratamento. Média $\pm$ erro padrão da média em relação ao pré-tratamento foi significativamente maior para o grupo 1 (bevacizumabe) em relação ao grupo 2 (sham) na semana 2 (* $P = 0,04$).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de tratamento em relação à HbA_{1c} em 12 e 24 semanas ($P = 0,79$ e $P = 0,72$) (Tabela 4). Observou-se um efeito principal significativo para o fator de medida ($F_{2,78} = 12,015$, $P < 0,001$, $\eta^2 = 0,24$), demonstrando que ambos os grupos apresentaram uma diminuição de aproximadamente 0,5% nos níveis de HbA_{1c} na 12ª semana e 0,8% na 24ª semana ($8,28 \pm 1,29$ vs. $7,78 \pm 1,29$ vs. $7,5 \pm 1,20$; $P < 0,001$).

O tratamento sistêmico para otimização do controle glicêmico nos pacientes com DM tipo 2 do estudo (ambos os grupos) foi realizado, principalmente, com as associações de metformina e sulfonilureia ($n=11$) e metformina e insulina NPH ($n=11$), seguido por metformina, sulfoniluréia e

insulina NPH (n = 6). Quatro pacientes receberam terapia única com insulina (insulina NPH ou NPH associada à insulina regular), enquanto o restante estava recebendo metformina ou gliptina ou sulfoniluréia. Apenas um paciente estava tomando insulina NPH e gliptina. Os hipoglicemiantes orais juntamente com a insulina foram ajustados nas semanas 2, 6 e 12 para atingir uma meta média de HbA1c 7,5% (7,0-7,9%).

5.3 Resultados de segurança

Houve 1 evento adverso grave: um doente do grupo 2 sofreu um ligeiro acidente vascular cerebral 2 semanas após a sua segunda injeção simulada. O paciente tinha risco de acidente vascular cerebral devido a doença cardiovascular pré-existente, e o evento foi julgado não relacionado com este estudo. Não houve eventos adversos graves ocular e sistêmico. Os efeitos adversos são mostrados na Tabela 7.

Tabela 7. Eventos adversos (EAs) e eventos adversos graves

EAs and EAs graves	Grupo 1	Grupo 2
EAs oculares, No.		
Olho vermelho após injeção, incluindo hemorragia subconjuntival	14	8
Floaters após injeção	2	0
Defeito epitelial de córnea	1	1
Aumento transitório PIO ≥ 30 mmHg	2	0
Subtotal	19	9
EAs não oculares, No.		
Gastroenterites	2	1
Vômito depois da AGF	2	1
Queda	1	2
Dores de cabeça, tonturas, cansaço	1	2
Infecção do trato urinário	1	1
Subtotal	7	7
EAs não oculares graves, No.		
AVEs	0	1
Isquemia ativa do miocárdio	0	0
Hipertensão não controlada	0	0
Internações por complicações do DM	3	2
Subtotal	3	2
Total	29	17

PIO: pressão intraocular; AGF: Angiofluoresceinografia; AVE: Acidente vascular encefálico; DM: *Diabetes Mellitus*

6. Discussão

Os resultados deste ensaio clínico randomizado, mascarado e controlado demonstraram uma grande eficácia do bevacizumabe associado ao controle glicêmico otimizado (CGO) em pacientes com edema macular diabético (EMD). O desfecho deste estudo foi alcançado com sucesso: houve melhora da sensibilidade ao contraste (SC) em ambos os grupos na 12^a e 24^a semana de

tratamento, mas com melhora significativamente maior no grupo 1 tratado com bevacizumabe e CGO, principalmente, na semana 2.

Na última década, grandes estudos têm relatado uma melhora da acuidade visual (AV) e da espessura foveal medida pela TCO em pacientes tratados com anti-VEGFs para EMD.^{22,25,78,80,82,85} O papel do efeito adjuvante do controle glicêmico não foi bem elucidado nestas populações. Os resultados do nosso estudo podem ajudar a fornecer elementos sobre esta relação.

Não houve eventos adversos sistêmicos associados com injeções intravítreas de bevacizumabe (BIV) repetidas identificados neste estudo, e nenhum evento adverso ocular grave. Foram excluídos pacientes com diabetes extremamente mal controlada ($HbA_{1c} > 11\%$) e hipertensão descontrolada. Os dois grupos de tratamento estavam bem equilibrados em termos demográficos e características basais, incluindo classificação de retinopatia (tabela 5), permitindo uma randomização fidedigna e uma boa análise. A semelhança entre os grupos antes do início do estudo é importante. Caso isso não ocorra, os resultados perdem força. Por exemplo: pesquisadores sugerem viés na alocação dos pacientes do estudo “T” (DCRnet)⁹⁷ para justificar melhor eficácia do Aflibercepte sobre os outros anti-VEGFs em pacientes com AV pior que 20/50.

Diabetes é atualmente a primeira doença crônica debilitante que afeta mais de 382 milhões de pessoas em todo o mundo. O Brasil ocupa o quarto lugar na prevalência, com cerca de 11,9 milhões de pessoas com diabetes. Aproximadamente 50% dos diabéticos tipo 2 não têm consciência de sua doença.⁹⁸ Algumas dificuldades como manter a dieta adequada, seguir os medicamentos com regularidade, fazer exercícios físicos com frequência e intensidade correta, tornam o diabetes uma doença com grande dificuldade de

adesão ao tratamento e até 73% dos pacientes diabéticos tipo 2 apresentam um baixo controle glicêmico com níveis séricos de HbA_{1c} acima de 7%.⁹⁹

A análise epidemiológica dos dados do *UKPDS* sugere que uma diminuição de 0,5% na HbA_{1c} pode equivaler a uma redução de 11,5% no risco de complicações relacionadas ao diabetes e uma redução de 1,0% na HbA_{1c} média pode reduzir o risco de doença microvascular em 37%.¹⁰⁰

Michaelides et al.²⁵ apresentaram melhora significativa da AV em pacientes com edema macular persistente que receberam bevacizumabe (BZB) em comparação ao grupo laser. Os pacientes tratados com BZB tiveram ganho médio de +8,6 letras comparado à perda de -0,5 letras para o laser, com níveis séricos de HbA_{1c} agravados em aproximadamente 0,4% no final do primeiro ano. Em nosso estudo, ambos os grupos apresentaram ganho na AV, na SC e no controle glicêmico otimizado (0,8% de queda na média da HbA_{1c}) (Tabela 6).

Alguns protocolos sugerem maior agressividade no tratamento farmacológico intravítreo após seguimento de pacientes com EMD persistente por dois ou três

anos.^{82,88} Ressaltando que a patogênese da retinopatia diabética (RD) é, praticamente, voltada para alterações vasculares oriundas da hiperglicemia.⁴⁹

Hoje, estudos correlacionam o aparecimento de complicações microvasculares, como o EMD, com níveis elevados de HbA_{1c}.¹⁰⁰ Esses dados sugerem que uma abordagem combinada sob assistência de profissionais especialistas na parte sistêmica poderia aumentar o controle diminuindo os componentes que geram danos microvasculares e, assim, evitar a necessidade de retratamento no EMD.

A medição da AV isoladamente não é responsável pela avaliação completa do estado visual. A função visual de um paciente com *diabetes mellitus* é marcadamente prejudicada, mesmo na presença de uma AV normal ou

próximo do normal.^{88,101} Rubin et al.³¹ mostraram diferenças entre a acuidade visual reduzida e a sensibilidade ao contraste. Elas foram independentemente associadas ao escore total de incapacidade visual. A acuidade visual estava associada à dificuldade em tarefas que requeriam boa resolução e adaptação às mudanças nas condições de luz, enquanto a sensibilidade ao contraste estava associada à dificuldade em tarefas que exigiam julgamentos de distância, direção noturna e mobilidade. Sokol et al.²⁸ encontraram alterações na sensibilidade ao contraste no EMD, mesmo antes da alteração da acuidade visual nos olhos sem retinopatia de fundo. Isso é explicado por uma SC prejudicada que é a capacidade de diferenciar um objeto de seu plano de fundo.¹⁰²

A SC, no pré-tratamento, mostrou correlação inversa e significativa com AV ($r = -0,70$; $P < 0,001$). Esses dados sugerem que a SC pode ser usada como um índice na predição da função visual de pacientes com EMD, pois esta dissociação indica que a medição da SC revela funções visuais que são diferentes das que estão subjacentes à AV. A SC parece estar relacionada com o envolvimento das células ganglionares, causando alterações na função retiniana secundária à alteração do metabolismo de carboidratos, em vez de uma complicação microvascular.

Atribui-se que o BZB esteve envolvido no ganho da SC em pacientes tratados para EMD, pois a melhora de $0,15 \pm 0,25$ logSC no grupo 1 (BIV) foi significativamente melhor do que $0,03 \pm 0,15$ logSC no grupo 2 no início do tratamento.

A SC parece mostrar uma parte ainda pouco estudada da função visual dos pacientes com EMD. A associação da parte sistêmica do tratamento

juntamente com a parte ocular sugere melhores resultados da SC e, consequentemente, melhora na qualidade de vida dos pacientes com EMD.³⁰

Limitações potenciais, como em todos os ensaios clínicos, existiram neste estudo, mas há fatores que valem a pena mencionar. Os pacientes não foram avaliados quanto à melhora da sensibilidade ao contraste na realização de uma tarefa da vida cotidiana.³⁷ Isso pode ser importante para diferenciar os benefícios do aprimoramento da SC. O curto tempo de avaliação do grupo 2 (simulação) de 12 semanas também limita a análise da força do controle sistêmico no tratamento do EMD. Novos estudos serão necessários para elucidar essas questões.

7. Conclusões

Considerando o uso da injeção intravítrea de bevacizumabe (BZB) associado ao controle glicêmico otimizado (CGO) no tratamento do edema macular diabético (EMD), concluiu-se que:

1) Observou-se melhora significativa na acuidade visual (AV) e sensibilidade ao contraste (SC) em ambos os grupos, sendo que o grupo 1 melhorou mais rápido pela influência do BZB;

2) Houve diferença estatisticamente significativa da espessura foveal na 24ª semana de seguimento em relação ao pré tratamento. Houve uma melhora anatômica macular com diminuição da espessura foveal avaliada por meio de análise da tomografia de coerência óptica (TCO) em ambos os grupos, sendo que o grupo 1 melhorou mais rápido pela influência do BZB;

3) Observou-se forte correlação entre SC e AV nos pacientes do estudo

no pré-tratamento pelo modelo de regressão múltipla. Porém a SC mostrou-se não concordante à AV pelo método de correlação intraclasse, comprovando-se como uma outra opção para avaliação da função visual. Observou-se, também, forte correlação entre SC e espessura foveal nos pacientes do estudo pelo modelo de regressão múltipla;

4) Notou-se melhora significativa na HbA_{1c} em ambos os grupos em 24 semanas, mas principalmente nas primeiras 12 semanas;

5) Não houve eventos adversos graves oculares e sistêmicos.

Em conclusão, os resultados deste estudo destacam ainda a importância de combinar duas terapias, tratamento sistêmico e tratamento ocular, para a melhora rápida da SC de pacientes com EMD. É importante lembrar que o Diabetes Mellitus é um distúrbio sistêmico crônico, então um melhor controle glicêmico em combinação com terapia anti-VEGF pode estabelecer um melhor padrão para o tratamento do EMD.

8. Anexos

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL

LEGAL

.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Avaliação da sensibilidade ao contraste no tratamento do edema macular diabético com bevacizumab intravítreo (Avastin®).**

2. PESQUISADOR: **Prof. Dr. Walter Yukihiro Takahashi**

CARGO/FUNÇÃO: **Médico Assistente /Chefe do Setor de Retina e Vítreo**

CRM **18052**

UNIDADE DO HCFMUSP: **Departamento de Oftalmologia.**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO **X**
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

1. DURAÇÃO DA PESQUISA: 6 (doze) meses

2. DESCRIÇÃO

O diabetes proporciona lesão no seu olho por gerar incompetência dos vasos e assim desenvolvimento de inchaço (edema) na retina ou o próprio entupimento destes vasos fazendo com que menor quantidade de sangue nutra as células da retina, e assim causando sofrimento ou morte destas.

Nos últimos anos houve o aparecimento de uma medicação denominada Bevacizumab que possui propriedades de reduzir o inchaço da retina, sendo então promissora para tratamento do acometimento ocular pelo diabetes. Vários estudos já foram publicados comprovando esta propriedade do medicamento supracitado.

No seu caso o diabetes já afetou seus olhos, com edema (acúmulo de líquido) na região central da visão, sendo assim faz-se necessário tratamento medicamentoso intraocular com bevacizumab (Avastin®) para tentar estabilizar a doença e não piorar a visão. O tratamento com injeção dentro do olho difere da aplicação de laser pois não machuca as células da retina, sendo então promissor para que o benefício visual no final do tratamento seja o melhor possível.

A realização da injeção dentro do olho tem como objetivo **estabilizar ou melhorar** a visão. Algumas vezes, mesmo fazendo a injeção intraocular pode ocorrer **diminuição** da visão, ou por aumento do inchaço da retina (edema) ou sangramento dentro do olho, entretanto a percentagem desta piora visual é muito pequena de acordo com os trabalhos publicados até o presente momento.

Sendo assim, a aplicação da injeção intraocular não é isenta de complicações como infecção, sangramento e descolamento de retina no local de entrada.

O objetivo deste estudo é documentar a alteração da visão de contraste após aplicação do bevacizumab dentro do olho.

Por volta de aproximadamente 3 anos o medicamento, bevacizumab, tem sido amplamente utilizado mundialmente em casos de diabetes com presença de inchaço da retina com melhora bastante significativa da visão.

O estudo provém de duas fases, uma fechada e outra aberta. Vocês, pacientes, serão divididos em dois grupos na primeira fase. No primeiro grupo será feita a simulação de aplicação da medicação, ou seja, aparentemente apenas toque da injeção sem penetração. No segundo grupo será feita a aplicação do bevacizumab por duas vezes no período de três meses. Você poderá estar em qualquer um dos grupos na primeira fase. A escolha de qual grupo você participará será feita através de **sorteio**.

Na segunda fase, todos vocês receberão o medicamento (injeção de bevacizumab-AVASTIN® dentro do olho) por também duas vezes no período de três meses, finalizando assim os seis meses de estudo.

Serão feitos alguns exames inicialmente: medir sua visão com a melhor correção, medir a pressão ocular, exame do fundo de olho, fotografia do fundo de olho com e sem corante e tomografia da retina (OCT). Após esta avaliação faremos aplicações dentro do olho de bevacizumabe. Este será repetido por mais três vezes durante os seis meses de tratamento com intervalos de mais ou menos 45 dias entre as aplicações do remédio dentro do olho. Serão solicitados exames de sangue para avaliar o controle do diabetes. Os exames iniciais serão repetidos no decorrer do acompanhamento.

O desconforto que pode vir a surgir refere-se à realização de exames complementares e dor discreta da injeção dentro do olho. O risco de piora da doença e da visão é maior se não for realizado o tratamento. O risco da injeção é de infecção que será minimizado com todos os cuidados de assepsia e colírio de antibióticos "pingados" no pré e pós operatório.

O exame de medida da pressão ocular é realizado instilando colírio anestésico no olho e encostando o aparelho na córnea, o que não causa prejuízo ocular. A tomografia (OCT) é realizada pingando colírio para dilatar os olhos sendo indolente para os mesmos.

A fotografia com injeção de contraste é realizada injetando o corante pela veia do paciente para após, realização de fotografia do fundo do olho estando o paciente com dilatação da pupila. Durante o exame, o paciente pode apresentar náusea e ou vômitos que na maioria das vezes apresenta resolução espontânea. Em casos extremos pode haver "coceira" e aparecimento de reação alérgica que podem ser controlados com medicação específica contida ao lado do examinador. Não existe teste específico para avaliar os indivíduos que irão apresentar reação alérgica, contudo as pessoas que apresentarem "alergias" a medicações e vários tipos de alimentos serão excluídas da realização do exame.

OBS: este exame citado a cima é o mesmo exame realizado em todos os diabéticos que apresentam alterações na circulação do olho.

Não há benefício direto para o participante. Trata-se de estudo experimental testando a hipótese de que estas novas medicações possam facilitar a sua cirurgia. Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o **Dr Augusto Alves Lopes da Motta** que pode ser encontrado no endereço Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 6º andar - Sala 6121 Telefone(s) (11) 3069-6213. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo

divulgado identificação de nenhum paciente. Você também o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também **não** há compensação financeira relacionada à sua participação.

Leia cuidadosamente este termo de consentimento livre e esclarecido e faça todas as perguntas que quiser antes de decidir se quer participar do estudo. Sua decisão de consentir em participar deste estudo é voluntária e você pode sair do estudo a qualquer momento. Se decidir não participar ou retirar-se do estudo, você não perderá os benefícios em relação ao tratamento neste hospital.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo. Eu discuti com o Dr. Daniel Araújo Ferraz sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0875/08

Título: Avaliação da sensibilidade ao contraste no tratamento do edema macular diabético com bevacizumab intravítreo

Pesquisador Responsável: WALTER YUKIHIKO TAKAHASHI

Pesquisador Executante: AUGUSTO ALVES LOPES DA MOTTA

Disciplina: Oftalmologia

Departamento: OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 20/05/2015, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

• **Carta datada de 06.04.15 - Emenda ao projeto, solicitação de prorrogação da pesquisa por mais dois anos e inclusão de Francisco Max Damico como orientador do doutorado de Augusto Motta**

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

CAPPesq, 20 de Maio de 2015

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador

Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar - CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

9. Referências

1. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2012 Mar 29;366(13):1227-39.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR). *Arch Ophthalmol* 1984; 102(4):527-32.
3. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR). *Arch Ophthalmol* 1984; 102:520-26.
4. Kinyoun J, Barton F, Fisher M, Hubbard L, Aiello L, Ferris F. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. *Ophthalmology* 1991;98:741–56.
5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796–1806.
6. The United Kingdom 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;352:837– 853.
7. Do DV, Shah SM, Sung JU, Haller JA, Nguyen QD. Persistent diabetic macular edema is associated with elevated hemoglobin A_{1c}. *Am J Ophthalmol* 2005;139:620–623.
8. Varma R, Bressler NM, Doan QV, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States. *JAMA Ophthalmol* 2014 Nov;132(11):1334-40.

9. Jonas JB. Intravitreal triamcinolone acetonide: a change in a paradigm. *Ophthalmic Res.* 38 (2006), pp. 218-245
10. Jonas JB et al. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(1):57-61
11. Ip MS, Kahana A et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:1131-6
12. Jonas JB et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular proliferative, exsudative and neovascular diseases. *Progress in Retinal and Eye Research* 2005; 24:587-611.
13. Guo S, Patel S, Baumrind B et al. Management of pseudophakic cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 2015 Mar-Apr;60(2):123-37.
14. Jonas JB, Degenring RF et al. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology* 2005; 112(4):593-8
15. Jonas JB, Kreissig I et al. Cataract surgery combined with intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Eur J Ophthalmol* 2005; 15(4):462-4
16. Adamis AP, Miller JW et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994; 118:445-50.
17. Aiello LP, Avery RL et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluids of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331:1480-7.
18. Adamis AP, Shim DT et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:66-71.

19. Tolentino MJ, McLeod DS et al. Pathologic features of vascular endothelial growth factor-induced retinopathy in a nonhuman primate. *Am J Ophthalmol* 2002; 133:373-85.
20. Tolentino MJ, Miller JW et al. Vascular endothelial growth factor is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular glaucoma in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:964-70.
21. Tolentino MJ, Miller JW et al. Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology* 1996;103:1820-8.
22. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, et al, Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology* 2009;116:1488 –97.
23. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006;26:999 – 1005.
24. Kook D, Wolf A, Kreutzer T, et al. Long-term effect of intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2008;28:1053– 60.
25. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, 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 Jun;117(6):1078-1086
26. Soheilian M, Ramezani A, Bijanzadeh B, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular

photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Retina* 2007;27:1187–95.

27. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007 Oct;114(10):1860-7.

28. Sokol S, Moskowitz A, Skarf B, Evans R, Molitch M & Senior B. Contrast sensitivity in diabetics with and without background retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1985; 103:51-54.

29. Leat SJ, Woodhouse JM. Reading performance with low vision aids: relationship with contrast sensitivity. *Ophthalmic Physiol Opt* 1993; 13: 9–16.

30. Rubin GS, Bandeen-Roche K, Huang GH, et al. The association of multiple visual impairments with self-reported visual disability: SEE project. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 64–72.

31. Rubin GS, Bandeen–Roche K, Prasada–Rao P, Fried LP. Visual impairment and disability in older adults. *Optom Vis Sci* 1994;71: 750–760.

32. Haegerstrom-Portnoy G, Schneck ME, Lott LA, Brabyn JÁ. The relation between visual acuity and other spatial vision measures. *Optom Vis Sci* 2000;77:653-662.

33. Whittaker SG, Lovie-kitchin J. Visual requirements for reading. *Optom Vis Sci* 1993;70:54-65.

34. Owsley C, Sloane ME. Contrast sensitivity, acuity, and the perception of ‘real-world’ targets. *Br J Ophthalmol* 1987; 71: 791–796.

35. Marron JA, Bailey IL. Visual factors and orientation: Mobility performance. *Am J Optom Physiol Opt* 1982;59:413-426.

36. Wood JM, Troutbeck R. Elderly drivers and simulated visual impairment. *Optom Vis Sci* 1995;72:115-124.
37. West SK, Rubin GS, Broman AT, Munoz B, Bandeen-Roche K, Turano K. How does visual impairment affect performance on task of everyday life? The SEE Project. Salisbury Eye Evaluation. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:774-780.
38. Narayan KM, Gregg EW, Fagot-Campagna A, Engelgau MM, Vinicor F (2000) Diabetes—a common, growing, serious, costly, and potentially preventable public health problem. *Diabetes Res Clin Pract* 50(Suppl 2):S77–S84
39. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes statistics report, 2017. <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/index.html>. Accessed July 15, 2018.
40. Yach D, Stuckler D, Brownell KD. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. *Nat Med* (2006) 12:62–66
41. NCD Risk Factor Collaboration NCD-RisC. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 2016 (387) (1980), pp. 1513–1530
42. Inzucchi S, Bergenstal R, Buse J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 35 (2012), pp. 1364–1379
43. Barzilay JI, Spiekerman CF, Wahl PW, et al. Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria. *Lancet* 1999 Aug

21;354(9179):622–5

44. Schuster DP, Duvuuri V. Diabetes mellitus. Clin Podiatr Med Surg 2002 Jan;19(1):79-107.

45. Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Care 1992 Dec;15(12):1875–91.

46. Preti RC, Motta AA, Maia OO Jr, et al. Relationship between diabetic retinopathy severity and the timespan between the endocrinopathy diagnosis and the first ophthalmic examination. Arq Bras Oftalmol 2010 May-Jun;73(3):240-3.

47. American Academy of Ophthalmology: Preferred practice pattern: diabetic Retinopathy. San Francisco: American Academy Ophthalmology;1993.

48. Mayer-Davis EJ, Davis C, Saadine J, et al. Diabetic retinopathy in the SEARCH for Diabetes in Youth Cohort: a pilot study. Diabet Med 2012 Sep;29(9):1148-52.

49. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, et al. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. Prog Retin Eye Res, 22 (1) (2003), pp. 1–29.

50. Franke S, dawnczynski J, Strobel J, et al. Increased levels of advanced glycation end products in human cataractous lenses. J cataract refract Surg 2003;29(5): 998-1004.

51. Ahmed N. Advanced glycation endproducts-role in pathology of diabetic complications. diabetes res clin Pract 2005;67(1):3-21.

52. Gerald P, King GL. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. Circ Res 2010 Apr 30;106(8):1319–31.

53. Zhang X, Bao S, Hambly BD, Gillies MC. Vascular endothelial growth factor A: a multifunctional molecular player in diabetic retinopathy. Int J Biochem Cell Biol

2009 Dec;41(12):2368–71.

54. Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, Duh E, Ishii H, Takagi C, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. *Diabetes* 1997 Sep 46(9):1473–80.

55. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994 Dec 1;331(22):1480–7.

56. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, Takagi H, Iwamoto MA. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 1995 Dec;113(12):1538–44.

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

58. Gualtieri M, Bandeira M, Hamer RD et al. Contrast sensitivity mediated by inferred magno- and parvocellular pathways in type 2 diabetics with and without nonproliferative retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 Feb 28;52(2):1151-5.

59. VanGuilder HD, Brucklacher RM, Patel K, et al. Diabetes downregulates presynaptic proteins and reduces basal synapsin I phosphorylation in rat retina. *Eur J Neurosci* 2008 Jul;28(1):1–11.

60. Aiello LP, Davis MD, Girach A, et al. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006 Dec;113(12):2221–30.

61. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy.

ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991 May;98(5 Suppl):823–33.

62. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995 Jan;102(1):7–16.

63. Fong DS, Ferris FL 3rd, Davis MD, Chew EY. 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 Feb;127(2):137-41.

64. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, et al. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009 Jan-Feb;54(1):1-32.

65. Schatz H, Madeira D, McDonald HR, et al. Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1991 Nov;109(11):1549–51.

66. Jain A, Collen J, Kaines A, et al. Short-duration focal pattern grid macular photocoagulation for diabetic macular edema: four-month outcomes. *Retina* 2010 Nov-Dec;30(10):1622–6.

67. Vujosevic S, Bottega E, Casciano M, et al. Microperimetry and fundus autofluorescence in diabetic macular edema: subthreshold micropulse diode laser versus modified early treatment diabetic retinopathy study laser photocoagulation. *Retina* 2010 Jun;30(6):908-16.

68. Thomas BJ, Shienbaum G, Boyer DS, Flynn HW. Evolving strategies in the management of diabetic macular edema: clinical trials and current management. *Can J Ophthalmol* 2013 Mar;48(1):22–30.

69. Lally DR, Shah CP, Heier JS. Vascular endothelial growth factor and diabetic

macular edema. *Surv Ophthalmol* 2016 Nov - Dec;61(6):759-768.

70. Lee SS, Hughes PM, Robinson MR. Recent advances in drug delivery systems for treating ocular complications of systemic diseases. *Curr Opin Ophthalmol* 2009 Nov;20(6):511–9.

71. Shah AR, Xi M, Abbey AM, et al. Short-term Efficacy of Intravitreal Dexamethasone Implant in Vitrectomized Eyes with Recalcitrant Diabetic Macular Edema and Prior Anti-VEGF Therapy. *J Ophthalmic Vis Res* 2016 Apr-Jun;11(2):183-7.

72. Pacella F, Romano MR, Turchetti P, et al. An eighteen-month follow-up study on the effects of Intravitreal Dexamethasone Implant in diabetic macular edema refractory to anti-VEGF therapy. *Int J Ophthalmol* 2016 Oct 18;9(10):1427-1432.

73. Malclès A, Dot C, Voirin N, et al. SAFETY OF INTRAVITREAL DEXAMETHASONE IMPLANT (OZURDEX): The SAFODEX study. Incidence and Risk Factors of Ocular Hypertension. *Retina* 2016 Oct 20.

74. Panozzo GA, Gusson E, Panozzo G, et al. Dexamethasone intravitreal implant at the time of cataract surgery in eyes with diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2016 Dec 16:0.

75. Sivaprasad S, Crosby-Nwaobi R, Heng LZ, et al. Injection frequency and response to bevacizumab monotherapy for diabetic macular oedema (BOLT Report 5). *Br J Ophthalmol* 97 (9) (2013), pp. 1177–1180.

76. Chun DW, Heier JS, Topping TM, et al. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 113 (10) (2006), pp. 1706–1712.

77. Nguyen QD, Tatlipina S, Shah SM, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 142 (2006),

pp. 961–969

78. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 117 (2010), pp. 2146–2151.

79. Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, et al. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol* 131 (2) (2013), pp. 139–145.

80. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 119 (2012), pp. 789–801.

81. Massin F, Bandello JG, Garweg, 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* 33 (2010), pp. 2399–2405.

82. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. RESTORE study group, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema *Ophthalmology* 118 (2011), pp. 615–625

83. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. RESTORE extension study group, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 121 (2014), pp. 1045–1053.

84. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, 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 Apr;118(4):609–14.

85. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 15 (2) (2012), pp. 171–185.
86. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 119 (8) (2012), pp. 1658–1665.
87. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 121 (11) (2014), pp. 2247–2254.
88. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology* 122 (2015), pp. 2044–2052.
89. Dosso AA, Yenice-Ustun F, Sommerhalder J, et al. Contrast sensitivity in obese dyslipidemic patients with insulin resistance. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1316–20.
90. North RV, Farrell U, Banford D. Visual function in young IDDM patients over 8 years of age; a 4-year longitudinal study. *Diabetes Care* 1997;20:1724–1730.
91. Misra S, Saxena S, Kishore P, et al. Association of contrast sensitivity with LogMAR visual acuity and glycosylated hemoglobin in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Ocul Biol Dis Infor* 2010 Jun; 3(2): 60–63.
92. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130:461–470.
93. Bonanomi MTBC, Motta AAL, Preti RC, Vasquez LM, Takahashi WY. Intravitreal Bevacizumab for Diabetic Macular Edema – A contrast sensitivity

pilot study. In: ARVO, 2010, Fort Lauderdale. Investigative Ophthalmology and Visual Science - IOVS 2010. v. 51. p. 4238-4238.

94. Pelli DG, Robson JG, Wilkins AJ. The design of a new letter chart for measuring contrast sensitivity. Clin Vision Sci 1988; 2: 187–199.

95. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. Lancet. 2010 Aug 7;376(9739):419-30. N Engl J Med 2015 Mar 26;372(13):1193-203.

96. Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. Retina 2004 Oct;24(5 Suppl):S3–19.

97. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, N Engl J Med 2015 Mar 26;372(13):1193-203

98. 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 Nov;15(11):1509-16.

99. Mendes AB, Fittipaldi JA, Neves RC, et al. Prevalence and correlates of inadequate glycaemic control: results from a nationwide survey in 6,671 adults with diabetes in Brazil. Acta Diabetol 2010 Jun;47(2):137-45.

100. Stratton IM, Cull CA, Adler AI, et al. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75) Diabetologia (2006) 49: 1761–1769

101. Stavrou EP, Wood JM. Letter contrast sensitivity changes in early diabetic retinopathy. Clin Exp Optom 2003;86(3):152–6.

102. Nordmann JP, Guiqui A, Laroche L, Denis P, Saraux H. Contrast sensitivity and diabetes. Bull 1990;90:465–9.