RONY CARLOS PRETI

**Avaliação estrutural e funcional da mácula nos
pacientes com retinopatia diabética proliferativa
submetidos à panfotocoagulação associada a
injeções intravítreas de bevacizumabe**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de: Oftalmologia

Orientador: Prof. Dr. Walter Yukihiro Takahashi

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890. de 20 de dezembro de 2010.
A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Preti, Rony Carlos

Avaliação estrutural e funcional da mácula nos pacientes com retinopatia diabética proliferativa submetidos à panfotocoagulação associada a injeções intravítreas de bevacizumabe / Rony Carlos Preti. -- São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Oftalmologia.

Orientador: Walter Yukihiro Takahashi.

Descritores: 1.Complicações do diabetes 2.Retinopatia diabética/terapia
3.Retinopatia diabética/complicações 4.Tomografia de coerência óptica/métodos
5.Lasers/utilização 6.Inibidores da angiogênese/uso terapêutico 7.Fator de crescimento
endotelial vascular/antagonistas & inibidores 8.Bevacizumabe

USP/FM/DBD-279/12

“Escolhe um trabalho de que gostes, e não terás que trabalhar nenhum
dia na tua vida”

Confúcio

“A dúvida é o princípio da sabedoria”

Aristóteles

“A humildade é a única base sólida de todas as virtudes”

Confúcio

Dedicatória

“A verdadeira felicidade está na própria casa, entre
as alegrias da família”

Leon Tostoi

À família,

A meus pais Dácio Preti e Maria Aparecida Fim, *in memoriam* que sempre semearam humildade, honestidade, determinação, apoio e são os grandes responsáveis pelo incentivo e suporte de concretização de meus sonhos.

A meus irmãos Dácio Preti Júnior e Marcus Aurélio Preti, pessoas de cujo caráter, amor pelo trabalho e vontade de vencer contagiam. A meus avós e sobrinhos, pelo apoio.

À família Hozlchuh, sobretudo os Drs. Marlene Pezzuti Holzchuh, Nilo Holzchuh e Ricardo Holzchuh, pelo acolhimento familiar, educador, carinhoso, sincero e incentivador para meu crescimento profissional.

A meus sogros, Luiz Carlos Brunhane e Maria Elizabeth Vega Brunhane pelo ajuda integral e carinhosa.

A minha esposa Priscila Brunhane Preti, pelo apoio incondicional que sempre me dá força nos momentos que preciso e faz-me sentir forte para crescer moral e espiritualmente....

“Liderança é fazer o que é certo quando ninguém
está olhando”

Geroge Van Valkenburg

“Líderes não forçam pessoas a os seguir – eles as
convidam para uma jornada”

Charles Lauer

Ao principal responsável pelo nosso crescimento profissional na especialidade de Retina e Vítreo, prof. Dr. Walter Yukihiro Takahashi, grande exemplo de humildade, caráter, trabalho e dedicação. Muito obrigado, por ter acreditado convidando-me para esta jornada.

Agradecimientos

Ao Prof. Dr. Newton Kara José, grande exemplo na Oftalmologia mundial, por ter sempre inovado e criado condições, para que eu pudesse ampliar nossos sonhos de crescimento profissional na área de retina cirúrgica.

Ao Prof. Dr. Remo Suzanna Júnior, líder e representante respeitado da Oftalmologia brasileira pelo mundo, por estar sempre incentivando a pesquisa científica, nesta que é uma das maiores universidades do mundo.

Ao Prof. Dr. Milton Ruiz Alves, dedicado, amigo, humilde apesar de seu enorme conhecimento da especialidade de Oftalmologia e na confecção de estudos, grande exemplo, professor acolhedor.

Ao Prof. Dr. Mário Luiz Ribeiro Monteiro, exemplo de dedicação à ciência e pelo excelente trabalho como coordenador da pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Hisashi Suzuki, admirável pelo conhecimento e humildade.

À Prof. Dra. Silvana Artioli Schellini pelo grande incentivo e por ter sempre compartilhado o conhecimento com a humildade de uma grande professora.

Ao Prof. Dr. Sérgio Lustosa da Cunha, *in memoriam* por ter colaborado para o senso crítico nos ensinamentos de retina.

Ao Dr. John Helal Jr, amigo acolhedor, sincero, conselheiro, honesto e grande contribuidor de nossos conhecimentos de Retina e Vítreo.

Ao Dr. Yoshitaka Nakashima, amigo acolhedor exemplo de pessoa que nos faz acreditar que a vida é mais bela com a amizade.

Ao Dr. Danilo Sone Soriano, pela amizade e incentivo em acreditar que sempre existe espaço para o bom profissional que exerce uma boa medicina.

À Dra. Lisa Mariel Vasquez Ramirez, amiga e grande contribuidora na realização dos exames dos pacientes.

À Dra. Rosa Maria Graziano, pelos ensinamentos, amparo e clareamento de idéias e ideais

Aos doutores Celso Morita, Vinicius Nascimento Paganini, João Artur Trein Junior, Pedro Carlos Carricondo, Ramon Coral Ghanem, pelos amigos que sempre foram e serão pela amizade sincera, eterna e incondicional, desde o início de nossas atividades nesta instituição, até hoje.

Ao Dr. Otacílio Maia de Oliveira Júnior, incentivador e exemplo de que a dedicação pode ser contemplada com sucesso admirável.

Aos doutores Iara Debert, Sócio Graziano, Allan Christian Pieronni Gonçalves, Alberto Carlo Cigna, pelo incentivo e afeto.

À Dra. Ana Carolina Raiza por todas as recomendações e gentilezas no incentivo de meu aperfeiçoamento profissional.

Ao Dr. Francisco Max Damico, pela contribuição no enriquecimento desta tese

À enfermeira Heloisa Helena Ramos, por ter contribuído com sua ajuda nas instalações do ambulatório, para que os pacientes fossem plenamente atendidos.

À Regina Ferreira de Almeida, dedicada, sensível e comprometida, estendendo sempre a mão e realizando tarefas com o coração de uma verdadeira amiga.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio financeiro desta pesquisa.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por me apoiar financeiramente como bolsista.

Aos médicos assistentes, pós-graduandos, residentes e estagiários da Disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela ajuda no recrutamento de pacientes e pela saudável troca de conhecimento no atendimento dos pacientes.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adotado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos, de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

	página
Lista de abreviaturas, siglas e símbolos	xvi
Lista de figuras	xix
Lista de tabelas	xxi
Lista de gráficos	xxiv
Lista de quadros	xxviii
Resumo	xxix
<i>Summary</i>	xxx
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	7
2.1 Objetivo geral	8
3 Revisão da literatura	9
3.1 Epidemiologia do Diabetes melitos (DM) e da retinopatia diabética (RD)	10
3.2 Fisiopatogenia da RD	11
3.3 Classificação e quadro clínico da RD	16
3.3.1 Acuidade visual (AV)	24
3.3.2 Sensibilidade ao contraste (SC)	26
3.3.3 Outros sintomas	28
3.4 Angiofluoresceinografia (AGF)	28
3.5 Tomografia de coerência óptica (OCT)	31
3.6 Tratamento da RD	36
3.6.1 Tratamento clínico	36
3.6.2 Fotocoagulação retiniana a <i>LASER</i>	40
3.6.3 Acetonido de Triancinolona	45
3.6.4 Bevacizumabe	46
3.6.5 Panfotocoagulação (PFC) da retina associada à Bevacizumabe	50
4 MÉTODOS	53
4.1 Tipo de estudo	54
4.2 População e amostra	54
4.2.1 Regulamentação da pesquisa	55
4.2.2 Agência de fomento	56

4.2.3	Critérios de inclusão.....	56
4.2.4	Critérios de exclusão.....	56
4.3	Visita de qualificação.....	58
4.3.1	Exame oftalmológico	58
4.3.2	Retinografia e AGF	59
4.3.3	<i>OCT</i>	60
4.3.4	Exame laboratorial	61
4.4	Tratamento	62
4.4.1	Tratamento da retina à <i>LASER</i>	62
4.4.2	Injeção intravítrea de Bevacizumabe	64
4.5	Plano de trabalho.....	66
4.6	Análise dos dados.....	68
5	RESULTADOS.....	70
5.1	Dados demográficos e clínicos dos indivíduos do estudo.....	71
5.2	Resultados da amostra total de paciente com retinopatia diabética proliferativa (RDP) de alto risco	75
5.2.1	Avaliação da AV	75
5.2.2	Avaliação da SC.....	76
5.2.3	Avaliação da AGF.....	78
5.2.3.1	Isquemia macular	78
5.2.4	Avaliação da OCT.....	79
5.2.4.1	Medidas da espessura foveal (EF)	79
5.2.4.2	Medidas de volume macular (VM).....	81
5.2.5	Correlação entre as medidas AV, SC, EF e VM.....	82
5.2.5.1	Correlação entre AV e SC.....	82
5.2.5.2	Correlação entre AV e espessura macular	84
5.2.5.3	Correlação entre SC e espessura macular	86
5.3	Pacientes com RDP alto risco e edema macular bilateral	90
5.3.1	AV.....	90
5.3.2	SC.....	91
5.3.3	<i>OCT</i>	93
5.3.3.1	EF	93
5.3.3.2	VM	94

5.3.4	Correlação entre as medidas AV, SC, EF e VM nos pacientes com RDP de alto risco e edema macular Bilateral($EF \geq 250 \mu m$)....	95
4.3.4.1	Correlação entre AV e SC	95
5.4	Avaliação intra grupo nos diferentes momentos de seguimento dos olhos dos grupos controle e estudo do total da amostra.....	103
5.4.1	AV	103
5.4.2	Avaliação da SC	105
5.4.3	Avaliação da espessura macular pela <i>OCT</i>	108
5.4.3.1	Medidas da EF	108
5.4.3.2	Medidas de VM.....	109
5.5	Avaliação intra-grupo nos diferentes momentos de seguimento dos olhos dos grupos controle e estudo dos 12 pacientes com EMD em ambos os olhos	110
5.5.1	AV	110
5.5.2	Avaliação da SC	112
5.5.3	Avaliação da espessura macular pela <i>OCT</i>	114
5.5.3.1	Medidas da EF	114
5.5.3.2	Medidas de VM.....	116
5.6	Avaliação da taxa de sangramento.....	117
5.7	Avaliação das complicações do tratamento	117
6	DISCUSSÃO	118
7	CONCLUSÕES	134
8	ANEXOS	136
9	REFERÊNCIAS.....	144

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

%	- porcentagem
<	- menor que
=	- igual a
>	- maior que
±	- mais ou menos
≤	- menor ou igual a
≥	- maior ou igual a
μm	- micrômetro
A1C	- hemoglobina glicada
AGF	- angiofluoresceinografia
AV	- acuidade visual de alto grau de contraste
BHR	- barreira hematorretiniana
BOLT	- <i>Bevacizumab or Laser Therapy</i>
CA	- Califórnia
cpg	- ciclos por grau
DCCT	- <i>Diabetes Control and Complications Study</i>
DM	- Diabetes melitos
DME	- Edema macular diabético
DO	- disco óptico
dp	- desvio-padrão
DRS	- <i>Diabetic Retinopathy Study</i>
DRT	- descolamento tracional de retina
DRVS	- <i>Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study</i>
DVP	- descolamento de vítreo posterior
Ed	- edição
EF	- espessura foveal
EFC	- espessura foveal central
EM	- edema macular
EMCS	- edema macular clinicamente significativo
EMD	- edema macular diabético

EPR	- epitélio pigmentado da retina
ERG	- eletroretinograma
ERG-mf	- eletroretinograma multifocal
et al	- e outros, do latin et alli
<i>ETDRS</i>	- <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
EUA	- Estados Unidos da América
<i>Fast Macular Thickness Map</i>	- Algoritmo rápido da espessura macular
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
GC	- grupo controle
GE	- grupo estudo
HAS	- hipertensão arterial sistêmica
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HV	- hemorragia vítrea
ICHCFMUSP	- Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IVB	- intravítrea de Bevacizumabe
<i>LASER</i>	- <i>Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation</i>
log	- logaritmo
MA	- microaneurisma
<i>Macular Thickness Map</i>	- mapa de espessura macular
mg	- miligrama
microg/ml	- micrograma por mililitros
mm ³	- milímetro cúbico
mmHg	- milímetro de mercúrio
n	- número de participante da amostra
n°	- número
ng/ml	- nanograma por mililitros
<i>NGSP</i>	- National Glycohemoglobin Standartization Program
NV	- neovasos
<i>OCT</i>	- <i>Optical Coherence Tomography</i>
OD	- olho direito
OE	- olho esquerdo

p	- significância estatística
<i>PEDF</i>	- <i>pigment epithelium-derived growth factor</i>
PFC	- panfotocoagulação
PRP	- <i>panretinal photocoagulation</i>
RCP	- Rony Carlos Preti
RD	- retinopatia diabética
RDP	- retinopatia diabética proliferativa
SC	- sensibilidade ao contraste
seg.	- segundos
<i>Stratus OCT</i>	- terceira versão comercial do OCT
™	- Marca de fantasia – do inglês, Trade Mark
TCLE	- termo de consentimento livre e esclarecido
<i>UKPDS</i>	- <i>United Kingdom Prospective Diabetic Study</i>
<i>VEGF</i>	- fator de crescimento vascular endotelial
VM	- volume macular
VMT	- volume macular total
<i>WESDR</i>	- <i>Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy</i>
ZAF	- zona avascular foveal

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Ilustração da fisiopatogenia da retinopatia diabética que tem como uma das principais consequências a neovascularização.....	14
Figura 2 -	Retinografia ilustrando a presença de hemorragia na camada da retina profunda, em chama de vela, exsudato algodinoso, microaneurisma e anormalidade microvascular intrarretiniana (IRMA).	18
Figura 3 -	Retinografia ilustrando a presença de hemorragia em chama de vela, manchas algodinosas e grande neovaso retiniano na região macular temporal superior	19
Figura 4 -	Demonstração de veias em rosário em paciente com retinopatia diabética proliferativa associada à hemorragia vítrea	20
Figura 5 -	Retinografia padrão número 2A do <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 10</i>	22
Figura 6 -	Retinografia padrão número 8A do <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 10</i>	23
Figura 7 -	Tabela de sensibilidade ao contraste (<i>VCTS 6500, Vistech Consultants Inc., Dalton, Ohio, USA</i>).....	27
Figura 8 -	Ilustração de paciente com contorno capilar da ZAF totalmente irregular	30
Figura 9 -	Demonstração de angiofluoresceinografia de retina do olho esquerdo que apresenta hiperfluorescência de disco óptico e na região temporal devido a presença de neovasos de disco óptico e retina, respectivamente.....	31
Figura 10 -	Mapa topográfico da superfície macular da retina dos olhos direito e esquerdo	33
Figura 11 -	Espessura foveal (A) e espessura foveal central (B). A média da espessura foveal é, aproximadamente, 30µm maior que a média da espessura foveal central.....	34
Figura 12 -	Ilustração das duas linhas de alta refletividade da retina	35
Figura 13 -	Demonstração dos valores de espessura da retina, de acordo com os setores definidos pelo mapa do <i>ETDRS</i>	35
Figura 14 -	Demonstração da molécula de Bevacizumabe	47

- Figura 15 -** Ilustração do mapa topográfico macular de ambos os olhos. Olho direito com edema macular e espessura foveal de 451 μm e olho esquerdo, ilustrando excelente fixação do paciente com depressão foveal em região topográfica central, sendo a espessura foveal de 220 μm . Notem na última linha do quadro à direita, os valores do volume macular total 61
- Figura 16 -** Instrumentos utilizados para a realização da panfotocoagulação retiniana. Aparelho de laser *Ophthalmas 532 Eyelite, Alcon Surgical*, acima e direita, lente *Mainster OMRA-PRP 160, Volk Instruments, Bullevue, CA, USA* e *Area Centralis Volk Instruments, Bullevue, CA, USA* e abaixo marcas de laser em setor inferior da retina 63
- Figura 17 -** Ilustração esquemática do fundo do olho direito e esquerdo e das regiões que foram submetidas a cada episódio da panfotocoagulação da retina..... 63
- Figura 18 -** Aspecto final da retina de um paciente com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e similar em ambos os olhos, que foi submetido somente a panfotocoagulação de retina no olho direito, A e panfotocoagulação de retina associada à injeção intravítrea de Bevacizumabe no olho esquerdo, B..... 73
- Figura 19 -** Paciente com retinopatia diabética proliferativa de alto risco similar em ambos os olhos associada com edema macular bilateral tendo o sido o olho direito (OD) randomizado para injeção intravítrea de Bevacizumabe. A-H, pré-tratamento. A e C, disco óptico (DO) de ambos os olhos, ilustrando a grande área de neovascularização, com abundante extravazamento na angiofluoresceinografia (AFG), B e D. I-O, 1º mês de seguimento, I e J demonstram regressão dos neovasos à AFG de ambos os olhos e M e O evidenciam aumento tanto da espessura foveal(EF) como do volume macular(VM). P-U refere-se ao 3º mês, quando se nota recorrência dos neovasos de DO no olho esquerdo (OE) e ainda ausência no OD, já se pode observar diminuição do EF e VM em comparação ao 1º mês. Ao final do 6º mês de seguimento, V-B1 o OD, V, também iniciam o processo de recorrência dos neovasos de DO e no OE, X, esta pode ser considerada maior pelo intenso extravazamento na angiofluoresceinografia. As EF do OD, Z, e OE, B1 evidenciam valores semelhantes ao pré-tratamento, F e H, respectivamente. O mesmo comportamento de variação de valores foi seguido pelo VM. Os valores da acuidade visual e sensibilidade ao contraste estão descritos acima e abaixo, respectivamente, das fotos das AGF 80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Fatores de risco para Retinopatia Diabética, de acordo com estudos epidemiológicos realizados	37
Tabela 2 -	Características clínicas e demográficas de portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012.....	71
Tabela 3 -	Correlação entre a acuidade visual e sensibilidade ao contraste em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo (grupo estudo). HC-FMUSP – 2012.....	82
Tabela 4 -	Correlação entre a acuidade visual e sensibilidade ao contraste em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana (grupo controle). HC-FMUSP – 2012.....	83
Tabela 5 -	Correlação entre a acuidade visual e espessura macular em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo (grupo estudo). HC-FMUSP – 2012	84
Tabela 6 -	Correlação entre a acuidade visual e espessura macular em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana (grupo controle). HC-FMUSP – 2012.....	85
Tabela 7 -	Correlação entre a sensibilidade ao contraste e espessura foveal em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo (grupo estudo). HC-FMUSP – 2012.....	86
Tabela 8 -	Correlação entre a sensibilidade ao contraste e espessura foveal em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana (grupo controle). HC-FMUSP – 2012.....	87

Tabela 9 -	Correlação entre a sensibilidade ao contraste e volume macular em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo (grupo estudo). HC-FMUSP – 2012.....	88
Tabela 10 -	Correlação entre a sensibilidade ao contraste e volume macular em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana (grupo controle). HC-FMUSP – 2012.....	89
Tabela 11 -	Correlação entre a acuidade visual e sensibilidade ao contraste em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo (grupo estudo), na amostra dos pacientes com edema macular bilateral. HC-FMUSP – 2012.....	95
Tabela 12 -	Correlação entre a acuidade visual e sensibilidade ao contraste em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco, submetidos à panfotocoagulação retiniana (grupo controle), na amostra de pacientes com edema macular bilateral. HC-FMUSP – 2012.....	96
Tabela 13 -	Correlação entre a acuidade visual e espessura macular em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo (grupo estudo), na amostra de pacientes com edema macular bilateral. HC-FMUSP – 2012.....	97
Tabela 14 -	Correlação entre a acuidade visual e espessura macular em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana (grupo controle), na amostra de pacientes com edema macular bilateral. HC-FMUSP – 2012.....	98
Tabela 15 -	Correlação entre a sensibilidade ao contraste e espessura foveal em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo (grupo estudo), na amostra de pacientes com edema macular bilateral. HC-FMUSP – 2012.....	99
Tabela 16 -	Correlação entre a sensibilidade ao contraste e espessura foveal em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana (grupo controle), na amostra de pacientes com edema macular bilateral. HC-FMUSP – 2012.....	100

Tabela 17 - Correlação entre a sensibilidade ao contraste e volume macular em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo (grupo estudo), na amostra de pacientes com edema macular bilateral. HC-FMUSP – 2012.....	101
Tabela 18 - Correlação entre a sensibilidade ao contraste e volume macular em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana (grupo controle), na amostra de pacientes com edema macular bilateral. HC-FMUSP – 2012.....	102
Tabela 19 - Tabela descritiva das variáveis estudadas para os grupos controle e estudo, nos pacientes da amostra total com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante. HC-FMUSP – 2012.....	138
Tabela 20 - Tabela descritiva das variáveis estudadas para os grupos controle e estudo, na amostra de doze pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante associada a edema macular diabético em ambos os olhos. HC-FMUSP – 2012.....	139
Tabela 21- Tabela descritiva do coeficiente de correlação de Sperman e p's descritivos das variáveis estudadas segundo o momento para o grupo estudo no total da amostra de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante. HC-FMUSP – 2012.....	140
Tabela 22 - Tabela descritiva do coeficiente de correlação de Sperman e p's descritivos das variáveis estudadas segundo o momento para o grupo controle no total da amostra de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante. HC-FMUSP – 2012.....	141
Tabela 23 - Tabela descritiva do coeficiente de correlação de Sperman e p's descritivos das variáveis estudadas segundo o momento para o grupo estudo nos pacientes com edema macular diabético bilateral com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante. HC-FMUSP – 2012.....	142
Tabela 24 - Tabela descritiva do coeficiente de correlação de Sperman e p's descritivos das variáveis estudadas segundo o momento para o grupo controle nos pacientes com edema macular diabético bilateral com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante. HC-FMUSP – 2012.....	143

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Comparação do número total de disparos a <i>LASER</i> da panfotocoagulação da retina em pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e similar, submetidos a panfotocoagulação da retina e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo de estudo) e panfotocoagulação da retina no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012.....	72
Gráfico 2 -	Avaliação da hemoglobina glicada em pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e similar, submetidos à panfotocoagulação da retina e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo de estudo) e panfotocoagulação da retina no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012.....	74
Gráfico 3 -	Comparação da acuidade visual de portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012.....	75
Gráfico 4 -	Comparação das médias da sensibilidade ao contraste, 1.5, 3, 6, 12 e 18 ciclos/grau dos 12 pacientes portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo), linha descontínua e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle), linha contínua. A, pré-tratamento; B, 1 mês; C, 3 meses e D, 6 meses de seguimento. HC-FMUSP – 2012.	76
Gráfico 5 -	Comparação da medida da espessura foveal de portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012	79
Gráfico 6 -	Comparação das medidas de volume macular de portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012	81

Gráfico 7 -	Comparação das medidas da acuidade visual de portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, associada a edema macular bilateral submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012.....	90
Gráfico 8 -	Comparação das médias da sensibilidade ao contraste, 1.5, 3, 6, 12 e 18 ciclos/grau dos 12 pacientes portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, associada a edema macular diabético em ambos os olhos, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo), linha descontínua e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle), linha contínua. A, pré-tratamento; B, 1 mês; C, 3 meses e D, 6 meses de seguimento. HC-FMUSP – 2012	91
Gráfico 9 -	Comparação da medida da espessura foveal de portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, associada a edema macular bilateral submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012.....	93
Gráfico 10 -	Comparação das medidas de volume macular de portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, associado a edema macular em ambos os olhos submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012.....	93
Gráfico 11 -	Avaliação intra-grupo nos diferentes momentos de seguimento, da acuidade visual de portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012.....	104
Gráfico 12 -	Avaliação intra-grupo nos diferentes momentos de seguimento da sensibilidade ao contraste nas frequências espaciais de 1,5, 3, 6, 12, 18 ciclos/grau de portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012.....	105

Gráfico 13 –	Comparação intra-grupo nos diferentes momentos de seguimento, da medida da espessura foveal de portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012	108
Gráfico 14 -	Comparação das medidas intra-grupo nos diferentes momentos de seguimento do volume macular de portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012.....	109
Gráfico 15 -	Avaliação intragrupo nos diferentes momentos de seguimento, da acuidade visual de portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, associada com edema macular em ambos os olhos submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012.....	111
Gráfico 16 -	Avaliação intragrupo nos diferentes momentos de seguimento da sensibilidade ao contraste nas frequências espaciais de 1,5, 3, 6, 12 e 18 ciclos/graus de portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante associada a edema macular diabético em ambos os olhos, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012.....	112
Gráfico 17 -	Comparação intragrupo nos diferentes momentos de seguimento, da medida da espessura foveal de portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, associada com edema macular diabético em ambos os olhos submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012.....	115

Gráfico 18 - Comparação das medidas intra-grupo nos diferentes momentos de seguimento do volume macular de portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, associada com edema macular diabético em ambos os olhos submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012.....	116
--	-----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Classificação da retinopatia diabética de acordo com a sua gravidade	21
Quadro 2 -	Plano de trabalho do grupo de estudo incluindo exames e cirurgias no momento de randomização até o sexto mês de seguimento. HC-FMUSP – 2012	67
Quadro 3 -	Plano de trabalho do grupo controle incluindo exames e cirurgias no momento de randomização até o sexto mês de seguimento. HC-FMUSP – 2012	67
Quadro 4 -	Número de pacientes, de acordo com a classificação do contorno da zona foveal avascular proposta pelo <i>ETDRS</i>	78

Resumo

Preti RC. *Avaliação estrutural e funcional da mácula nos pacientes com retinopatia diabética proliferativa submetidos à panfotocoagulação associada a injeções intravítreas de bevacizumabe* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2012.

INTRODUÇÃO: O presente estudo avaliou o tratamento com injeções intravítreas de Bevacizumabe (IVB) associadas à panfotocoagulação (PFC) da retina na retinopatia diabética proliferativa (RDP) de alto risco com ou sem edema macular (EM). **MÉTODOS:** Ensaio clínico randomizado, prospectivo, aberto e mascarado composto por pacientes com Diabetes melitos (DM) tipo 2. A acuidade visual (AV) foi medida com a tabela *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* e a sensibilidade ao contraste (SC) pela da tabela *Vistech Consultants Incorporation 6500*. Os pacientes foram submetidos a exame de angiofluoresceinografia para observação de neovascularização retiniana e isquemia macular e à tomografia de coerência óptica (OCT), para se obter a espessura foveal (EF) e o volume macular (VM). Após os exames, um dos olhos do mesmo paciente foi randomizado para realizar somente PFC, grupo controle (GC), e o outro para PFC associado a injeções IVB, grupo de estudo (GE). A hemorragia vítrea (HV) e a presença de complicações também foram avaliadas. **RESULTADOS:** Dos 42 pacientes incluídos, 35 completaram o estudo. A média de idade foi de 56 ± 8 anos, com predominância do gênero masculino 21 (60%). Vinte e seis (74%) pacientes eram portadores de Hipertensão Arterial Sistêmica com média de duração de 9 ± 10 anos. A média de duração do DM foi de 18 ± 9 anos sendo 23 (66%) usuários de insulina e 21 (68,5%), fânicos. A AV e a SC não demonstraram diferença entre os grupos no total da amostra. O GE demonstrou melhora em comparação ao GC na EF no 1º mês, e no VM nos 1º e 3º meses de seguimento. Quanto aos 12 pacientes com EM bilateral somente a EF demonstrou redução no GE no 1º mês de seguimento. Ao se avaliar os grupos separadamente, o GC apresentou agravamento da AV e SC durante todo seguimento. Houve também aumento da EF nos 1º e 6º meses e VM nos 1º, 3º e 6º meses de seguimento. O GE demonstrou estabilização da AV, SC, EF e VM. Correlacionado às funções visuais, AV com a SC, toda vez que houve piora da AV esta foi acompanhada pelo agravamento da SC em todos os momentos no GC e GE. Quando correlacionadas as AV e SC com as EF e VM, toda vez que a espessura macular aumentava, havia piora da função visual. Dos sete pacientes excluídos do estudo por apresentarem HV, cinco integravam o GC e dois o GE. Não houve aparecimento de catarata, endoftalmite e/ou aumento significativo da pressão ocular. **CONCLUSÃO:** Na RDP de alto risco, o uso adjuvante de injeções intravítreas de Bevacizumabe associadas à panfotocoagulação da retina pode estabilizar a AV, SC, EF e VM, diminuir a incidência de HV e reduzir a da espessura macular. Em relação à correlação entre as variáveis, quando houve piora da AV, esta foi acompanhada da piora da SC e o aumento da EF e VM causaram piora da AV e SC.

Descritores: 1.Complicações do diabetes 2.Retinopatia diabética/terapia 3.Retinopatia diabética/complicações 4.Tomografia de coerência óptica/métodos 5.Lasers/utilização 6.Inibidores da angiogênese/uso terapêutico 7.Fator de crescimento endotelial vascular/antagonistas & inibidores 8.Bevacizumabe

Summary

Preti RC. *Structural and functional assessment of the macula in patients with proliferative diabetic retinopathy submitted to panretinal photocoagulation associated with intravitreal injections of Bevacizumab* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”, 2012.

INTRODUCTION: This study evaluated the treatment with intravitreal injections of Bevacizumab (IVB) associated with panretinal photocoagulation (PRP) in high-risk proliferative diabetic retinopathy (PDR) with or without diabetic macular edema (DME). **METHODS:** Prospective, open and masked, randomized clinical trial, composed of patients with type 2 Diabetes Mellitus (DM). The visual acuity (VA) was measured with the *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study charts* and the contrast sensitivity (CS) through the chart of *Vistech Consultants Incorporation 6500*. Patients were submitted to a fluorescein angiography examination to observe retinal neovascularization and macular ischemia and to an optical coherence tomography (OCT) to obtain the foveal thickness (FT) and macular volume (MV). After the tests, one of the eyes from the same patient was randomized to realize only the PRP, the control group (CG), and the other for PRP associated to IVB injections, the study group (SG). Vitreous hemorrhage (VH) and presence of complications were also evaluated. **RESULTS:** Thirty-five of the forty-two patients included, completed the study. The mean age was 56 ± 8 years, with a predominance of 21 (60%) males. Twenty-six (74%) patients had systemic hypertension with a mean duration of 9 ± 10 years. The mean duration of DM was 18 ± 9 years, of which 23 (66%) were insulin users and 21 (68.5%) were phakic. The VA and CS showed no difference between groups in the total sample. The SG showed improvement compared to the CG in FT for the 1st month, and in MV for the 1st and 3rd month of follow-up. As for the 12 patients with bilateral ME, only the FT showed a reduction in the SG for the 1st month of follow-up. When evaluating the groups separately, the CG showed worsening of VA and CS at all times. There was also an increase of FT for the 1st and 6th months and of MV for the 1st, 3rd and 6th month follow-up. The SG showed stabilization of VA, CS, FT and MV. When correlated to visual functions, VA and CS, a worsening of the VA was accompanied every time by a worsening of the CS in both the CG and SG. When VA and CS are correlated to FT and MV, there was worsening of visual function whenever macular thickness increased. Of the seven patients excluded from the study by presenting VH, 5 belonged to the CG and the 2 to the SG. There was no incidence of cataracts, endophthalmitis and/or significant increase in intraocular pressure. **CONCLUSION:** In high-risk PDR, intraocular injections of Bevacizumab as an adjuvant treatment to PRP, can stabilize VA, CS, FT and MV, reduce of the incidence of VH and decrease the macular thickness. Regarding the correlation between variables, when there was a worsening of VA, this was accompanied by a worsening of the CS, and an increase in FT and MV caused the worsening of the VA and CS.

Descriptors: 1.Diabetes Complications 2. Diabetic Retinopathy/therapy 3. Diabetic Retinopathy/Complications 4. Tomography, Optical Coherence/methods 5. Lasers/utilization 6. Angiogenesis Inhibitors/therapeutic use 7.Vascular Endothelial Growth Factor/antagonists & inhibitors 8. Bevacizumab

1 Introdução

Uma das complicações microvasculares mais importantes e comuns do Diabetes melitos (DM) é a retinopatia diabética (RD), que é uma das principais causas de cegueira adquirida no mundo⁽¹⁾. Presente tanto no DM tipo 1 como no tipo 2, apresenta prevalência aumentada, sobretudo em pacientes com longo tempo de doença e mal controle glicêmico⁽²⁾. Estima-se uma prevalência de 35% em pacientes DM tipo 2 com mais de 12 anos de doença⁽¹⁾.

A RD é classificada em diferentes estádios: não proliferativa leve, moderada, grave, muito grave e o mais avançado, a RD proliferativa (RDP), quando há a formação de neovasos (NV) de retina⁽³⁾ que se subdivide em precoce e de alto risco. Em qualquer um de seus estádios, pode estar presente o edema macular diabético (EMD), que é uma complicação da RD, sendo classificado em dois tipos: clinicamente significativo ou difuso⁽⁴⁾. Na fisiopatogenia da RD, a hiperglicemia parece ser um dos fatores mais importantes para seu desenvolvimento⁽⁵⁾, desencadeando diversos tipos de lesões na retina que, consequentemente, determinam isquemia retiniana e, assim, estímulo para liberação de citocinas, dentre elas, o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), um dos grandes responsáveis pelo desenvolvimento do EMD⁽⁶⁾ e da RDP⁽⁷⁾, que pode levar os pacientes à perda visual grave⁽⁸⁾.

As lesões causadas irão acometer todas as camadas da retina afetando, consequentemente, a função visual [acuidade visual em alto grau de contraste (AV) e sensibilidade ao contraste (SC)]. A maioria dos estudos publicados sobre a RDP tem na medida da AV o único parâmetro analisado da função visual, índice que não

traduz a função visual no mundo real, em que os objetos têm diversas variabilidades em graus de contraste e frequências espaciais⁽⁹⁾. Em virtude disso, o teste de SC apresenta superioridade em relação à AV, sendo importante adotá-lo quando se avalia o efeito de um novo tratamento. Por isso, considerar a AV e a SC na avaliação dos resultados de um ensaio clínico podem fornecer um quadro mais completo do efeito desse tratamento na função visual do que as medidas isoladas⁽¹⁰⁾.

Na literatura revisada, não foi encontrado ensaio clínico randomizado que apresente também o estudo da SC no tratamento da RDP de alto risco com panfotocoagulação da retina associada a um adjuvante que, no caso, é o Bevacizumabe.

Além dos testes da função visual, exames clínicos e complementares podem ser utilizados na avaliação da RD, com a finalidade de estimar a espessura macular e, dentre eles, tem-se: biomicroscopia, retinografia e angiofluoresceinografia (AGF), entretanto a interpretação destes é subjetiva e semiquantitativa⁽¹¹⁾. Outro exame empregado é a tomografia de coerência óptica (*OCT*), que oferece maior objetividade em razão de sua acurácia e precisão e, assim, tornou mais acurada a medida da espessura macular, além de propiciar a correlação entre espessura foveal (EF) e volume macular (VM) com a função visual⁽¹²⁾.

Saber se as funções visuais AV e SC pioram, quando se tem aumento da espessura macular EF e VM, é o motivo pelo qual pesquisadores vêm correlacionando estas variáveis e seria natural acreditar que esta afirmação fosse verdadeira, entretanto, alguns estudos demonstraram resultados paradoxais de melhora da espessura macular e piora visual e melhora da AV com piora da

espessura da retina⁽¹³⁾, evidenciando que a alteração da espessura macular é só mais um dos diversos fatores que podem influir na AV⁽¹⁴⁾.

Em relação ao tratamento da RD, a hiperglicemia é o principal fator de risco para o aparecimento e progressão da doença^(15, 16); além disso o descontrole glicêmico pode prejudicar a resposta do tratamento da RDP de alto risco, pois como relatado por Mirshahi et al.⁽¹⁷⁾ a hemoglobina glicada (A1C) pode ser preditor da recorrência da RDP. Por isso, o controle glicêmico deve ser sempre enfatizado a esses pacientes⁽¹⁸⁾. Uma vez diagnosticada a RD, o tratamento a *LASER* poderá ser instituído se houver a presença de EMD⁽⁴⁾ clinicamente significativo ou difuso e/ou RDP⁽¹⁹⁾. No EMD, o tratamento a *LASER* é denominado de focal ou em grade, cujo objetivo é causar redução da espessura macular; na RDP, a técnica é denominada de panfotocoagulação (PFC) da retina⁽¹⁹⁾ e sua principal finalidade é causar a regressão dos neovasos⁽²⁰⁾.

A PFC da retina não é isenta de complicações e, dentre as principais, há o desenvolvimento do edema macular (EM)⁽²¹⁾ e a hemorragia vítrea (HV)⁽²²⁾. A fisiopatogenia do EM pós-PFC da retina ainda permanece incerta e entre as principais teorias, temos: o *LASER* causa destruição tecidual térmica e, assim, promove a liberação de citocinas, entre elas, o *VEGF*⁽²³⁾ e associado a isto tem-se o aumento da quantidade de leucócitos no polo posterior não fotocoagulado. O *VEGF* produzido leva ao aumento da permeabilidade capilar retiniana⁽²⁴⁾, proporcionando acúmulo fluido oncótico na região macular, EM.

Com relação ao aparecimento da HV pós a PFC da retina, a origem mais comum é dos NV de retina ou DO que não involuíram ou que recorreram. As principais hipóteses aventadas em relação à causa desta HV baseiam-se no aumento

de citocinas, entre elas, o VEGF, teoria bioquímica⁽²⁵⁾ versus a teoria traumática, em que a tração da hialoide dos NV e o DVP⁽²⁶⁾ são os responsáveis⁽²⁷⁾ ou a associação de ambas as teorias.

Além das complicações inerentes ao procedimento a *LASER* citadas acima, existe a taxa de insucesso da terapia, pois assim como no EMD⁽²⁸⁾ certa percentagem de indivíduos com RDP tratados com PFC da retina apresenta recorrência, permanecendo novamente sob risco de perda visual⁽²²⁾. Em razão desses índices, pesquisadores continuam à procura de novas drogas que possam ser associadas ao *LASER*, a fim de aumentar seu sucesso e minimizar suas complicações^(17, 29, 30). Dentre estas substâncias, existem os corticoesteroides como o Acetonido de Triancinolona^(31, 32) e os anti-VEGF^(14, 33) que parecem ser os mais indicados, e o Bevacizumabe e o Ranibizumabe são os mais utilizados na atualidade. Este estudo utilizou Bevacizumabe pelo custo e equivalência de efeito terapêutico⁽³⁴⁾, quando comparado com o Ranibizumabe e pelo baixo índice de complicações, como catarata e glaucoma, observados com o uso de Acetonido de triancinolona⁽³⁵⁾.

Em relação ao uso de Bevacizumabe para o tratamento do EMD, diversos autores já demonstraram sua eficácia^(36, 37). Na RDP, estudos têm sido publicados, empregando a injeção intravítrea de Bevacizumabe (IVB) como adjuvante pré-operatório da PFC da retina, com a finalidade de manter ou melhorar a AV, impedir o desenvolvimento de EM, traduzido como aumento da EF ao OCT, reduzir a incidência de HV e estudar a regressão dos neovasos^(17, 29, 30, 38-41).

Dentre as críticas a serem mencionadas sobre os estudos já publicados em relação ao uso adjuvante de injeção IVB à PFC da retina, tem-se: 1) pequeno número de pacientes^(29, 42); 2) a análise da função visual com a tabela de Snellen⁽³⁰⁾; 3)

nenhum dos autores pesquisou a SC^(29, 30); 4) nem valorizou a variável tomográfica VM; 5) apresentou diferentes modalidades de mascaramento e, alguns, nem sequer adotaram-na em seus métodos; 6) o tempo de seguimento curto; e 7) todos realizaram somente uma aplicação intraocular de Bevacizumabe.

Já foi publicado que uma única injeção IVB não regride os neovasos dos discos ópticos (DO) da totalidade dos olhos, 73%, que os NV podem recorrer já na 2ª semana da aplicação⁽⁴³⁾, sendo assim, a adoção de múltiplas injeções realizadas precocemente pode ser um tratamento mais adequado a esses pacientes.

Com relação ao tempo de seguimento, seu cálculo deve ser analisado, levando-se em consideração a duração do efeito da medicação, que se considera ser de 2 semanas⁽⁴⁴⁾ a 3 meses^(38, 43, 45). Por isso, a persistência do efeito do tratamento por 6 meses, após a injeção, parece ser o ponto final médio padrão para se avaliar a eficácia do uso adjuvante do Bevacizumabe à PFC da retina, sendo este o motivo para este ensaio clínico adotá-lo. Infelizmente, poucos estudos incluem o seguimento de 6 meses⁽⁴⁶⁾.

Finalmente, embora a PFC da retina seja o único tratamento duradouro para a RDP⁽⁴⁶⁾, a associação de adjuvantes anti-VEGF iniciou uma nova modalidade terapêutica dessa entidade, pois o uso destes, como o Bevacizumabe, pode prevenir ou minimizar as complicações relacionadas ao *LASER*⁽⁴¹⁾.

2 Objetivos

2.1 OBJETIVO GERAL

O presente ensaio clínico comparativo, mascarado, aberto e randomizado propõe-se a estudar os efeitos de uma estratégia de tratamento da RDP de alto risco, que se caracteriza em aplicações intravítreas de Bevacizumabe associada à PFC da retina sobre a:

- Função visual, medida da acuidade visual e sensibilidade ao contraste;
- Espessura macular, medida da espessura foveal e do volume macular;
- Correlação entre a função visual e a espessura macular;
- Taxa de sangramento.

3 Revisão da Literatura

3.1 EPIDEMIOLOGIA DO DIABETES MELITOS E DA RETINOPATIA DIABÉTICA

O termo DM descreve uma desordem metabólica de múltiplas etiologias, caracterizada por hiperglicemia crônica e alteração do metabolismo dos carboidratos, gorduras e proteínas, resultantes de um defeito na secreção e/ou ação da insulina⁽⁴⁷⁾. As formas mais frequentes de DM são os diabetes tipo 1 e tipo 2, sendo a última a mais comum, perfazendo cerca de 90% dos casos⁽⁴⁸⁾.

Nas Américas, o número de indivíduos com DM foi estimado em 35 milhões para o ano 2000 e projetado para 64 milhões, em 2025⁽⁴⁹⁾. Nos países desenvolvidos, o aumento ocorrerá, sobretudo, nas faixas etárias mais avançadas, decorrente do aumento da expectativa de vida e do crescimento populacional; nos países em desenvolvimento, o aumento será observado em todas as faixas etárias, em especial no grupo de 45-64 anos, no qual sua prevalência deverá triplicar⁽⁵⁰⁾.

Em estudo multicêntrico realizado no Brasil, *Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence*, Malerbi et al.⁽⁵¹⁾ concluíram que a prevalência de DM é, por volta, de 7,6% da população brasileira, tendo esta um aumento com a idade e 46% do total da prevalência não são diagnosticados. Entre os casos diagnosticados, 22,3% não estavam em tratamento, 7,9% usavam insulina, 40,7%, hipoglicemiantes e 29,1%, estavam em dieta.

É fundamental que o DM seja tratado de modo adequado para evitar o aparecimento de uma das mais importantes complicações microvasculares

específicas do DM, que é a RD, a principal causa de cegueira entre norte-americanos na faixa etária entre 20 e 64 anos, causando 8.000 novos casos de cegueira a cada ano⁽⁵²⁾. No Brasil, estima-se que metade dos pacientes portadores de DM seja afetada pela RD, sendo responsável por 7,5% das causas de incapacidade de adultos para o trabalho⁽⁵³⁾ e por 4,58% das deficiências visuais⁽⁵⁴⁾. As duas principais causas de perda visual na RD são o EMD e a RDP⁽⁵⁵⁾.

O *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR)* mostrou que o tipo e a duração do DM são fatores importantes para aparecimento e progressão da RD. Nos casos de portadores de DM do tipo 2, o estudo verificou que, em 15 anos de DM, aproximadamente 10% dos pacientes evoluíram para RDP, sendo observada maior incidência nos usuários de insulina⁽²⁾.

O *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)* e o *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*^(18, 56) já apontaram que complicações crônicas, como a RD, começam a se desenvolver quando os valores da A1C estão situados de modo permanente acima de 7%, portanto, atualmente, a manutenção do valor da A1C abaixo de 7% é considerada como uma das principais metas no controle do DM⁽⁵⁷⁾. Desse modo, ressalta-se a importância de estudos relacionados à RD, no intuito de amenizar as limitações impostas pela doença.

3.2 FISIOPATOGENIA DA RETINOPATIA DIABÉTICA

A hiperglicemia parece ser um dos fatores mais críticos para o desenvolvimento da RD, apresentando associação com uma variedade de eventos

biológicos identificados com sua progressão (ex. transporte da glicose, espessamento da membrana basal vascular, perda de pericitos e controle do fluxo sanguíneo)⁽⁵⁾. O constante excesso de glicose presente no paciente diabético não é desejado, porque seu transporte às células retinianas não é dependente da insulina⁽⁵⁸⁾, diferentemente do que ocorre na maioria dos outros órgãos, por isso, com frequência, a concentração dentro das células retinianas fica aumentada. O aumento da concentração intracelular desencadeia uma série de processos, como a via dos polióis⁽⁵⁹⁾, glicação não enzimática⁽⁶⁰⁾, estresse oxidativo⁽⁶¹⁾ e ativação da proteína kinase C (PKC)⁽⁶²⁾, que contribuem para os danos estruturais e funcionais da retina.

Para minimizar estes danos, a manutenção do controle do fluxo sanguíneo da retina é de extrema importância para que ela possa receber continuamente os nutrientes necessários a seu funcionamento. Além da hiperglicemia, outros fatores, são responsáveis pelo seu controle⁽⁶³⁾, como os fatores relaxantes e os contratores derivados do endotélio. Com relação aos relaxantes, o óxido nítrico tem a função de manutenção da vasodilatação arteriolar, assim como a estabilização das plaquetas^(64, 65) e a prostaciclina, que é uma prostaglandina derivada do endotélio⁽⁶⁶⁾. Já os contratores derivados do endotélio, a endotelina e os produtos da ciclo-oxigenase inibem ou estimulam a musculatura lisa celular e pericitos, respectivamente⁽⁶⁷⁾.

Enfatizando ainda o papel da hiperglicemia, tem-se sua colaboração para o desenvolvimento da isquemia retiniana⁽⁵⁾. Acredita-se que esta ocorra em razão do desarranjo estrutural e funcional da microcirculação da retina. Os mecanismos que têm sido propostos para o aparecimento de isquemia de retina são o espessamento da membrana basal, agregação plaquetária e ativação e/ou aderência de leucócitos⁽⁵⁾.

Entre as consequências que a isquemia da retina pode gerar na RD, a hipóxia aguda tem papel de destaque, pois, quando acontece, induz as células endoteliais da vasculatura retiniana a liberar citocinas inflamatórias⁽⁶⁸⁾. Estes mediadores inflamatórios são capazes de recrutar e promover a ativação e aderência de leucócitos⁽⁶⁹⁾ que contribuem para obstrução dos capilares retinianos levando à hipóxia adicional.

Dentre as múltiplas citocinas liberadas, o *VEGF* tem recebido atenção especial pela sua potente atividade angiogênica⁽⁷⁰⁾ e estudos publicados identificaram sua quantidade aumentada no vítreo de pacientes com DM⁽⁷¹⁻⁷⁴⁾. Desse modo, o *VEGF* age sobre as células endoteliais, sendo capaz de estimulá-las a degradar a matriz extracelular, migrar, proliferar e formar tubos^(7, 71) criando, assim, o NV da retina, que classifica a RD em proliferativa. Recentemente, ele também tem sido responsabilizado pela sobrevivência dos NV formados⁽⁷⁵⁾.

A observação de que o NV da retina ocorre adjacente às áreas de não perfusão⁽⁷⁶⁾ suporta a hipótese de que os fatores angiogênicos são liberados dos tecidos em hipóxia, que também têm sido responsáveis por elevar a expressão dos receptores das células endoteliais, indicando que a sensibilidade destes está aumentada ao *VEGF* na retina isquêmica^(77, 78). Além da proliferação dos NV, o *VEGF* também tem a propriedade de causar o EMD pois aumenta a permeabilidade vascular endotelial, quando causa o desarranjo das proteínas juncionais interendoteliais^(6, 79), incluindo a VEcadherina e as “tight junction”. Este efeito, presumivelmente, leva ao extravasamento de líquido intravascular para o espaço intersticial, gerando o edema⁽⁷⁹⁾.

Vale ressaltar que exercendo força oposta à angiogênese, pois, já foi demonstrado que ele está reduzido na hipóxia^(80, 81), tem-se o fator derivado do epitélio-pigmentado [*Pigment epithelium-derived factor (PEDF)*], que é uma glicoproteína de 50 kilodalton, originalmente, identificada nas células do epitélio pigmentado da retina (EPR)⁽⁸²⁾. Este fator tem sido identificado na maioria das células retinianas e parece ter uma variedade de funções, como o desenvolvimento neural, proteção neuronal e regulação da neovascularização^(82, 83), encontrando-se diminuído em olhos com RDP ativa⁽⁸⁴⁾. Sendo assim, o NV de retina pode ser resultante de um desequilíbrio na relação VEGF/PEDF, com aumento do VEGF e diminuição do PEDF, causando a RDP⁽⁸⁵⁾ (Figura 1).

FONTE: Adaptado de J Cai e M Boulton, 2002⁽⁵⁾

Legendas: ON = óxido nítrico; PGI2 = prostaciclina; TGFβ = fator transformador de crescimento beta; VEGF = fator de crescimento endotelial vascular; AGEs = *advanced glycation end products*; PEDF = fator derivado do epitélio pigmentado.

Figura 1- Ilustração da fisiopatogenia da retinopatia diabética que tem como uma das principais consequências a neovascularização da retina

Outro papel importante dos fatores de crescimento na fisiopatogenia da RD é a influência sobre as barreiras hematorretinianas (BHR). A característica única da retina humana é a presença de duas BHR, a interna, formada, sobretudo, pelas “tight-junctions” entre as células endoteliais adjacentes dos vasos retinianos e a externa, formada pelas células do EPR⁽⁸⁶⁾.

Na BHR interna, o VEGF influi em sua integridade, causando um desarranjo estrutural das tight-junctions do endotélio dos vasos, que acarreta o aumento à permeabilidade vascular^(87, 88) e, conseqüentemente, o edema de retina. Os vasos da retina são os grandes responsáveis pela maior quantidade de extravasamento de fluido rico em lipídeos e proteínas para o parênquima retiniano^(89, 90).

A BHR externa formada pelo EPR separa a retina neural da coriocapilar, sendo responsável pela manutenção dos processos fisiológicos normais da retina, por meio do transporte de nutrientes, água e íons, além da remoção de detritos metabólicos⁽⁹¹⁾. O aumento do VEGF leva à alteração das “tight-junction”⁽⁹²⁻⁹⁴⁾, que é refletido na diminuição da ocludina do EPR diabético isquêmico, resultando em extravasamento de substâncias e influxo de osmólitos da corrente sanguínea para a retina, gerando novamente, o edema retiniano⁽⁸⁶⁾.

Quando o edema ocorre na região macular, é chamado de EMD que pode ser dividido em inflamatório ou tracional. A patogênese do EMD por fatores inflamatórios ainda não é totalmente esclarecida⁽⁹⁵⁾. Sua evolução inicia-se com o aparecimento de edema intracitoplasmático das células de Muller (células de sustentação da estrutura do tecido retiniano) secundário à isquemia, constituindo edema citotóxico. Este edema pode evoluir para edema vasogênico por liberação tardia pelo tecido isquêmico de fatores indutores de permeabilidade, como as

prostaglandinas e o VEGF. Com a evolução do processo lesional, tem-se a necrose liquefativa das células de Muller e das células gliais adjacentes que determina a formação de cavidades cistoides predominantemente na camada externa da retina⁽⁹⁶⁾. O EMD classificado como tracional ocorre quando o tecido retiniano macular é tracionado pela hialoide posterior⁽²⁶⁾.

A presença constante e aumentada do edema macular altera a arquitetura normal e a atividade metabólica das células retinianas. Por ser a retina desprovida de circulação linfática, o edema, para ser escoado da retina, deverá percorrer dois caminhos. Primeiro, atravessar por completo a retina até alcançar a cavidade vítrea ou os vasos retinianos, e o segundo seria o bombeamento pelo EPR, o que torna o processo lento. Se o EMD for crônico ou muito intenso poderá haver lesão permanente das células retinianas e posterior gliose e, mesmo que haja absorção, não implica melhora da função visual^(97, 98).

Portanto, a adoção precoce de terapêutica que possa levar à resolução ou impedir seu aparecimento se faz necessário, a fim de preservar a função visual desses pacientes.

3.3 CLASSIFICAÇÃO E QUADRO CLÍNICO DA RETINOPATIA DIABÉTICA

No consagrado estudo *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), em que foram analisados, prospectivamente, 3.711 pacientes com DM tipo 1 e 2, as alterações no fundo de olho foram avaliadas por meio de retinografias e

campos visuais padronizados. Neste estudo, a classificação da RD usada teve importância para determinar progressão, tratamento e prognóstico da RD que, embora complexa, passou a ser o critério de referência para outros estudos.

O *ETDRS* dividiu a RD em não proliferativa, na qual há somente a presença de microaneurismas, hemorragias, manchas algodinosas, anormalidades microvasculares intrarretinianas (IRMA) e veia em rosário, e a proliferativa em que há a presença de NV da retina e/ou disco óptico⁽⁸²⁾.

Um dos sinais mais precoces da RD é representado pelos microaneurismas, que são divertículos saculares dos capilares retinianos, decorrentes da perda da função dos pericitos intramurais⁽⁹⁹⁾. Ruptura dos microaneurismas e IRMA, além de extravasamento capilar de sangue podem resultar em outro sinal que são hemorragias retinianas. A aparência clínica dessas hemorragias reflete sua profundidade na retina: hemorragias nas camadas mais profundas assumem o formato de ponto ou mancha pequena e são mais características da RD, todavia, hemorragias mais superficiais, isto é, na camada de fibras nervosas, assumem o formato de chama de vela pela disposição paralela dessa camada em relação à retina⁽¹⁰⁰⁾ (Figura 2).

Figura 2 - Retinografia ilustrando a presença de hemorragias na camada profunda da retina associada a outra em chama de vela. Observa-se também mancha algodoadosa, microaneurismas e anomalia microvascular intrarretiniana (IRMA)

Anormalidades microvasculares intrarretinianas são vasos preexistentes que se tornam “shunts” arteriovenosos, por meio das áreas de não perfusão (Figura 2) e podem ser vistas adjacentes a manchas algodonosas, que são infartos da camada de fibras nervosas⁽¹⁰⁰⁾ (Figura 3).

Figura 3 - Retinografia ilustrando a presença de hemorragia em chama de vela, mancha algodonosa e grande neovaso retiniano na região temporal superior

Com o avançar do acometimento retiniano pelo DM, observa-se o aparecimento das anormalidades do calibre venoso que, quando presentes, são indicadoras de hipóxia retiniana grave. Dentre os tipos, existem a dilatação venosa, as veias em rosário e as formações de alças que, geralmente, são encontradas adjacentes às áreas de hipóxia⁽¹⁰⁰⁾ (Figura 4).

Figura 4 - Demonstração de veias em rosário em paciente com retinopatia diabética proliferativa associada à hemorragia vítrea

O *ETDRS* avaliou todos os sinais mencionados acima e de acordo com sua presença, quantidade e tamanho classificou a RD em diferentes estádios, como demonstrado nos dados do Quadro 1. O EM pode ocorrer em qualquer um dos estádios da RD⁽⁴⁾.

Quadro 1 - Classificação da retinopatia diabética, de acordo com o acometimento retiniano, conforme sua gravidade *

Classificação	Características fundoscópicas
Retinopatia diabética não proliferativa	
A - Leve	Pelo menos, 1 microaneurisma (MA). Definição não se enquadra em B, C, D, E ou F.
B - Moderada	Hemorragias e/ou MA > que a foto padrão 2A (Figura 5). Presença de manchas algodinosas, veia em rosário e IRMA. Definição não se enquadra em C, D, E e F.
C - Grave	Hemorragia e MA > que a foto padrão 2A (Figura 5) em todos os quadrantes. Veias em rosário em dois ou mais quadrantes e IRMA > que a foto padrão 8A em, pelo menos, um quadrante (Figura 6).
D - Muito grave	Dois ou mais achados do C, acima com a definição não se enquadrando em E ou F.
Retinopatia diabética proliferativa	
E - Proliferativa Precoce	Presença de neovasos com a definição não se enquadrando em F.
F - Alto risco	NVD $\geq 1/3$ - $1/2$ área de disco. NVD e hemorragia vítrea ou pré-retiniana. NVE $\geq 1/2$ área de disco com hemorragia vítrea e pré-retiniana

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

Legendas: MA = microaneurismas; IRMA = anormalidade microvascular intrarretiniana; NVD = neovasos de disco óptico; NVE = neovasos de retina.

A seguir, a Figura 5 é uma retinografia do protocolo do *ETDRS* para demonstrar o padrão a ser considerado como RD moderada. Observam-se múltiplas hemorragias de retina na região temporal superior.

FONTE: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 10*: classificação da retinopatia diabética não proliferativa moderada⁽¹⁰¹⁾

Figura 5 - Retinografia padrão número 2A do *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 10*

A Figura 6 é outra retinografia do estudo *ETDRS*⁽¹⁰¹⁾, ilustrando a presença da IRMA, que é sinal de maior gravidade e classifica o paciente em estádios mais avançados da RD não proliferativa.

FONTE: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 10*: classificação da retinopatia diabética não proliferativa moderada⁽¹⁰¹⁾

Figura 6 - Retinografia padrão número 8A do *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 10*

Dentre as principais causas de cegueira no paciente com RD, tem-se a RDP e o EMD⁽¹⁰²⁾. Na RDP, os NV (Figura 3) podem ser originados da retina e do disco óptico (DO). O crescimento de NV ocorre ao longo da interface vitreorretiniana, e pode ocasionar fibrose pré-retiniana, sangramento para a cavidade vítrea e no espaço sub-hialoídeo, descolamento de retina tracional e, assim, grave perda visual⁽¹⁰³⁾. A RDP é classificada conforme o tamanho e localização do NV, e presença de hemorragia vítrea e/ou pré-retiniana. Dentre os tipos de RDP, há a precoce e a de alto risco (Quadro 1).

Com relação ao EMD, a constatação do espessamento de retina e/ou a presença de exsudatos duros na região macular pela observação oftalmoscópica são os principais achados usados para o diagnóstico, classificação e indicação de tratamento⁽⁴⁾. O EMD é classificado como clinicamente significativo (EMCS) quando apresenta: (1) espessamento de retina dentro de 500 μm do centro da mácula; (2) exsudatos duros dentro de uma área de 500 μm do centro da fóvea associado a espessamento de retina adjacente e (3) área de espessamento de retina de 1 diâmetro de disco óptico localizado dentro de uma área de 1.500 μm do centro da fóvea⁽⁴⁾.

O agravamento da classificação da RD pode levar a diversas disfunções visuais afetando, tanto a AV como a SC.

3.3.1 ACUIDADE VISUAL

A AV por definição é a capacidade de resolução espacial. Existem numerosas tabelas usadas no teste de AV, sendo as mais comuns a de Snellen e *ETDRS*⁽¹⁰⁴⁾. A Tabela de Snellen foi introduzida primeiramente pelo oftalmologista alemão Hermann Snellen, em 1862, e hoje é a mais usada na prática clínica em razão de sua disponibilidade e facilidade na realização do teste⁽¹⁰⁴⁾. No entanto, possui muitas desvantagens; a primeira, as linhas de pior visão (20/200 e 20/400), usualmente, contêm somente uma ou duas letras, e as de melhor visão apresentam até oito letras. Segunda, durante o teste, o examinador utiliza o método de atribuição de linha, com isto, o efeito de perder uma letra na linha de melhor visão é diferente de perder uma letra na linha de pior visão, o que leva a grandes alterações dos resultados, dificultando a avaliação estatística. Terceira, a existência de progressão irregular e arbitrária do tamanho das letras entre as linhas⁽¹⁰⁵⁾. Quarta, a diferença na facilidade

de ler as letras em determinada linha⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾. Quinta, a distância entre as linhas e as letras não é padronizada, quando as letras são colocadas muito próximas, há um efeito do contorno adjacente, chamado “crowding phenomenon”, que diminui a AV, sendo assim, linhas de pior visão têm este efeito diminuído pelo reduzido número de letras⁽¹⁰⁸⁾. Por último, a “Tabela de Snellen” nunca foi padronizada, diversos fabricantes utilizam diferentes fontes, letras, iluminação ou projeção dos optotipos⁽¹⁰⁹⁾.

Para reduzir a variabilidade e aumentar acurácia do teste da AV, a medida passou a ser realizada pela Tabela do *ETDRS* baseada na Tabela de Bailey-Lovie, que foi testada usando o protocolo *ETDRS*. Esta utiliza o método de leitura de resultados e, atualmente, é o “padrão ouro” para o teste da visão em ensaios clínicos⁽¹⁰⁴⁾.

Kaiser et al.⁽¹⁰⁴⁾ realizaram estudo comparando os valores encontrados da AV utilizando as Tabelas de Snellen e do *ETDRS* e observaram que os resultados foram melhores com esta última.

O teste da AV isolado não é adequado para o acompanhamento da RD, pois, na maioria das vezes, a redução da visão só ocorre tardiamente, mesmo com a doença causando lesões retinianas graves e irreversíveis⁽¹¹⁰⁾; assim, perde-se o principal momento para iniciar o tratamento da RD, a fase assintomática, que precede a perda visual e outros sintomas oftalmológicos^(111, 112).

Dentre os tipos de perda visual causada pela RD, tem-se o moderado e o grave. A perda visual moderada é aquela em que o paciente perde o dobro do ângulo visual, como por exemplo, de 20/20 para 20/40, e é a mais comum na RD, sendo causada, sobretudo, pelo EMCS⁽¹¹³⁾. Em relação à perda visual grave, $\leq 5/200$, que

impossibilita o paciente de realizar tarefas simples do cotidiano, esta é atribuída, mais comumente, às complicações da RDP⁽⁸⁾, como a hemorragia pré-retiniana ou vítrea, proliferação fibrovascular, descolamento tracional de retina⁽¹¹⁴⁾ e glaucoma neovascular⁽¹¹⁰⁾.

3.3.2 SENSIBILIDADE AO CONTRASTE

Ainda não estão esclarecidos os danos que a agressão da retina pelo DM pode proporcionar à SC. O acometimento dessa função visual determina o aparecimento de dificuldades, em várias situações do dia a dia⁽¹¹⁵⁾. Já é sabido que a habilidade do indivíduo em reconhecer os detalhes de um objeto é determinada, predominantemente, em como ele distingue contraste⁽¹¹⁶⁾, por isso, o teste de SC é um outro teste da função visual, que pode fornecer informações adicionais valiosas, a fim de melhor avaliar os efeitos de um determinado tratamento^(115, 117-119).

Estudos demonstraram que mesmo indivíduos diabéticos com AV normal podem apresentar algum grau de redução da SC, pois esta pode ser afetada, tanto nos pacientes com como nos sem sinais de RD^(114, 120-123) sugerindo-se que possa existir, dependendo do grau de RD, uma dissociação entre AV e SC^(124, 125). Harris et al.⁽¹²²⁾ encontraram diferença significativa na SC nas frequências espaciais de 12 e 18 ciclos por grau (cpg), comparando indivíduos normais com pacientes sem ou com RD leve.

Outro fato importante é que o acometimento da SC pela RD não tem predileção por determinada frequência espacial, isto é, afeta as baixas, médias e altas frequências espaciais^(123, 126, 127), entretanto, Sokol et al.⁽¹²⁵⁾ relataram que pacientes com DM apresentaram grande perda da SC na frequência espacial alta, 11,4 cpg.

Uma das causas que contribuem para a piora da SC na RD é o desenvolvimento da isquemia macular, como publicado por Oliver et al.⁽¹²⁸⁾. Sabe-se que na RD a isquemia macular, frequentemente, está presente e relaciona-se com os diferentes estádios da retinopatia⁽¹²⁹⁾, sendo assim, pacientes com RD avançada já podem apresentar algum grau de disfunção da função visual, mesmo sendo assintomáticos.

Atualmente, diversas tabelas são utilizadas para a medida da SC. Este estudo utilizou a *Vision Contrast Test System* (VCTS 6500, Vistech Consultants Inc., Dayton, Ohio). Esta apresenta cinco frequências espaciais, A = 1,5; B = 3,0; C = 6,0; D = 12,0; E = 18,0, representadas em cpg. Cada frequência testada inicia-se com “patches” contendo faixas de alto grau de contraste com progressiva diminuição da esquerda para a direita. O paciente simplesmente relata o “patch” de menor contraste em que ele pode identificar as faixas, Figura 7.

Figura 7 - Tabela de sensibilidade ao contraste (VCTS 6500, Vistech Consultants Inc., Dalton, Ohio, USA)

3.3.3 OUTROS SINTOMAS

Por fim, além de alterações da AV e SC, outros sintomas que o paciente diabético pode apresentar no decorrer do desenvolvimento da RD, seriam a metamorfopsia, quando a região macular é tracionada por membrana epiretiniana ou hialoide espessada e o escotoma central em virtude do EMD grave causar excessiva exsudação lipídica na região macular⁽¹⁰²⁾.

3.4 ANGIOFLUORESCENOGRRAFIA

Atualmente, a AGF é o exame complementar de escolha para avaliação da circulação da retina, é um método invasivo, através do qual o corante, fluoresceína sódica, é injetado pela veia cubital para que possa alcançar a circulação retiniana. Pela possibilidade de sua documentação, é possível comparar os exames realizados e obter uma avaliação terapêutica, evolutiva e curativa em diversas doenças da retina e do disco óptico. Novotny e Alvis foram os realizadores da primeira AGF em humanos⁽¹³⁰⁾. Em relação à interpretação do exame, deve-se atentar para a identificação de regiões de hipofluorescência e hiperfluorescência⁽¹³¹⁾.

Dentre as lesões da RD evidenciadas na AGF, os microaneurismas têm um padrão característico, podendo apresentar hipo ou hiperfluorescência, mais comum, dependendo da quantidade de hemácias em seu interior^(132, 133). Por serem providos de parede vascular incompetente, podem propiciar o aparecimento de exsudatos duros perimaculares, que podem aumentar e unirem-se uns aos outros, formando

anéis, circinatas, que causam pontos ou placas de hipofluorescência na leitura da AGF^(130, 134, 135). Seguindo a evolução da RD, com os defeitos de enchimento capilar, isto é, isquemia da retina, que se apresentam como hipofluorescentes⁽¹³⁶⁾, podem aparecer as IRMAS que, na grande maioria das vezes, têm hiperfluorescência por impregnação^(132, 137, 138).

Ainda em relação à isquemia, quando esta acomete a região macular é denominada de maculopatia isquêmica. A AGF tem fundamental importância pois permite a avaliação da mácula isquêmica. Esta pode ser realizada de três formas: pela mensuração do tamanho da ZAF^(129, 139), medida da área intercapilar perifoveal⁽¹⁴⁰⁾ e o contorno capilar perifoveal, como demonstrado pelo *ETDRS*⁽¹⁴¹⁾, Figura 8. Neste, o contorno da microcirculação capilar da ZAF foi classificado como: grau 0 (normal), grau 1 (questionável), grau 2 (quando menos que a metade da circunferência original é irregular), grau 3 (quando mais que a metade do contorno é irregular, mas algumas áreas ainda são remanescentes) e grau 4 (contorno capilar da ZAF é totalmente irregular), Figura 8. A grande utilidade desta classificação seria no entendimento de casos que apresentaram redução do EMD e não obtiveram melhora da AV.

Figura 8 - Ilustração de paciente com contorno capilar da ZAF totalmente irregular

Finalmente, no estágio mais tardio e grave da RD, RDP, a AGF tem a capacidade de identificar os NV de retina e DO que, por apresentarem sua parede vascular anormal, promovem o extravasamento do contraste, hiperfluorescência, logo nas fases iniciais do angiograma. Caso ocorram hemorragias dos NV, tem-se o sinal de hipofluorescência do contraste^(133, 137, 138) (Figura 9).

Figura 9 - Demonstração de angiofluoresceinografia do olho esquerdo, que apresenta hiperfluorescência de disco óptico e na região temporal em razão da presença de neovasos de disco óptico e retina, respectivamente

3.5 TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

A tomografia de coerência óptica já foi estabelecida como método diagnóstico, que avalia a estrutura retiniana *in vivo*; nos últimos anos, tem sido usada no diagnóstico, seguimento e medida da espessura retiniana de diferentes doenças da retina⁽¹⁴²⁻¹⁴⁴⁾.

Atualmente existe 2 tipos de tecnologia: a Time-Domain presente no *Stratus OCT*TM, que utiliza um espelho de referência móvel para a captação da imagem e a Fourier-Domain. Esta usa sinal com maior comprimento de onda e largura da banda

espectral e realiza a captação através de uma câmera *Charge-coupled device* e espectrômetro, o que proporciona maior definição do tomograma⁽¹⁴⁵⁾.

Este ensaio clínico utilizou o tomógrafo (*Stratus OCT*TM [*OCT3*]; *Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, EUA*), que apresenta a tecnologia Time-Domain de captação da imagem e passou a ser comercialmente disponível, em 2002⁽¹¹⁾. O método é não invasivo e rápido, pelo qual são obtidas imagens seccionadas transversais do tecido biológico em estudo. A preferência por este método foi em razão dos parâmetros de espessura retiniana publicados na literatura para o diagnóstico de EMD.

O mecanismo de captação da imagem pelo *Stratus OCT*TM é pela interferometria de Michelson que produz duas imagens dimensionais da luz refletida das microestruturas teciduais internas de um modo análogo ao pulso-eco do ultrassom. A resolução do *Stratus OCT*TM é de, aproximadamente, 10 e 20 μm nos planos axiais e laterais, respectivamente⁽¹⁴³⁾. O aparelho apresenta protocolos de análise, entre eles, tem-se o *retinal map analysis protocol* que ilustra um mapa de superfície da retina, como uma imagem topográfica colorida falsa, demonstrada com médias numéricas das medidas de cada um dos nove setores, como definidos no *ETDRS*^(11, 146) (Figura 10).

Dentre as medidas mais utilizadas fornecidas pelo aparelho, temos o VM e a EF. Esta foi definida como a média de espessura na região central com 1.000 μm de diâmetro do esboço do *ETDRS* (Figura 11A), já a espessura foveal central (EFC) foi definida como a espessura média do ponto de intersecção dos 6 “scans” radiais (Figura 11B)⁽¹¹⁾.

FONTE: Annie Chan, 2006⁽¹¹⁾

Figura 11 - Espessura foveal (A) e espessura foveal central (B). A média da espessura foveal é, aproximadamente, 30 μm maior que a média da espessura foveal central

A quantificação das estruturas maculares é calculada pelo algoritmo computadorizado do *Stratus OCT*TM que identifica a camada mais interna da retina na interface vitreorretiniana, colocando uma linha branca nessa região (referente à borda anterior da camada de fibras nervosas) e a camada mais externa, correspondendo à junção dos segmentos interno e externo dos fotorreceptores, na qual é colocada a outra linha branca. A distância entre as duas linhas corresponde à espessura. A medida de VM segue o mesmo princípio⁽¹⁴⁷⁾ (Figura 12).

Figura 12 - Ilustração das duas linhas de alta refletividade da retina

Ter o conhecimento da normalidade das medidas de espessura macular é relevante para identificar aqueles pacientes que apresentam EM. Em 2006, Chan et al.⁽¹¹⁾ demonstraram que a EF normal, utilizando o *Stratus OCT*TM é de $212 \pm 20 \mu\text{m}$. As médias com o desvio-padrão (dp) estão representadas em cada setor, conforme a Figura 13. A EF nunca excedeu $252 \mu\text{m}$ em nenhum dos olhos normais. Outro estudo que estimou o valor da normalidade de EF foi o publicado por Bressler et al.⁽¹⁴⁸⁾. Neste, a EF em pacientes com DM sem ou com RD leve foi de $201 \pm 22 \mu\text{m}$.

FONTE: Annie Chan, 2006⁽¹¹⁾

Figura 13 - Demonstração dos valores de espessura da retina, de acordo com os setores definidos pelo mapa do *ETDRS*

Sendo assim, parece ser consenso que a medida da EF até 250 μm é compatível com a normalidade pelo *Stratus OCT*TM e, por isso, ensaios clínicos já foram publicados utilizando a EF de ≥ 250 μm , como valor para designação de EMD⁽¹⁴⁹⁾.

Sabe-se que o EM, traduzido como espessamento de retina da região macular, é um dos principais causadores de redução da função visual avaliada pela AV e SC, por isso, se a correlação entre estas variáveis for forte o suficiente, pode-se utilizar uma como substituta da outra. Todavia, a correlação entre a AV e a espessura macular medida pelo OCT tem sido confirmada, mas sua significância é variável, demonstrando valores de 0,39 a 0,79⁽¹³⁾.

3.6 TRATAMENTO DA RETINOPATIA DIABÉTICA

3.6.1 TRATAMENTO CLÍNICO

Vários ensaios clínicos vêm sendo realizados com o objetivo de associar o incidência e a progressão da RD com diversos fatores de risco. Estes podem ainda ser classificados, como consistentes e não consistentes, de acordo com os dados dos principais estudos epidemiológicos realizados⁽¹⁵⁰⁾ (Tabela 1).

Tabela 1- Fatores de risco para Retinopatia Diabética, de acordo com estudos epidemiológicos realizados

Classificação de consistência	Fatores de riscos
Fatores de risco consistente	Duração do diabetes Hiperglicemia/valor da hemoglobina glicada Hipertensão Hiperlipidemia Gravidez Nefropatia/doença renal
Fatores de risco inconsistentes	Obesidade Cigarro Consumo de álcool moderado Sedentarismo

FONTE: Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. JAMA. 2007 Aug 22;298(8):902-16.

A associação positiva entre a duração do DM e o desenvolvimento da RD foi confirmada no estudo prospectivo *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESRD)* em pacientes com DM tipo 1 e 2⁽¹⁵¹⁾. Após 20 anos de duração de DM, quase todos os pacientes com DM tipo 1 e mais do que 60% dos com DM tipo 2 apresentaram algum grau de RD, sendo 20% do tipo proliferativo.

O *WESDR* demonstrou também que, nos portadores de DM tipo 2 não usuários de insulina (n=674), a prevalência de RD foi de 23% em pacientes com até 2 anos de DM e 57,3% naqueles com 15 anos ou mais de doença⁽¹⁵²⁾. Nos usuários de insulina, considerados os mesmos tempos de duração de DM (n=696), a prevalência foi de 30% e 84,5%, respectivamente⁽¹⁵³⁾, demonstrando também o papel desta no aparecimento da RD.

O controle glicêmico é o principal fator de risco para o aparecimento e progressão da RD^(15, 16), sendo avaliado pela dosagem da A1C. Também denominada

hemoglobina glicosilada ou glico-hemoglobina, conhecida ainda como HbA1C e, mais recentemente, apenas como A1C. O termo genérico “hemoglobina glicada” refere-se a um conjunto de substâncias formadas com base em reações entre a hemoglobina A e alguns açúcares. A expressão “hemoglobina glicosilada” tem sido erroneamente usada como sinônimo de A1C. O processo de “glicação” das proteínas envolve uma ligação não enzimática e permanente com açúcares redutores, como a glicose, ao contrário do processo de “glicosilação”, que envolve uma ligação enzimática e instável⁽¹⁵⁴⁾. Embora seja usada como uma ferramenta de diagnóstico na avaliação do controle glicêmico em pacientes diabéticos desde 1958, passou a ser cada vez mais empregada e aceita pela comunidade científica após 1993, depois de ter sido validada por intermédio dos estudos clínicos *UKPDS* e *DCCT*^(18, 56).

O *UKPDS*⁽⁵⁶⁾ avaliou por 10 anos 3.867 pacientes com DM tipo 2 recém-diagnosticados. Esse ensaio clínico randomizado demonstrou que o controle intensivo da glicemia permite redução em cerca de 25% dos riscos de complicações microvasculares, incluindo hemorragia vítrea e necessidade de fotocoagulação, quando comparado com o grupo de tratamento convencional. No entanto, existem opiniões diferentes a respeito do controle rigoroso da glicemia poder aumentar a mortalidade entre idosos⁽¹⁵⁵⁾, e até que ponto este pode influir na qualidade de vida de crianças diabéticas.

O *DCCT*, estudo realizado com 1.441 pacientes com DM tipo 1 e 6,5 anos de acompanhamento, mostrou que o controle glicêmico rigoroso apresenta efeitos adversos⁽¹⁵⁶⁾. Dentre eles, tem-se o risco de piora precoce da RD, isto ocorreu em 13,1% daqueles pertencentes ao controle rigoroso contra 7,6% dos pertencentes ao grupo de tratamento convencional. Contudo, este efeito foi revertido em 18 meses, e

nenhum caso de piora precoce evoluiu com perda visual grave. Os participantes sob este risco de piora precoce apresentavam altos valores de A1C ao início do estudo e rápida redução nos primeiros 6 meses, o fato sugere que a rápida redução da A1C, quando possível⁽¹⁵⁶⁾, deve ser evitada.

Sendo o controle glicêmico, o fator de risco independente mais relevante para a RD, o paciente deve ser instruído a aderir de forma consistente ao tratamento clínico para prevenir o aparecimento e reduzir a progressão da RD. Entretanto, em nossa prática clínica, esta aderência por parte dos pacientes, muitas vezes, não é satisfatória, porque mesmo uma grande proporção de pacientes que está sob tratamento a LASER, isto é, sob risco de perda visual, relata não fazer o controle adequado do DM⁽¹⁵⁷⁾.

Outro fator de risco modificável a ser levado em consideração é a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), que também está relacionada com o desenvolvimento e/ou piora da RD⁽¹⁵⁸⁾. O aumento da pressão sanguínea causa estresse endotelial com liberação de VEGF, alterando a autorregulação da retina, levando a aumento da pressão de perfusão e, consequentemente, à lesão⁽¹⁵⁹⁾. O *UKPDS*, iniciado em 1979, estudou os efeitos que o controle pressórico rigoroso pôde ter em 1.048 pacientes com DM tipo 2. Quando comparados os dois grupos, o de controle rigoroso (valor médio de 144/82mmHg) e outro com um controle não tão rigoroso (valor médio de 154/87mmHg), o primeiro grupo apresentou uma redução de 34%, 47% e 35% no risco de progressão RD, perda da AV e necessidade de fotocoagulação a LASER, respectivamente⁽¹⁵⁸⁾.

O fato do controle dos principais fatores de risco conhecidos para RD não ser o suficiente para prevenir o aparecimento ou progressão da RD⁽¹⁵¹⁾ sugere a

existência de fatores genéticos relacionados. No entanto, não foram realizados, até o presente, estudos de agregação familiar da RD. Além disto, as pesquisas que avaliam a associação de RD com a etnia⁽¹⁶⁰⁾ e com o sistema de antígenos leucocitários humanos^(161, 162) têm resultados conflitantes. Sendo assim, estudos prospectivos são necessários para analisar a influência relativa de cada gene no desenvolvimento e/ou progressão da RD.

3.6.2 FOTOCOAGULAÇÃO RETINIANA A LASER

Os dois grandes objetivos da fotocoagulação da retina é a regressão dos NV de retina na RDP e a espessura macular no EMD. Atualmente, o único tratamento da RDP que foi provado ser efetivo em estudos randomizados, com grande número de pacientes, é a PFC da retina⁽¹⁶³⁾, e o *DRS* foi o primeiro grande estudo a evidenciar este benefício em pacientes com RDP de alto risco.

O *DRS* foi iniciado na década de 1970 e incluiu 1.758 pacientes com RDP em, pelo menos, um olho ou RD não proliferativa grave em ambos os olhos para receber PFC retiniana ou somente observação. Após 2 anos, foi observada perda visual grave ($AV \leq 5/200$ em duas visitas consecutivas) em 6,4% dos olhos tratados versus 15,9% dos olhos não tratados, e os olhos com a característica de RDP de alto risco (Quadro 1) apresentaram o maior benefício, tendo o risco de perda visual grave reduzido em 50%⁽¹⁶⁴⁾. Contudo, nos casos de RD sem as características de alto risco, observou-se o risco de perda visual grave em 7%, o que justificou avaliar a PFC retiniana nesses pacientes em outros estudos⁽¹⁶⁵⁾. Dentre estes, o *ETDRS*, ensaio

clínico randomizado multicêntrico, demonstrou o benefício da PFC da retina também para a RD não proliferativa grave, muito grave e para RDP precoce⁽¹⁹⁾.

Outra grande contribuição deste estudo foi a definição das estratégias do tratamento da RD, de acordo com sua classificação⁽³⁾, bem como a técnica recomendada para aplicação a *LASER*^(19, 166). Conforme o *ETDRS*, o EMCS ou o edema macular difuso devem ser tratados com *LASER* focal ou em grade, respectivamente⁽¹⁶⁶⁾.

A técnica preconizada pelo *ETDRS* para a RDP seria a PFC da retina no padrão: *milder scatter* e *full scatter photocoagulation*. Na *full scatter photocoagulation*, são adotados mira de 500 µm, tempo de exposição de 0,1 seg e intensidade moderada, verificada pela coloração esbranquiçada das marcas dos disparos, sendo a distância entre as marcas de, aproximadamente, metade de seu diâmetro, iniciada a partir de dois diâmetros papilares do centro da mácula (margeando as arcadas vasculares) em direção à periferia, preservando 500 µm de retina do DO. A média de disparos é de, aproximadamente, 1.200-1.600, geralmente, em três a cinco episódios. Recomenda-se não ultrapassar 900 disparos por episódio, iniciando a aplicação pelas regiões nasal ou inferior. Observa-se que esta técnica mostrou-se superior à fotocoagulação moderada (*mild scatter photocoagulation*) e ao tratamento focal dos NV (*local photocoagulation*)⁽¹⁹⁾. Caso o paciente apresentasse EMCS, antes ou durante o tratamento, a aplicação de *LASER* focal seria considerada⁽¹⁶⁶⁾.

Em relação à indicação do tratamento na região macular, foram incluídos pacientes com classificação da RD não proliferativa moderada ou grave e AV melhor que 20/200, que apresentavam, além das definições do EMCS, áreas de

extravasamento difuso. O tratamento foi realizado em lesões dentro de dois diâmetros de disco do centro da fóvea até 500 μm do centro foveolar. Utilizou-se “spots” de 50-100 μm , tempo de exposição de 0,05 a 0,1 seg. com potência para provocar um clareamento tecidual leve a moderado. Pacientes foram submetidos a dois tipos de fotocoagulação: a focal, diretamente nos microaneurismas em áreas de extravasamento localizado e a fotocoagulação em grade, em casos de extravasamento difuso ou de exclusão capilar, nestes foram usados mira de 50 a 200 μm e uma marca de distância entre as marcas. Em 3 anos de acompanhamento, observou-se redução de 50% do risco de perda visual moderada. No entanto, 12% tiveram piora de três ou mais linhas da AV mesmo com retratamento e só 2% dos pacientes evoluíram com melhora⁽⁴⁾.

Outra técnica para tratamento do EMD foi a fotocoagulação modificada, demonstrada em um estudo que também incluiu pacientes com retinopatia diabética proliferativa (39%) e com AV maior que 20/200. O grade modificado foi aplicado em diabéticos tipo 1 e 2 e EMD difuso com ou sem edema macular cistoide diagnosticado no exame de lâmpada de fenda e confirmado na AGF⁽¹⁶⁷⁾. Por definição, EMD difuso é o extravasamento de contraste na região macular com área de dois ou mais diâmetros de DO associado ao acometimento de qualquer porção da ZAF. Com relação aos resultados da técnica modificada, 14,5% dos pacientes tiveram melhora de três ou mais linhas da acuidade visual, 60,9% mantiveram a acuidade visual e 24,6% dos olhos tratados tiveram perda de três ou mais linhas em 3 anos de seguimento⁽¹⁶⁸⁾.

Em relação ao mecanismo de ação, a fotocoagulação a *LASER* é um processo térmico, pelo qual a energia luminosa é absorvida pelo pigmento tecidual e

convertida em calor, causando assim desnaturação proteica⁽¹⁶⁹⁾. O aumento da temperatura é dependente da potência, comprimento de onda e duração do pulso do *LASER*, em associação às propriedades do tecido a ser tratado⁽¹⁷⁰⁾. Embora se conheça a interação *LASER*-tecido envolvida na fotocoagulação, a seqüela fisiológica que leva à melhora das doenças retinianas, ainda está por ser totalmente compreendida⁽¹⁷⁰⁾.

Dentre as hipóteses que podem explicá-las, a primeira seria que a injúria térmica inicial e a cicatrização decorrente causam fechamento dos capilares, reduzindo, assim, o extravasamento vascular em condições como EMD. Entretanto, esta teoria não pode ser aplicada a condições como RDP e a neovascularização de coróide, pois a fotocoagulação do elemento neovascular, geralmente, leva à recorrência e pode até agravar o processo⁽¹⁷¹⁾.

A segunda hipótese vem da observação histológica. O *LASER*, predominantemente, é absorvido pela melanina do EPR proporcionando a termodestruição desta, dos fotorreceptores adjacentes e da coriocapilar⁽¹⁷²⁾ e a cicatrização subsequente gera gliose e hiperplasia do EPR^(173, 174). Na retina normal, o oxigênio difunde-se da coriocapilar e é consumido pelos fotorreceptores, entretanto, na retina tratada com laser, a cicatrização oferece uma janela, pela qual o oxigênio pode difundir-se sem ser consumido pelos fotorreceptores, aumentando assim a tensão superficial de oxigênio na retina interna⁽¹⁷⁵⁾. Com o alívio da hipóxia na retina interna, tem-se a vasoconstrição autorregulatória, com subsequente redução do edema e diminuição da neovascularização, tanto direta como indiretamente pela redução da produção de fatores de crescimento, dentre eles, o *VEGF*^(175, 176).

E, por último, a terceira hipótese. Após a fotocoagulação, o EPR em seu processo de cicatrização produz fatores antiangiogênicos, como o *PEDF* que antagoniza o efeito do *VEGF*, reduzindo o edema e a neovascularização em condições como o EMD e NV da retina^(177, 178).

Contudo, no decorrer do uso do *LASER*, as complicações da PFC da retina foram várias e, entre eles, temos: constrição do campo visual com implicação na capacidade de dirigir^(179, 180), cegueira noturna, alteração na visão de cores, glaucoma agudo, descolamento de retina tracional⁽¹⁸¹⁾ e redução nas amplitudes do eletroretinograma⁽¹⁸²⁾. Outra aparente complicação do *LASER* é sobre a SC, como ilustrado por Khosla et al.⁽¹⁸³⁾, na qual foi observada redução temporária da SC justificada pelo efeito ofuscante do *LASER* e pela disrupção e desorientação dos fotorreceptores que retornaram à normalidade, após 3 meses do tratamento. Por último, temos o desenvolvimento ou piora do EM causado pela PFC da retina. Este é traduzido pela presença de espessamento de retina ao exame de fundo de olho, extravasamento macular à angiofluoresceinografia⁽²¹⁾ e aumento da EF ao *OCT*⁽¹⁸⁴⁾.

Dentre os primeiros estudos que constataram o desenvolvimento do EM, após a PFC da retina, há os publicados por McDonald e Schatz⁽²¹⁾ que, após a análise da AGF de 175 pacientes com RDP submetidos à PFC, evidenciaram que 43% desenvolveram aumento do EM após 6-10 semanas do tratamento. Destes, 8% desenvolveram EM crônico, com perda visual de duas ou mais linhas. Como se pode observar, foi adotada a AGF na metodologia do estudo, pois não existia *OCT* na época. Shimura et al.⁽¹⁸⁴⁾, utilizando o *OCT*, avaliaram EF dos pacientes com RD não proliferativa grave que foram submetidos à PFC da retina, observando o aumento desta ao final do tratamento.

Além das complicações mencionadas, existem as taxas de insucesso do *LASER*. Até recentemente, o único tratamento eficaz para tratamento do EMD era a fotocoagulação aplicada focalmente e em forma de grade, de acordo com padrões do *ETDRS*⁽⁴⁾. Entretanto, a AGF mostra que 24% dos olhos tratados têm reincidência ou manutenção do espessamento de retina, envolvendo o centro da mácula, no 36º mês de seguimento.

Já em relação ao papel da PFC na regressão dos neovasos da RDP, Kaiser et al.⁽²²⁾ demonstraram, em estudo de 1 ano de seguimento, que cerca de 30% dos pacientes tratados não apresentam involução dos NV de retina e, assim, necessitam de complementação da PFC ou cirurgia.

Por isso, com a finalidade de se aumentar a taxa de sucesso terapêutico e minimizar as complicações, tanto da fotocoagulação para o tratamento do EMD^(4, 166) como para a RDP⁽¹⁶⁴⁾, outras modalidades terapêuticas vêm sendo adotadas ou associadas, dentre elas, a injeção intravítrea do corticosteroide Acetonido de Triancinolona⁽³²⁾ e dos inibidores de *VEGF*, Bevacizumabe⁽¹⁷⁾ e Ranibizumabe⁽¹⁸⁵⁾, sendo estes os mais utilizados na atualidade.

3.6.3 ACETONIDO DE TRIANCINOLONA

Dentre as medicações que podem ser utilizadas na RD, tem-se o corticoesteroide, Acetonido de Triancinolona, que pode ser injetado na cavidade vítrea e demonstrar resultados promissores no tratamento do EMD não responsivo à fotocoagulação a *LASER*^(35, 186). Em relação a seu uso no tratamento da RDP, Bandello et al.⁽³¹⁾ observaram que associada à PFC da retina causou regressão dos

NV de retina, assim como do EMD, fato este também evidenciado por Maia Jr et al.⁽³²⁾. Entretanto, os efeitos adversos podem ser graves, como catarata e glaucoma que, em alguns casos, são intratáveis, o que limita, de certa forma, o seu uso na prática diária⁽¹⁸⁷⁾.

3.6.4 BEVACIZUMABE

Aproximadamente, 59% dos pacientes com RDP irão responder à PFC retiniana com regressão da neovascularização em 3 meses⁽¹⁸⁸⁾ e, quase 40% dos casos permaneceram com os NV em atividade⁽¹⁸⁹⁾. Por isso, muitos pacientes necessitarão de complementação adicional de *LASER* realizado e 4,5%, de vitrectomia pars plana após a PFC⁽¹⁹⁰⁾, isto pode ser decorrente da permanência de concentrações intraoculares elevadas de *VEGF*.

Também foi demonstrado que a PFC da retina induz o aumento de *VEGF* intravítreo pelo recrutamento de macrófagos, que são um dos responsáveis pela sua produção⁽¹⁹¹⁻¹⁹⁵⁾. Estes agem como uma citocina pró-inflamatória que promove a ligação dos leucócitos a células endoteliais, um passo essencial em direção à inflamação, isquemia⁽¹⁹⁶⁾ e aumento da permeabilidade vascular retiniana^(177, 197). Sendo assim, pesquisadores vêm tentando a associação de anti-*VEGF* à PFC da retina para maximizar seus resultados^(17, 29, 42) e impedir seus efeitos deletérios.

Atualmente, vários estudos vêm avaliando o papel dos agentes anti-*VEGF* para o tratamento de doenças oculares associadas a processos de neovascularização e exsudação retiniana e/ou de coróide^(34, 198). Contudo, poucos são os que objetivam o uso destes para reduzir ou evitar as complicações da PFC da retina causados na

mácula. Dentre os anti-*VEGF* mais utilizados, Bevacizumabe⁽¹⁹⁹⁾ tem papel de destaque.

O Bevacizumabe (Figura 14) (*Avastin; Genentech, Inc.; South San Francisco, CA*) é um anticorpo recombinante monoclonal humanizado, que age inibindo todas as isoformas do VEGF, sendo aprovado pelo “Food and Drug Administration”⁽²⁰⁰⁻²⁰⁴⁾, em 26 de fevereiro de 2004, para o tratamento no câncer colorretal metastático, associado à quimioterapia baseada no 5-fluoracil⁽²⁰⁰⁾.

Figura 14 - Demonstração da molécula de Bevacizumabe

Apesar da administração ocular ser considerada “off-label”, o uso intravítreo de Bevacizumabe já está consagrado na literatura para o tratamento de doenças vasculares coriorretinianas, sendo encontrados cerca de 1.329 artigos com termos “Bevacizumab and Eye” e “Bevacizumab and Retinopathy” em pesquisa na base de dados PubMed. Os primeiros relatos de uso do Bevacizumabe em oftalmologia, por meio de injeção intravítrea em afecções coroideias e retinianas⁽²⁰⁵⁾, datam de agosto de 2005.

Em relação a estudos de segurança, Manzano et al.⁽²⁰⁶⁾ reportaram a ausência de sinais de toxicidade retiniana com o Bevacizumabe intravítreo nas dosagens

variando de 0,5 a 5 mg por meio de estudos eletrorretinográficos e dados de histologia em coelhos albinos. O primeiro estudo de segurança em humanos foi publicado em 2006⁽²⁰⁷⁾. De acordo com dados da pesquisa envolvendo degeneração macular com neovascularização de coróide, o uso intravítreo de Bevacizumabe resultou em melhora da resposta pelo eletrorretinograma multifocal e relativa estabilização das respostas do eletrorretinograma de campo total sugerindo, respectivamente, melhora da função macular e ausência de toxicidade mensurável à retina externa⁽²⁰⁷⁾.

Bakri et al.⁽²⁰⁸⁾ descreveram a farmacocinética de 1,25 mg de Bevacizumabe intravítreo em um estudo experimental em coelhos. A concentração do medicamento foi medida no humor aquoso, vítreo e sérico. Embora a concentração vítrea de Bevacizumabe decline de modo monoexponencial com meia-vida de 4,32 dias, concentrações >10 microg/ml foram encontradas no humor vítreo por 30 dias. A concentração no humor aquoso do olho injetado alcança seu pico de 37,7 microg/ml 3 dias após a administração. A concentração sérica máxima de 3,3 mug/ml foi atingida 8 dias após a injeção intravítrea e a concentração reduz-se abaixo de 1 microg/ml após 29 dias.

Concentração bastante reduzida de Bevacizumabe foi detectada no vítreo do olho contralateral, variando de 0,35 ng/ml no primeiro dia a 11,17 ng/ml na quarta semana. Em relação ao humor aquoso do olho contralateral, o pico de concentração foi atingido na primeira semana, 29,4 ng/ml, e reduziu para 4,56 ng/ml na quarta semana⁽²⁰⁸⁾. Beer et al.⁽²⁰⁹⁾ demonstraram que uma única injeção IVB pode causar bloqueio completo do VEGF por 4 semanas com meia-vida intravítrea de, aproximadamente, 3 dias.

A dose adequada e o regime de doses do uso de Bevacizumabe para a RD permanece incerto. A maioria dos estudos tem utilizado a dose de 1,25 mg^(17, 38, 210, 211). Avery et al.⁽⁴⁴⁾ não reportaram diferença significativa entre o efeito de várias doses de Bevacizumabe, variando de 6,2µm a 1,25mg, na neovascularização da retina. Com relação à frequência de injeção intravítrea para a RDP, esta também permanece incerta com grande proporção dos pesquisadores realizando nova injeção IVB em caso de recorrência de neovascularização da retina⁽¹⁸⁹⁾, conduta esta seguida também para o EMD⁽²¹²⁾.

Apesar de seu grande efeito benéfico sobre a neovascularização e o EMD, a injeção IVB não é isenta de complicações, dentre elas, tem-se o descolamento de retina tracional (DRT) em pacientes com RDP. O mecanismo para tal ocorrência pode ser pela aceleração da oclusão dos neovasos e substituição dos mesmos por tecido fibroso⁽²¹³⁾, que leva à contração, causando o DRT^(214, 215, 216). Outros efeitos colaterais do Bevacizumabe incluem hemorragias de retina, presumivelmente, pela inibição de todas as isoformas do VEGF-A⁽²¹⁷⁾, aumento transitório da pressão intraocular⁽²¹⁸⁾, uveíte^(218, 219), endoftalmite, lesão do cristalino e perda visual aguda⁽²²⁰⁾.

Existem controvérsias a respeito do aparecimento da concentração sistêmica terapêutica no olho contralateral. Avery et al.⁽⁴⁵⁾ relataram em dois pacientes redução sutil do extravasamento da neovascularização iriana e retiniana no olho contralateral, que não foram submetidos ao tratamento.

Em contraste, no estudo de Velez-Montoya et al.⁽²²¹⁾, dos 23 pacientes inclusos, todos apresentavam o diagnóstico de EMD bilateral difuso. Em razão do olho contralateral não ter apresentado melhora da AV e EF, o efeito sistêmico parece

ser improvável. Michaelis et al.⁽²¹²⁾, no estudo Bevacizumab or *LASER* therapy (*BOLT*), publicaram também que este efeito parece não ocorrer. Estudos adicionais são necessários para avaliar os efeitos colaterais sistêmicos dos anti-*VEGF*, sobretudo, em indivíduos diabéticos com comorbidades significativas.

Fung et al.⁽¹⁹⁹⁾ realizaram estudo com a participação de 70 centros de 12 países e relataram 7.113 injeções em 5.228 pacientes, mostrando que a injeção IVB tem sido realizada mundialmente para doenças oculares. O reduzido número de notificações de efeitos adversos oculares ou sistêmicos demonstrou ser esta medicação segura. Contudo, dentre eles, temos: lesão cristalíniana [(n=1 (0,01%)], endoftalmite [n=1 (0,01%)], descolamento de retina [n=3 (0,04%)], oclusão da artéria central da retina [n=1 (0,01%)], hemorragia subretiniana [n=4 (0,06%)] e rotura do epitélio pigmentado [n=4 (0,06%)].

3.6.5 PANFOTOCOAGULAÇÃO DA RETINA ASSOCIADA A BEVACIZUMABE

Shin et al.⁽⁴²⁾ estudaram 12 pacientes com RDP de alto risco, tendo sido realizado PFC com somente uma sessão em um olho e injeção IVB e PFC da retina no olho contralateral. Comparando os resultados, não houve diferença estatisticamente significativa entre os olhos em relação à AV. O estudo foi retrospectivo, com curto período de seguimento, 12 semanas, com pouco número de pacientes, além de não ter sido mencionado o controle clínico, A1C.

Tonello et al.⁽²⁹⁾ avaliaram o efeito da PFC associada ao Bevacizumabe, grupo de estudo, e somente PFC da retina, grupo controle, sobre a AV e a área total de extravasamento dos NV em pacientes com RDP de alto risco. O estudo não

evidenciou diferença estatisticamente significativa da AV entre os grupos. Em relação à área de extravasamento, esta apresentou melhora nas 4^a, 9^a e 16^a semanas de seguimento no grupo de estudo. Neste estudo, entretanto, não houve mascaramento dos examinadores, sobretudo do investigador responsável pela AV.

Mirshahi et al.⁽¹⁷⁾ estudaram 40 pacientes com DM tipo 2 e RDP. O estudo foi mascarado, sendo realizada injeção simulada no olho contralateral, e foi avaliado o efeito da injeção IVB associada à PFC da retina na RDP. Concluíram que a terapia combinada apresentou 87,5% de regressão dos neovasos contra 25% do grupo controle durante 16 semanas de seguimento. Mas, a neovascularização mostrou recorrência e, na 16^a semana, a diferença entre os dois grupos desapareceu e só dez pacientes demonstraram regressão angiográfica completa de neovascularização. Após a avaliação dos dados, foi evidenciada a correlação da A1C com a mesma. A AV também não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, após o tratamento⁽²⁹⁾.

O estudo de Cho et al.⁽³⁰⁾ apresentou metodologia com enfoque na AV e na EFC, sem avaliar a SC, tendo sido inclusos somente pacientes com AV > 20/40; sendo randomizados 41 olhos com RDP para os seguintes grupos: o grupo só de PFC, grupo controle e o de PFC associado com Bevacizumabe, grupo de estudo. Neste estudo, 22 olhos apresentavam EMCS, que foram distribuídos, igualmente, entre os dois grupos. O grupo controle apresentou pior AV, quando comparado ao grupo de estudo, que também mostrou redução da EFC nos 1º e 3º meses de seguimento. O subgrupo de olhos com somente EMCS não demonstrou alteração estatisticamente significativa da AV, entretanto, foi evidenciada melhora na EFC nos

1º e 3º meses no grupo de estudo. Nos olhos sem EMCS, no grupo controle, a AV e a EFC pioraram nos 1º e 3º meses de seguimento.

Mason et al.⁽⁴¹⁾ estudaram 40 pacientes com RDP associada à EMD, tendo demonstrado que o grupo de estudo PFC da retina associado à injeção IVB evidenciou melhora da AV e EF em relação ao grupo controle, somente a PFC da retina em 6 meses de acompanhamento.

4 Métodos

4.1 TIPO DO ESTUDO

Ensaio clínico prospectivo, mascarado, comparativo, randomizado e aberto com duração de 6 meses.

4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A amostra compôs-se de pacientes atendidos na Clínica Oftalmológica do HC-FMUSP, setor de Retina e Vítreo, que se dispuseram a ser acompanhados por este protocolo, sendo o estudo conduzido entre março de 2011 e junho de 2012.

O estudo apresentou amostra constituída consecutivamente de 42 pacientes com RDP alto risco; para tanto, aproximadamente, 600 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.

Os pacientes que fizeram parte da amostra foram os que concordaram em participar, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), que obedeceu às recomendações da Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde.

Ambos os olhos do mesmo paciente foram randomizados para o estudo. Os olhos pertencentes ao grupo do estudo foram os que receberam PFC retiniana associada a injeções de IVB, e os olhos do grupo controle, somente PFC da retina.

As vantagens de se ter incluído os olhos do mesmo paciente na composição da amostra é que, geralmente, os indivíduos apresentam grande similaridade em relação à classificação da RDP, sendo assim podem ser recrutados maior número de olhos, além disso minimizam a influência de fatores sistêmicos e/ou outras comorbidades, proporcionando uma amostra mais homogênea.

O método de randomização usado foi a randomização simples, na qual os olhos dos participantes são colocados diretamente nos grupos de estudo e controle, sem etapas intermediárias e, nesse caso, foi usado o método de sorteio com moeda para o olho pertencente ao grupo do estudo, sendo cara ao OD e coroa ao OE^(222, 223).

4.2.1 REGULAMENTAÇÃO DA PESQUISA

Esta pesquisa foi submetida à Comissão de Ética para Análise de Projetos e de Pesquisa da Diretoria Clínica do HC-FMUSP e aprovada, sob o Protocolo de Pesquisa nº 0277/10 (Anexo A).

O protocolo foi enviado à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa pelo fato de o Bevacizumabe não ter a consideração para tratamento ocular em sua bula, tendo sido, posteriormente, aprovado (Anexo A).

O projeto está registrado no ClinicalTrials.gov sob o número de identificação NCT01389505(<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01389505?term=diabetic+retinopathy+Brasil&rank=5>).

4.2.2 AGÊNCIA DE FOMENTO

O estudo foi fomentado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, sob Registro nº 2009/08895-1. O aluno recebeu bolsa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior por demanda social.

4.2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Acuidade visual em alto grau de contraste $\geq 20/200$ (≤ 1.0 logMAR) em ambos os olhos;
- Idade superior a 18 anos;
- Portadores de DM tipo 2;
- Pacientes com e sem EMD;
- Presença de RDP de alto risco similar em ambos os olhos;
- Indicação de PFC em ambos os olhos; e
- Satisfatória fixação para a realização dos exames e colaboração suficiente para PFC e injeção intravítrea.

4.2.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Tratamento prévio da RD (*LASER*, medicações intravítreas ou cirurgias intraoculares);
- Hemorragia vítrea ou pré-retiniana;

-
- Presença de alteração na interface vitreorretiniana, como membrana epiretiniana, buraco macular, descolamento de retina e síndrome de tração vitreorretiniana;
 - Atrofia macular, exsudatos duros densos na fóvea ou outras doenças maculares;
 - Opacidade de meios que dificultem os procedimentos terapêuticos, realização de exames clínicos e complementares ou que afetem a AV (catarata, lesões corneanas e alterações vítreas);
 - Evidência de infecção ocular externa em atividade (conjuntivite, calázio e/ou blefarite);
 - Pacientes amblíopes, estrábicos e com equivalente esférico maior que seis dioptrias;
 - Presença de neuropatia óptica isquêmica
 - Eventos tromboembólicos prévios, incluindo infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e trombose venosa profunda;
 - Distúrbio de coagulação conhecido ou uso de medicamentos anticoagulantes exceto aspirina;
 - Participação em outro estudo clínico nos últimos 30 dias;
 - Grávidas;
 - Pacientes com insuficiência renal; e
 - Pressão arterial sistólica e diastólica maior que 180 e 110 mmHg, respectivamente.

4.3 VISITA DE QUALIFICAÇÃO

4.3.1 EXAME OFTALMOLÓGICO

Antes da realização de qualquer procedimento, o paciente em potencial a ser incluso no estudo recebeu duas vias do TCLE e somente após o esclarecimento de todas dúvidas do protocolo, assim como assinatura, era incluso no estudo.

Após, foi coletada a anamnese completa com atenção aos critérios de inclusão e exclusão, em relação ao tipo e tempo de diagnóstico do DM, assim como a presença e tempo do diagnóstico da hipertensão arterial sistêmica (HAS). A definição da duração do DM e da HAS foi de forma subjetiva, levando em consideração a resposta do paciente, quando do diagnóstico da doença. Depois desta etapa, todos os pacientes foram submetidos por uma examinadora mascarada aos exames de AV(logMAR), utilizando a Tabela *ETDRS* colocada a 4 metros de distância. 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 era então somada a todas as outras. Em seguida, era feita a conversão para logMAR para análise estatística.

A SC era medida com a Tabela VCTS[®] 6500 (*Vistech Consultants Incorporation, Dayton, OH, USA*), em condições fotópicas (85 cd/m^2) colocadas a 3 metros de distância, quando a $AV > 20/60$. No caso, o paciente era instruído a falar a orientação das faixas de cada “patch” da Tabela da esquerda para a direita até o “patch” de menor contraste em que as faixas poderiam ser identificadas, depois era feita a conversão para LOG10 para a análise estatística.

Posteriormente, os exames de biomicroscopia e aferição da pressão intraocular pelo tonômetro de aplanção de Goldman acoplado à lâmpada de fenda foram realizados. A biomicroscopia estereoscópica foi feita com lente de 78 Dioptrias, *Volk Ocular Instruments, Bullevue, CA, USA*, sob midríase pupilar com a instilação de uma gota de colírio de mistura de fenilefrina 10% e homatropina 2% frasco de 10 ml [Divisão de Farmácia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICHCFMUSP), e o paciente teve sua RD classificada, conforme o critério determinado pelo *ETDRS* (Quadro 1).

4.3.2 RETINOGRAFIA E ANGIOFLUORESCENOGRAMIA

Os indivíduos com pupilas já sob midríase foram encaminhados ao exame de retinografia e AGF; que foram realizados com o retinógrafo Topcon TRC-50IX número de série 175.843. A retinografia foi captada pelo sistema digital, 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, diagnosticar e orientar o tratamento do EMD e avaliar a presença de isquemia macular, que foi avaliada pelo contorno capilar perifoveal da ZAF. Neste caso, a ZAF é manualmente contornada e, para isto, usou-se o software *Imaje J*

(Image J 1.45s, Wayne Rasband, National Institutes of Health, USA). Em seguida, o resultado do contorno foi comparado com a classificação do ETDRS report 11⁽¹⁴¹⁾.

4.3.3 TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

Os pacientes foram encaminhados para realização do OCT pelo aparelho Stratus OCT™ (version 4.0 software, Carl Zeiss Meditec Inc. Dublin, CA, USA). Os exames foram realizados à tarde (entre 13 e 18 horas)⁽²²⁴⁾, de modo padronizado, com o objetivo de captar um exame com melhor qualidade. Cada indivíduo foi orientado a fixar a mira no interior do aparelho e após foi usada a ferramenta *polarization* e *Z-offset*. O protocolo usado foi o *fast macular thickness map*, apresentando 6 scans de 6 mm cada, que proporcionam resolução de 128 A-scans/seg. Imagens com qualidade de sinal, *signal strength*, maiores que 5 foram consideradas satisfatórias.

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 vitreoretiniana, e o externo, superfície dos fotorreceptores, sem irregularidades, pois somente assim, as medidas quantitativas do estudo, EF e VM, poderiam ser confiáveis. Depois desta conferência, o examinador solicitava ao aparelho o cálculo das medidas quantitativas pelo protocolo de análise *tabular macular volume*, que eram fornecidas automaticamente (Figura 15).

Figura 15 - Ilustração do mapa topográfico macular de ambos os olhos. OD com EF de 451 μ m e OE ilustrando excelente fixação do paciente com depressão foveal em região topográfica central, sendo a espessura foveal de 220 μ m. Notem na última linha do quadro à direita, os valores do volume macular total

4.3.4 EXAME LABORATORIAL

Os resultados dos exames da A1C foram registrados no pré-tratamento, nos 3º e 6º meses pós-tratamento (Método certificado pelo NGSP – “National Glycohemoglobin Standardization Program” Valor de Referência = 4.1 a 6.5%).

4.4 TRATAMENTO

Em relação ao controle clínico, os pacientes foram acompanhados com seus respectivos endocrinologistas e, na falta destes, eram encaminhados ao ambulatório de endocrinologia do HCFMUSP para tratamento.

Os dois procedimentos realizados foram: (1) PFC da retina e (2) injeções IVB.

4.4.1 TRATAMENTO DA RETINA A LASER

Após a avaliação, os pacientes eram submetidos pelo mesmo pesquisador (RCP) a episódios de *LASER*, PFC da retina nos dois olhos, conforme padronização recomendada pelo *ETDRS*⁽¹⁹⁾.

O olho do grupo controle já tinha sido submetido à PFC da retina no momento da randomização, pois, uma vez diagnosticada a RDP de alto risco, o tratamento a *LASER* deve se realizado precocemente em razão do risco de perda da AV que o paciente neste estágio de retinopatia apresenta.

Para o grupo de estudo, o olho randomizado foi primeiro submetido à injeção IVB e, só na semana seguinte, submetido à PFC. Para as aplicações a *LASER*, foi utilizado o aparelho *Ophthalas 532 Eyelite, Alcon Surgical* por meio das lentes *Mainster OMRA-PRP 160, Volk Instruments, Bullevue, CA, USA*, (Figura 16), com gel anestésico (Divisão de Farmácia do ICHCFMUSP) em contato com o globo ocular. Antes, o paciente sentado foi anestesiado com tetracaína a 0,5% (Divisão de Farmácia ICHCFMUSP).

Figura 16 - Instrumentos utilizados para a realização da panfotocoagulação retiniana. **A**, aparelho de laser *Ophthalas 532 Eyelite*, Alcon Surgical, **B**, lente *Mainster OMRA-PRP 160*, Volk Instruments, Bullevue, CA, USA, acima e lente *Area Centralis* Volk Instruments, Bullevue, CA, USA, abaixo e **C**, marcas de LASER em setor inferior da retina

Semanalmente, a PFC foi realizada durante três semanas, totalizando três episódios seguindo, respectivamente, a seguinte ordem da topografia retiniana para cada episódio: região nasal (1º episódio), na primeira semana, inferior (2º episódio), na segunda semana e superior (3º episódio), na terceira semana, conforme a divisão topográfica ilustrada na Figura 17, iniciando-se das arcadas vasculares em direção à ora serrata.

Figura 17 - Ilustração esquemática do fundo do olho direito e esquerdo e das regiões que foram submetidas a cada episódio de panfotocoagulação da retina

As aplicações de *LASER* na retina foram realizadas com mira de 250 μm , em razão da magnificação das lentes, tempo de exposição de 0,1 a 0,2 seg. e intensidade moderada, sendo o realizador orientado pelo aspecto das marcas dos disparos, branco-acinzentadas. Deu-se preferência em aumentar a exposição em lugar da potência, a fim de conseguir o aspecto da marca desejado, como sugerido no *ETDRS*⁽¹⁹⁾.

Ao término do último episódio do olho randomizado, foi feita nova injeção IVB, que compreendeu a 4ª visita após a visita de randomização, a fim de evitar as complicações que podem ser causadas pelo último episódio do *LASER*, e este, provavelmente, não estará sob o efeito da primeira aplicação até sua completa cicatrização.

Na presença de EMCS, este foi tratado primeiro com *LASER* no padrão sugerido pelo *ETDRS*⁽¹⁶⁶⁾ e, quando o EMD era difuso, conforme o *ETDRS* e Olk et al.⁽¹³³⁾ já no primeiro episódio da PFC, utilizando o aparelho (*Ophthalas 532 Eyelite, Alcon Surgical*) com gel anestésico em contato com o bulbo ocular e com a lente *Area Centralis Volk Instruments, Bullevue, CA, USA*.

4.4.2 INJEÇÃO INTRAVÍTREA DE BEVACIZUMABE

A injeção IVB foi realizada no ambulatório de oftalmologia do HC-FMUSP, seguindo as diretrizes previamente publicadas⁽²²⁵⁾. Após a anestesia tópica com colírio de tetracaína a 0,5% (Divisão de Farmácia do ICHCFMUSP), procedeu-se a antisepsia periocular com solução de iodo povidona a 10% e após, foram instilados, no fundo de saco conjuntival, gotas de iodo povidona a 5%.

O laboratório fornecedor de Bevacizumabe fracionado foi o Pró-Fórmula, que tem os processos validados pela Organização Nacional de Acreditação, desde agosto de 2007, e atende a todas as qualificações exigidas pelas normas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária para o segmento, Resolução da Diretoria do Colegiado nº 220/setembro 2004 e 067/outubro 2007.

Durante o procedimento, o paciente manteve-se na posição de decúbito horizontal dorsal com as pupilas já em midríase. Após a anestesia tópica e a colocação de blefarostato, o Bevacizumabe era injetado na concentração de 1,25 mg em 0,05 ml através de seringa de insulina e agulha de 27 gauge. A injeção IVB era realizada no quadrante temporal inferior a 4 e 3,5 mm do limbo em pacientes fâcicos e pseudofâcicos, respectivamente, perpendicular à parede do bulbo ocular em direção ao centro da cavidade vítrea, com o bisel voltado para o cristalino.

Depois da injeção, o paciente era questionado sobre a presença de escotoma e instruído a contar dedos, tendo o olho contralateral ocluído, caso fosse suspeitada a oclusão da artéria central da retina, esta seria avaliada sob oftalmoscopia binocular indireta com lente de *Volk 20 dioptrias, Bulvue, CA, USA* e quando diagnosticada, seria realizada paracentese de câmara anterior com agulha 27 gauge. Não havendo a presença de oclusão, o paciente recebia prescrição de colírio gatifloxacino a 0,3%, quatro vezes ao dia por 5 dias e orientações quanto ao retorno ambulatorial para seguimento.

4.5 PLANO DE TRABALHO

Todos os pacientes foram seguidos durante 6 meses com retornos semanais até o final do 1º mês e depois nos 3º e 6º meses. No exame oftalmológico, na avaliação inicial de ambos os olhos constaram da avaliação geral, medida da AV e SC, retinografia, AGF e *OCT* no momento da randomização e nos 1º, 3º e 6º meses de seguimento.

Os dados do Quadro 2 ilustram o plano de trabalho para o grupo de estudo.

Quadro 2 - Plano de trabalho do grupo de estudo incluindo exames e cirurgias no momento de randomização até o 6º mês de seguimento

Visita	1	2	3	4	5	6	7
Semana	0	1	2	3	4	12	24
Avaliação geral*	X	X	X	X	X	X	X
AV e SC**	X				X	X	X
Retinografia	X				X	X	X
AGF**	X				X	X	X
OCT***	X				X	X	X
Bevacizumabe	X			X			
Panfotocoagulação da retina		X	X	X			

* Tonometria de aplanção, biomicroscopia de fundo e biomicroscopia do segmento anterior

** AV = Acuidade visual (*ETDRS*), SC = sensibilidade ao contraste (*VCTS*)

*** AGF = Angiofluoresceinografia

**** OCT = Tomografia de coerência óptica

Os dados do Quadro 3 mostram o plano de trabalho para o grupo controle.

Quadro 3 - Plano de trabalho do grupo controle incluindo exames e cirurgias no momento de randomização até o 6º mês de seguimento

Visita	1	2	3	4	5	6	7
Semana	0	1	2	3	4	12	24
Avaliação geral*	X	X	X	X	X	X	X
AV e SC**	X				X	X	X
Retinografia	X				X	X	X
AGF***	X				X	X	X
OCT****	X				X	X	X
Bevacizumabe							
Panfotocoagulação da retina	X	X	X				

* Tonometria de aplanção, biomicroscopia de fundo e biomicroscopia do segmento anterior

** AV = Acuidade visual (*ETDRS*), SC = sensibilidade ao contraste (*VCTS*)

*** AGF = Angiofluoresceinografia

**** OCT = Tomografia de coerência óptica

No intuito de caracterizar o controle sistêmico, foi solicitada a A1C no pré-tratamento e nos 3º e 6º meses de seguimento.

Apesar de preconizado na literatura que a intervenção multifatorial sistêmica melhora os resultados do EMD antes da fotocoagulação⁽²²⁶⁾, neste estudo, não foi esperado controle multifatorial sistêmico dos pacientes randomizados com RDP em razão das consequências que esse estágio de classificação da retinopatia pode ocasionar à visão. Entretanto, de posse dos resultados dos exames, a orientação quanto ao controle rigoroso foi instruída, com relatório ao endocrinologista de cada paciente, assim como o encaminhamento ao ambulatório de endocrinologia do HC-FMUSP, quando necessário.

4.6 ANÁLISE DOS DADOS

A estatística descritiva das variáveis quantitativas da amostra constituiu-se na observação de valores mínimos e máximos, do cálculo de médias e desvios-padrões (dp). Para as variáveis qualitativas, foram aplicadas as frequências absolutas e relativas.

Para a análise de hipótese de igualdade entre os dois grupos, foi usado o teste não paramétrico de Wilcoxon, pois a amostra não apresentou distribuição normal. O teste não paramétrico de Kolmogorov-Smirnov foi adotado para testar a normalidade dos dados.

O teste exato de Fisher foi usado para comparar os grupos em relação às proporções.

O teste de Mann-Whitney foi aplicado para avaliar a diferença do contorno da ZAF entre os grupos.

O teste de Qui-Quadrado foi usado com a finalidade de verificar se os olhos com EMD foram distribuídos homogeneamente entre os grupos.

O nível de significância adotado foi de 0,05%. As análises estatísticas foram realizadas no programa SPSS for Windows, versão 15.0.

5 Resultados

5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS

A amostra apresentou 42 pacientes, destes, sete foram excluídos pelo desenvolvimento de HV, que impedia a avaliação macular. Sendo assim, 35 indivíduos completaram os 6 meses de acompanhamento.

Ao estudo do *OCT* na amostra de 35 pacientes, 10 (29%) não apresentaram EMD, 13 (37%), tiveram-no em um dos olhos e 12 (34%), em ambos os olhos. O teste de Qui-Quadrado não mostrou divergência entre os grupos, no caso de pacientes com EMD unilateral, $p = 0,811$, isto é, número semelhante de olhos com EMD unilateral, foi randomizado para com ou sem o uso adjuvante do Bevacizumabe. Os dados da Tabela 2 ilustram os dados demográficos e as características clínicas dos 35 pacientes que compuseram a amostra.

Tabela 2 - Características clínicas e demográficas de portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012

Variável	
Idade (anos) (média±dp)	56±8
Gênero feminino	14 (40%)
Duração do DM (em anos) (média±dp)	18±9
Presença de HAS	26 (74%)
Duração HAS (em anos)	9±10
Fácicos	21 (60%)
Usuários de insulina	23 (66%)

Abreviaturas: DM – diabetes melitos; HAS – hipertensão arterial sistêmica; dp – desvio-padrão.
Número de pacientes = 35

Levando em consideração a PFC da retina, não houve complicação em nenhum momento de sua realização. O sintoma mais referido pelos pacientes foi a dor, contudo na presente amostra não houve necessidade de bloqueio anestésico peribulbar para a realização do *LASER*.

No grupo de estudo, a média do número de disparos do *LASER* foi de 1.479 ± 229 dp, variação de 1.205 a 1.916 e no grupo controle 1.475 ± 239 dp, variação de 1.211 a 1.891, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,75$) (Gráfico 1). A Figura 18 ilustra o aspecto final da retina do OD e OE de um paciente submetido a três episódios de PFC da retina.

Gráfico 1 - Comparação do número total de disparos a *LASER* da panfotocoagulação da retina em pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação da retina e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo de estudo) e panfotocoagulação da retina no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012

Número de pacientes = 35

Figura 18 - Aspecto final da retina de um paciente com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e similar em ambos os olhos, que foi submetido somente à panfotocoagulação de retina no olho direito, **A** e panfotocoagulação de retina associada à injeção intravítrea de Bevacizumabe no olho esquerdo, **B**

Em relação aos valores de A1C dos pacientes da amostra, a média foi de $9,08 \pm 1,83$ dp, variação de 6,5 a 14,2; $8,49 \pm 1,14$ dp, variação de 6,8 a 12,1 e $8,03 \pm 0,73$ dp, variação de 7,1 a 10,40 no pré-tratamento, 3º e 6º meses, respectivamente.

Na análise dos dados, não foram evidenciadas reduções estatisticamente significantes nos 3º ($p = 0,000$) e 6º ($p = 0,000$) meses em relação ao pré-tratamento e também no 6º mês ($p = 0,000$) em relação ao 3º mês (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Avaliação da hemoglobina glicada em pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação da retina e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo de estudo) e panfotocoagulação da retina no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP-2012

Número de pacientes = 35

5.2 RESULTADOS DA AMOSTRA TOTAL DE PACIENTE COM RDP DE ALTO RISCO

5.2.1 AVALIAÇÃO DA ACUIDADE VISUAL

Na visita de qualificação, não houve diferença estatisticamente significativa na AV entre os grupos ($p = 0,17$), assim como em 1 ($p = 0,64$), 3 ($p = 0,66$) e 6 ($p = 0,64$) meses de seguimento. A comparação das medidas entre os grupos está ilustrada no Gráfico 3 e a descrição quantitativa, no Anexo B (Tabela 19, página 138).

Gráfico 3 - Comparação da acuidade visual de portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012

Número de pacientes = 35

5.2.2 AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE AO CONTRASTE

Ao avaliar a frequência espacial de 1.5 cpq, observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na visita de qualificação ($p = 0,74$) e em 1 ($p = 0,25$), 3 ($p = 0,81$) e 6 ($p = 0,81$) meses de seguimento. A comparação das medidas entre os grupos está ilustrada no Gráfico 4 e a descrição quantitativa, no Anexo B (Tabela 19, página 138).

Gráfico 4- Comparação das médias da sensibilidade ao contraste, 1.5, 3, 6, 12 e 18 cpq dos portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo), linha descontínua e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle), linha contínua. **A**, pré-tratamento; **B**, 1 mês; **C**, 3 meses e **D**, 6 meses de seguimento. HC-FMUSP – 2012

Número de pacientes = 35

Ao avaliar a frequência espacial de 3 cpg, observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na visita de qualificação ($p = 0,99$) e em 1 ($p = 0,73$), 3 ($p = 0,34$) e 6 ($p = 0,56$) meses de seguimento. A comparação das medidas entre os grupos está ilustrada no Gráfico 4 e a descrição quantitativa, no Anexo B (Tabela 19, página 138).

Na frequência espacial 6 cpg, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na visita de qualificação ($p = 0,10$) e em 1 ($p = 1,00$), 3 ($p = 0,71$) e 6 ($p = 0,56$) meses de seguimento. A comparação das medidas entre os grupos está ilustrada no Gráfico 4 e a descrição quantitativa, no Anexo B (Tabela 19, página 138).

Em relação à frequência espacial 12 cpg, também não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na visita de qualificação ($p = 0,07$) e em 1 ($p = 0,99$), 3 ($p = 0,99$) e 6 ($p = 0,76$) meses de seguimento. A comparação das medidas entre os grupos está ilustrada no Gráfico 4 e a descrição quantitativa, no Anexo B (Tabela 19, página 138).

Na frequência espacial 18 cpg, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na visita de qualificação ($p = 0,78$) e em 1 ($p = 0,07$), 3 ($p = 0,87$) e 6 ($p = 0,54$) meses de seguimento. A comparação das medidas entre os grupos está ilustrada no Gráfico 4, e a descrição quantitativa, no Anexo B (Tabela 19, página 138).

5.2.3 AVALIAÇÃO DA ANGIOFLUORESCENOGRRAFIA

5.2.3.1 ISQUEMIA MACULAR

Os dados do Quadro 4 ilustram o estágio de isquemia macular caracterizada pela irregularidade do contorno da ZAF dos pacientes com RDP alto risco. A maioria dos pacientes, 66% do grupo de estudo e 60% do grupo controle, apresentou comprometimento de mais da metade de seu contorno e não houve diferença estatisticamente significativa entre ambos, $p = 0,825$. Somente dois (6%) pacientes do total de 35 não puderam ter o contorno da ZAF classificado.

Quadro 4 - Número de pacientes, de acordo com a classificação do contorno da zona avascular foveal proposta pelo *ETDRS*. HCFMUSP - 2012

	33 pacientes com e sem EMD		12 pacientes com EMD em ambos os olhos	
Estágio da ZAF*	Grupo de estudo	Grupo controle	Grupo estudo	Grupo controle
Grau 0	2 (6%)	1 (3%)	1(8,3%)	1 (8,3%)
Grau 1	3 (9%)	2 (6%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)
Grau 2	5 (15%)	9 (27,5%)	1 (8,3%)	1 (8,4%)
Grau 3	11 (33,5%)	14 (42,5%)	5 (41,6%)	6 (50%)
Grau 4	12 (36,5%)	7 (21%)	4 (33,5%)	3 (25%)
Total	33 (100%)	33 (100%)	12 (100%)	12 (100%)

*Classificação conforme *ETDRS*⁽¹⁴¹⁾.

Legenda: ZAF = zona avascular foveal; EMD = edema macular diabético

Número de pacientes = 33

5.2.4 AVALIAÇÃO DA TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

5.2.4.1 MEDIDAS DA ESPESSURA FOVEAL

Ao avaliar a EF, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,82$) no pré-tratamento. O primeiro mês de seguimento ($p = 0,01$) foi o único que apresentou diferença estatisticamente significativa, com o grupo de estudo apresentando menor EF, entretanto, no 3º ($p = 0,28$) e 6º ($p = 0,45$) meses esta diferença não foi observada. A comparação das medidas entre os grupos está ilustrada no Gráfico 5 e a descrição quantitativa, no Anexo B (Tabela 19, página 138). A seguir, a Figura 19 mostra a variação dos valores da AV, SC, EF e VM em um paciente que foi acompanhado durante os 6 meses do estudo.

Gráfico 5 - Comparação da medida da espessura foveal de portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012

Número de pacientes = 35

Figura 19 - Paciente com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral semelhante em ambos os olhos associada com edema macular bilateral tendo sido o olho direito (OD) randomizado para injeção intravítrea de Bevacizumabe. A-H, pré-tratamento. A e C, disco óptico (DO) de ambos os olhos ilustrando a grande área de neovascularização, com abundante extravazamento na angiofluoresceinografia (AGF), B e D. I-O, 1º mês de seguimento, I e J demonstram regressão dos neovasos à AFG de ambos os olhos e M e O evidenciam aumento tanto da EF como do VM. P-U refere-se ao 3º mês, quando se nota recorrência dos neovasos de DO no olho esquerdo (OE) e ainda ausência no OD, já se pode observar diminuição do EF e VM em comparação ao 1º mês. Ao final do 6º mês de seguimento, V-B1, o OD, V, também iniciam o processo de recorrência dos neovasos de DO e no OE, X, esta pode ser considerada maior pelo intenso extravazamento na AGF. As EF do OD, Z, e OE, B1 evidenciam valores semelhantes ao pré-tratamento, F e H, respectivamente. O mesmo comportamento de variação de valores foi seguido pelo VM. Os valores da acuidade visual e sensibilidade ao contraste estão descritos acima e abaixo, respectivamente, das fotos das AGF

5.2.4.2 MEDIDAS DE VOLUME MACULAR (VM)

O VM não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,87$) no pré-tratamento. Houve significância estatística nos 1º ($p = 0,033$) e 3º meses de seguimento ($p = 0,006$), tendo o grupo de estudo valores menores de VM, mas, que não se mantiveram ao final do 6º mês ($p = 0,11$). A comparação das medidas entre os grupos está ilustrada no Gráfico 6 e a descrição quantitativa, no Anexo B (Tabela 19, página 138).

Gráfico 6 - Comparação das medidas de volume macular de portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012

Número de pacientes = 35

5.2.5 CORRELAÇÃO ENTRE AS MEDIDAS AV, SC, EF E VM

5.2.5.1 CORRELAÇÃO ENTRE AV E SC

No presente estudo, foi realizada a correlação entre AV, SC, EF e VM no pré-tratamento e, posteriormente, nos 1º, 3º e 6º meses de seguimento, tanto no grupo de estudo como no grupo controle.

No grupo de estudo, correlacionando AV e SC, quando houve diminuição da AV, esta foi acompanhada pela redução da SC, e este resultado esteve presente em todos os momentos e com todas as frequências espaciais da SC. Os dados da Tabela 3 ilustram os momentos em que a correlação foi estatisticamente significativa, a descrição quantitativa está presente no Anexo D (Tabela 21, página 140).

Tabela 3 - Correlação entre a acuidade visual e sensibilidade ao contraste em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo (grupo estudo). HC-FMUSP - 2012

AV (logMAR)	Sensibilidade ao contraste				
	1.5 cpg	3 cpg	6 cpg	12 cpg	18 cpg
Pré-tratamento	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
1º mês	0,000*	0,006*	0,000*	0,001*	0,003*
3º mês	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
6º mês	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*

Legenda: AV = acuidade visual; cpg = ciclos por grau; * = $p < 0,05$
Número de pacientes = 35

Esta correlação também esteve presente no grupo controle, em todos os momentos e frequências espaciais. A correlação das medidas entre AV e SC no grupo controle está demonstrada nos dados da Tabela 4, e a descrição quantitativa, no Anexo E (Tabela 22, página 141).

Tabela 4 - Correlação entre a acuidade visual e sensibilidade ao contraste em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana (grupo controle). HC-FMUSP - 2012

AV (logMAR)		Sensibilidade ao contraste				
Momento		1.5 cpg	3 cpg	6 cpg	12 cpg	18 cpg
Pré-tratamento		0,003*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
1º mês		0,027*	0,004*	0,011*	0,002*	0,031*
3º mês		0,000*	0,002*	0,000*	0,000*	0,000*
6º mês		0,000*	0,001*	0,001*	0,000*	0,002*

Legenda: AV = acuidade visual; cpg = ciclos por grau; * = $p < 0,05$
Número de pacientes = 35

5.2.5.2 CORRELAÇÃO ENTRE AV E ESPESSURA MACULAR

Ao correlacionar no grupo de estudo à AV com a espessura macular, quando esta foi estatisticamente significativa, demonstrou-se que o aumento da espessura macular EF e VM ocasionaram piora da AV. Os dados da Tabela 5 mostram os momentos em que a correlação foi estatisticamente significativa. A descrição quantitativa está presente no Anexo D (Tabela 21, página 140).

Tabela 5 - Correlação entre acuidade visual e espessura macular em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo (grupo estudo). HC-FMUSP - 2012

AV (logMAR)	Tomografia de Coerência Óptica	
	Momento	
	Espessura Foveal	Volume Macular
Pré-tratamento	0,002*	0,006*
1º mês		
3º mês		
6º mês	0,001*	0,006*

Legenda: AV = acuidade visual; * = $p < 0,05$
Número de pacientes = 35

Em relação à correlação da EF e VM com a AV no grupo controle, neste caso também, quando esta foi estatisticamente significante, ilustrou que o aumento da espessura macular EF e VM foi acompanhado de piora da AV. Os dados da Tabela 6 mostram os momentos em que a correlação foi estatisticamente significante. A descrição quantitativa está presente no Anexo E (Tabela 22, página 141).

Tabela 6 - Correlação entre a acuidade visual e espessura macular em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana (grupo controle). HC-FMUSP - 2012

AV (logMAR)	Tomografia de Coerência Óptica	
	Espessura foveal	Volume macular
Momento		
Pré-tratamento	0,031*	0,002*
1º mês		0,015*
3º mês		0,010*
6º mês	0,039*	0,008*

Legenda: AV = acuidade visual; * = $p < 0,05$
Número de pacientes = 35

5.2.5.3 CORRELAÇÃO ENTRE SC E ESPESSURA MACULAR

No grupo de estudo, quando se correlacionou a SC com a EF, observou-se, quando foi estatisticamente significativa, que o aumento da EF foi acompanhado de diminuição da SC. Desse modo, os dados da Tabela 7 mostram os momentos em que a correlação foi estatisticamente significativa. A descrição quantitativa está presente no Anexo D (Tabela 21, página 140).

Tabela 7 - Correlação entre a sensibilidade ao contraste e espessura foveal em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo (grupo estudo). HC-FMUSP - 2012

Espessura foveal	Sensibilidade ao contraste					
	Momento	1.5 cpg	3 cpg	6 cpg	12 cpg	18 cpg
Pré-tratamento	0,014*	0,010*	0,003*	0,000*	0,000*	
1º mês						0,015*
3º mês						
6º mês	0,018*				0,022*	0,005*

Legenda: AV = acuidade visual; cpg = ciclos por grau; * = $p < 0,05$
Número de pacientes = 35

No grupo controle, a SC também apresentou piora quando houve aumento da EF nos momentos em que apresentava significância estatística. Os dados da Tabela 8 demonstram os momentos do seguimento em que houve correlação estatisticamente significativa. A descrição quantitativa está presente no Anexo E (Tabela 22, página 141).

Tabela 8 - Correlação entre a sensibilidade ao contraste e espessura foveal em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana (grupo controle). HC-FMUSP - 2012

Espessura foveal Momento	Sensibilidade ao contraste				
	1.5 cpg	3 cpg	6 cpg	12 cpg	18 cpg
Pré-tratamento		0,008*	0,023*		0,030*
1º mês			0,028*		
3º mês				0,028*	
6º mês	0,031*		0,045*	0,010*	

Legenda: AV = acuidade visual; cpg = ciclos por grau; * = $p < 0,05$
Número de pacientes = 35

No grupo de estudo, em relação à correlação do VM com a SC, quando foi estatisticamente significativa também denotou que o aumento do VM ocasionou piora da SC. Os dados da Tabela 9 ilustram os momentos em que a correlação foi estatisticamente significativa. A descrição quantitativa está presente no Anexo D (Tabela 21, página 140).

Tabela 9 - Correlação entre a sensibilidade ao contraste e volume macular em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo (grupo estudo). HC-FMUSP - 2012

Volume Macular	Sensibilidade ao contraste				
Momento	1.5 cpg	3 cpg	6 cpg	12 cpg	18 cpg
Pré-tratamento		0,037*	0,025*	0,005*	0,012*
1º mês			0,048*		0,030*
3º mês					
6º mês	0,030*				0,024*

Legenda: AV = acuidade visual; cpg = ciclos por grau; * = $p < 0,05$
Número de pacientes = 35

O aumento do VM também causou piora da SC no grupo controle, quando houve correlação estatisticamente significativa. Os dados da Tabela 10 exprimem os momentos em que a correlação foi estatisticamente significativa. A descrição quantitativa está presente no Anexo E (Tabela 22, página 141).

Tabela 10 - Correlação entre a sensibilidade ao contraste e volume macular em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana (grupo controle). HC-FMUSP - 2012

Volume Macular	Sensibilidade ao contraste				
	1.5 cpg	3 cpg	6 cpg	12 cpg	18 cpg
Pré-tratamento		0,008*	0,039*		0,021*
1º mês	0,047*	0,003*			
3º mês	0,004*	0,031*		0,013*	
6º mês	0,006*	0,005*	0,003*	0,001*	0,022*

Legenda: AV = acuidade visual; cpg = ciclos por grau; * = $p < 0,05$
Número de pacientes = 35

5.3 PACIENTES COM RDP DE ALTO RISCO E EMD BILATERAL

A amostra de 35 pacientes apresentava 12 indivíduos com EMD bilateral que foram avaliados e os resultados desse subgrupo estão descritos a seguir.

5.3.1 ACUIDADE VISUAL

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no pré-tratamento ($p = 0,37$), assim como nos intervalos de 1 ($p = 0,85$), 3 ($p = 0,84$) e 6 ($p = 0,90$) meses de seguimento. A comparação das medidas entre os grupos está ilustrada no Gráfico 7 e a descrição quantitativa, no Anexo C (Tabela 20, página 139).

Gráfico 7 - Comparação da acuidade visual de portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral e semelhante, associada a edema macular em ambos os olhos, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012

Número de paciente = 12

5.3.2 SENSIBILIDADE AO CONTRASTE

Na frequência espacial 1.5 cp/g, não houve diferença entre os grupos na visita de qualificação ($p = 1,00$), assim como em 1 ($p = 0,06$), 3 ($p = 0,25$) e 6 ($p = 0,88$) meses de seguimento. A comparação das medidas entre os grupos está ilustrada no Gráfico 8 e a descrição quantitativa, no Anexo C (Tabela 20, página 139).

Gráfico 8 - Comparação das médias da sensibilidade ao contraste, 1.5, 3, 6, 12 e 18 ciclos/grau dos 12 pacientes portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, associada a edema macular diabético em ambos os olhos, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo), linha descontínua e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle), linha contínua. A, pré-tratamento; B, 1 mês; C, 3 meses e D, 6 meses de seguimento. HC-FMUSP – 2012

Número de paciente = 12

Levando em consideração a frequência espacial 3 cpg, não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,67$), na visita de qualificação e em 1 ($p = 0,57$), 3 ($p = 0,63$) e 6 ($p = 0,87$) meses de seguimento. A comparação das medidas entre os grupos está ilustrada no Gráfico 8, e a descrição quantitativa, no Anexo C (Tabela 20, página 139).

Na frequência espacial 6 cpg, também não houve significância estatística na visita de qualificação entre os grupos ($p = 0,12$), e nos intervalos de 1 ($p = 0,25$), 3 ($p = 0,22$) e 6 ($p = 0,50$) meses de seguimento. A comparação das medidas entre os grupos está ilustrada no Gráfico 8, e a descrição quantitativa no Anexo C (Tabela 20, página 139).

A frequência espacial 12 cpg apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos na visita de qualificação ($p = 0,02$). Contudo, esta não foi observada em 1 ($p = 0,52$), 3 ($p = 0,28$) e 6 ($p = 0,33$) meses de seguimento. A comparação das medidas entre os grupos está ilustrada no Gráfico 8, e a descrição quantitativa, no Anexo C (Tabela 20, página 139).

Em relação à frequência espacial 18 cpg, não houve diferença entre os grupos na visita de qualificação ($p = 0,68$), assim como em 1 ($p = 0,37$), 3 ($p = 0,96$), e 6 meses ($p = 0,44$) de seguimento. A comparação das medidas entre os grupos está ilustrada no Gráfico 8 e a descrição quantitativa no Anexo C (Tabela 20, página 139).

5.3.3 TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

5.3.3.1 ESPESSURA FOVEAL

A EF de pacientes com EMD bilateral demonstrou significância estatística somente no 1º mês de seguimento ($p = 0,04$) não tendo sido evidenciado nos outros tempos do estudo, pré-tratamento ($p = 0,64$), 3º ($p = 0,60$) e 6º ($p = 0,32$) meses de seguimento. A comparação das medidas entre os grupos está ilustrada no Gráfico 9 e a descrição quantitativa, no Anexo C (Tabela 20, página 139).

Gráfico 9 - Comparação da medida da espessura foveal dos portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral e semelhante, associada a edema macular diabético bilateral submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012

Número de pacientes = 12

5.3.3.2 VOLUME MACULAR

Já o VM não apresentou diferença entre os grupos em nenhum dos momentos do estudo, pré-tratamento ($p = 0,75$), 1º ($p = 0,17$), 3º ($p = 0,08$) e 6º ($p = 0,16$) meses de seguimento. A comparação das medidas entre os grupos está ilustrada no Gráfico 10 e a descrição quantitativa, no Anexo C (Tabela 20, página 139).

Gráfico 10 - Comparação das medidas de volume macular de portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, associado a edema macular diabético em ambos os olhos submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012

Número de pacientes = 12

5.3.4 CORRELAÇÃO ENTRE AS MEDIDAS AV, SC, EF E VM NOS PACIENTES COM RDP DE ALTO RISCO E EDEMA MACULAR DIABÉTICO BILATERAL ($EF \geq 250 \mu m$)

A presente pesquisa foi realizada em 12 pacientes com EMD em ambos os olhos, a correlação entre a AV, SC, EF e VM no pré tratamento e, posteriormente, nos 1º, 3º e 6º meses de seguimento, tanto no grupo de estudo como no grupo controle.

5.3.4.1 CORRELAÇÃO ENTRE AV E SC

No grupo de estudo, quando a correlação foi estatisticamente significativa entre a AV e a SC, a diminuição da AV foi acompanhada pela redução da SC. Os dados da Tabela 11 ilustram os momentos em que a correlação foi estatisticamente significativa. A descrição quantitativa está presente no Anexo F (Tabela 23, página 142).

Tabela 11 - Correlação entre a acuidade visual e sensibilidade ao contraste em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, associada a edema macular diabético bilateral, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo (grupo estudo), na amostra dos pacientes com edema macular diabético bilateral. HC-FMUSP – 2012

AV (logMAR)	Sensibilidade ao contraste				
	1.5 cpg	3 cpg	6 cpg	12 cpg	18 cpg
Momento					
Pré-tratamento	0,006*	0,001*	0,001*	0,026*	
1º mês			0,01*		0,032*
3º mês		0,018*	0,028*	0,021*	
6º mês	0,001*	0,002*	0,000*		

Legenda: AV = acuidade visual; cpg = ciclos por grau; * = $p < 0,05$
Número de pacientes = 12

No grupo controle, a piora da AV foi também acompanhada de diminuição da SC, quando a correlação foi estatisticamente significativa entre estas duas variáveis. Os dados da Tabela 12 mostram os momentos em que a correlação foi estatisticamente significativa. A descrição quantitativa está presente no Anexo G (Tabela 24, página 143).

Tabela 12 - Correlação entre a acuidade visual e sensibilidade ao contraste em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, associada a edema macular diabético bilateral, submetidos à panfotocoagulação retiniana (grupo controle), na amostra de pacientes com edema macular diabético bilateral. HC-FMUSP – 2012

AV (logMAR)	Sensibilidade ao contraste				
Momento	1.5 cpg	3 cpg	6 cpg	12 cpg	18 cpg
Pré-tratamento	0,007*	0,000*	0,000*	0,023*	0,026*
1º mês			0,009*		
3º mês	0,003*	0,008*		0,000*	0,000*
6º mês		0,032*	0,013*	0,004*	0,033*

Legenda: AV = acuidade visual; cpg = ciclos por grau; * = $p < 0,05$
Número de pacientes = 12

Ao se correlacionar no grupo de estudo, a AV com a espessura macular, quando esta foi estatisticamente significativa, o aumento da espessura macular EF e VM causou piora da AV. Os dados da Tabela 13 mostram os momentos em que a correlação foi estatisticamente significativa. A descrição quantitativa está presente no Anexo F (Tabela 23, página 142).

Tabela 13 - Correlação entre a acuidade visual e espessura macular em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, associada a edema macular diabético bilateral, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo (grupo estudo), na amostra de pacientes com edema macular diabético bilateral. HC-FMUSP – 2012

AV (logMAR)	Tomografia de Coerência Óptica	
	Espessura Foveal	Volume Macular
Momento		
Pré-tratamento	0,002*	0,007*
1º mês		0,001*
3º mês	0,008*	0,024*
6º mês		0,011*

Legenda: AV = acuidade visual; * = $p < 0,05$
Número de pacientes = 12

Em relação à correlação da EF e VM com a AV no grupo controle, quando a correlação foi estatisticamente significativa, o aumento da espessura macular foi acompanhado de piora da AV. Os dados da Tabela 14 mostram os momentos em que a correlação foi estatisticamente significativa. A descrição quantitativa está presente no Anexo G (Tabela 24, página 143).

Tabela 14 - Correlação entre a acuidade visual e espessura macular em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, associada a edema macular diabético bilateral, submetidos à panfotocoagulação retiniana (grupo controle), na amostra de pacientes com edema macular diabético bilateral. HC-FMUSP – 2012

AV (logMAR)	Tomografia de Coerência Óptica	
	Espessura Foveal	Volume Macular
Momento		
Pré-tratamento	0,020*	0,000*
1º mês		
3º mês		0,018*
6º mês	0,050*	0,019*

Legenda: AV = acuidade visual; * = $p < 0,05$
Número de pacientes = 12

No grupo de estudo, quando se correlacionou a SC com a EF, observou-se que o aumento da EF foi acompanhado de diminuição da SC na presença de significância estatística. Os dados da Tabela 15 ilustram os momentos em que a correlação foi estatisticamente significativa. A descrição quantitativa está presente no Anexo F (Tabela 23, página 142).

Tabela 15 - Correlação entre a sensibilidade ao contraste e espessura foveal em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, associada a edema macular diabético bilateral, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo (grupo estudo), na amostra de pacientes com edema macular diabético bilateral. HC-FMUSP – 2012

Espessura foveal Momento	Sensibilidade ao contraste				
	1.5 cpg	3 cpg	6 cpg	12 cpg	18 cpg
Pré		0,026*	0,022*	0,045*	
1º mês					
3º mês					
6º mês				0,020*	0,024*

Legenda: AV = acuidade visual; cpg = ciclos por grau; * = $p < 0,05$
Número de pacientes = 12

No grupo controle, quando a correlação foi estatisticamente significativa, a piora da SC foi acompanhada do aumento da EF. Os dados da Tabela 16 demonstram os momentos do seguimento em que houve correlação estatisticamente significativa. A descrição quantitativa está presente no Anexo G (Tabela 24, página 143).

Tabela 16 - Correlação entre a sensibilidade ao contraste e espessura foveal em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, associada a edema macular diabético bilateral, submetidos à panfotocoagulação retiniana (grupo controle), na amostra de pacientes com edema macular diabético bilateral. HC-FMUSP – 2012

Espessura foveal Momento	Sensibilidade ao contraste				
	1.5 cpg	3 cpg	6 cpg	12 cpg	18 cpg
Pré-tratamento		0,021*	0,016*	0,031*	0,008*
1º mês				0,008*	0,005*
3º mês	0,018*				
6º mês				0,012*	

Legenda: AV = Acuidade visual; cpg = ciclos por grau; * = $p < 0,05$
Número de pacientes = 12

Em relação à correlação do VM com a SC, no grupo de estudo, toda vez que foi estatisticamente significativa, o aumento do VM foi seguido de redução da SC. Os dados da Tabela 17 ilustram os momentos em que a correlação foi estatisticamente significativa. A descrição quantitativa está presente no Anexo F (Tabela 23, página 142).

Tabela 17 - Correlação entre a sensibilidade ao contraste e volume macular em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, associada a edema macular diabético bilateral, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo (grupo estudo), na amostra de pacientes com edema macular diabético bilateral. HC-FMUSP – 2012

Volume macular	Sensibilidade ao contraste				
	1.5 cpg	3 cpg	6 cpg	12 cpg	18 cpg
Momento					
Pré-tratamento					
1º mês					0,025*
3º mês					
6º mês				0,037*	

Legenda: AV = acuidade visual; cpg = ciclos por grau; * = $p < 0,05$
Número de pacientes = 12

No grupo controle, quando a correlação entre VM e SC foi estatisticamente significativa, o aumento do VM também foi acompanhado de piora da SC. Os dados da Tabela 18 exprimem os momentos em que a correlação foi estatisticamente significativa. A descrição quantitativa está presente no Anexo G (Tabela 24, página 143).

Tabela 18 - Correlação entre a sensibilidade ao contraste e volume macular em olhos de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, associada a edema macular diabético bilateral, submetidos à panfotocoagulação retiniana (grupo controle), na amostra de pacientes com edema macular diabético bilateral. HC-FMUSP – 2012

Volume macular	Sensibilidade ao contraste				
	1.5 cpg	3 cpg	6 cpg	12 cpg	18 cpg
Momento					
Pré-tratamento			0,016*	0,002*	
1º mês		0,014*	0,001*	0,004*	
3º mês	0,000*			0,010*	0,046*
6º mês		0,014*		0,000*	0,023*

Legenda: AV = acuidade visual; cpg = ciclos por grau; * = $p < 0,05$
Número de pacientes = 12

5.4 AVALIAÇÃO INTRAGRUPO DOS OLHOS DOS GRUPOS CONTROLE E ESTUDO DO TOTAL DA AMOSTRA NOS DIFERENTES MOMENTOS DE SEGUIMENTO

5.4.1 ACUIDADE VISUAL

Comparando-se os valores dos momentos de seguimento com a visita de qualificação, os seguintes resultados foram obtidos: 1º ($p = 0,001$), 3º ($p = 0,001$) e 6º ($p = 0,020$) meses, no grupo controle, demonstrando piora, estatisticamente significativa, em todos os momentos. A comparação das medidas entre os momentos está ilustrada no Gráfico 11. A descrição quantitativa está presente no Anexo B (Tabela 19, página 138).

Os resultados do grupo de estudo foram: 1 ($p = 0,918$), 3 ($p = 0,687$) e 6 ($p = 0,067$) meses, quando comparados à visita de qualificação, não demonstrando piora nos 6 meses de seguimento (Gráfico 11). A descrição quantitativa está presente no Anexo B (Tabela 19, página 138).

Gráfico 11 - Avaliação intragrupo nos diferentes momentos de seguimento, da acuidade visual de portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012

Número de pacientes = 35

5.4.2 AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE AO CONTRASTE

Ao avaliar a frequência espacial de 1.5 cp/g dos olhos do grupo controle, observou-se piora somente no 1º mês de seguimento ($p = 0,05$). Nos 3º ($p = 0,98$) e 6º ($p = 0,12$) meses de seguimento, não houve piora. A comparação das medidas entre os momentos está ilustrada no Gráfico 12. A descrição quantitativa está presente no Anexo B (Tabela 19, página 138).

Os resultados do grupo de estudo não demonstraram diferença estatisticamente significativa no decorrer do seguimento: 1º ($p = 0,32$), 3º ($p = 0,85$) e 6º ($p = 0,60$) meses (Gráfico 12). A descrição quantitativa está presente no Anexo B (Tabela 19, página 138).

Gráfico 12 - Avaliação intragrupo nos diferentes momentos de seguimento da sensibilidade ao contraste nas frequências espaciais de 1.5, 3, 6, 12, 18 ciclos/graus de portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012

Número de pacientes = 35

Na frequência espacial de 3 cpg do grupo controle, não foi observada piora em nenhum momento do seguimento: 1 ($p = 0,90$), 3 ($p = 0,18$) e 6 ($p = 0,70$) meses (Gráfico 12). A descrição quantitativa está presente no Anexo B (Tabela 19, página 138).

Já o grupo de estudo demonstrou melhora, somente no 3º ($p = 0,01$) mês de seguimento em relação à visita de randomização. Não houve alteração estatisticamente significativa nos outros momentos, 1 ($p = 0,54$) e 6 ($p = 0,86$) meses (Gráfico 12). A descrição quantitativa está presente no Anexo B (Tabela 19, página 138).

Na frequência espacial 6 cpg no grupo controle, constatou-se piora somente no 6º ($p = 0,004$) mês de seguimento em relação à visita de qualificação. Nos outros momentos de seguimento, não foi observada diferença estatisticamente significativa: 1 ($p = 0,11$) e 3 ($p = 0,43$) meses (Gráfico 12). A descrição quantitativa está presente no Anexo B (Tabela 19, página 138).

Os resultados do grupo de estudo não demonstraram diferença estatisticamente significativa em todos os momentos de seguimento: 1º ($p = 0,97$) e 3º ($p = 0,21$) e 6º ($p = 0,71$) meses de seguimento (Gráfico 12). A descrição quantitativa está presente no Anexo B (Tabela 19, página 138).

No grupo controle, a alta frequência espacial 12 cpg evidenciou piora significativa em todos os momentos de seguimento, quando comparada com a visita de qualificação: 1 ($p = 0,02$), 3 ($p = 0,02$) e 6 ($p = 0,005$) meses (Gráfico 12). A descrição quantitativa está presente no Anexo B (Tabela 19, página 138).

Os resultados do grupo de estudo não demonstraram diferença estatisticamente significativa em todos os momentos de seguimento: 1 ($p = 0,74$) e 3

($p = 0,44$) e 6 ($p = 1,00$) meses (Gráfico 12). A descrição quantitativa está presente no Anexo B (Tabela 19, página 138).

Concluindo com a alta frequência espacial 18 cpg, no grupo controle, constatou-se piora estatisticamente significante somente no 1º ($p = 0,01$) mês de seguimento. Os 3º ($p = 0,90$) e 6º ($p = 0,30$) meses não demonstraram diferença entre os momentos (Gráfico 12). A descrição quantitativa está presente no Anexo B (Tabela 19, página 138).

Os resultados do grupo de estudo não mostraram diferença estatisticamente significante em todos os momentos de seguimento: 1º ($p = 0,97$), 3º ($p = 0,98$) e 6º ($p = 0,26$) meses (Gráfico 12). A descrição quantitativa está presente no Anexo B (Tabela 19, página 138).

5.4.3 AVALIAÇÃO DA ESPESSURA MACULAR PELA TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

5.4.3.1 MEDIDAS DA ESPESSURA FOVEAL

Ao analisar a EF nos olhos do grupo controle, constatou-se piora nos 1º ($p = 0,001$) e 6º ($p = 0,042$) meses de seguimento em relação à visita de qualificação. No 3º ($p = 0,143$) mês de seguimento, não foi constatada piora (Gráfico 13). A descrição quantitativa está presente no Anexo B (Tabela 19, página 138).

Os resultados do grupo de estudo não demonstraram diferença estatisticamente significante em todos os momentos de seguimento: 1º ($p = 0,675$), 3º ($p = 0,675$) e 6º ($p = 0,343$) meses (Gráfico 13). A descrição quantitativa está presente no Anexo B (Tabela 19, página 138).

Gráfico 13 – Comparação intragrupo nos diferentes momentos de seguimento da medida da espessura foveal de portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012

Número de pacientes = 35

5.4.3.2 MEDIDAS DE VOLUME MACULAR

Avaliando o VM nos olhos do grupo controle, constatou-se piora estatisticamente significativa em todos os momentos de seguimento em relação à visita de qualificação: 1 ($p = 0,000$), 3 ($p = 0,001$) e 6 ($p = 0,003$) meses (Gráfico 14). A descrição quantitativa está presente no Anexo B (Tabela 19, página 138).

Os resultados do grupo de estudo não demonstraram diferença estatisticamente significativa durante todo o seguimento: 1 ($p = 0,422$), 3 ($p = 0,629$) e 6 ($p = 0,088$) meses (Gráfico 14). A descrição quantitativa está presente no Anexo B (Tabela 19, página 138).

Gráfico 14 - Comparação das medidas intragrupo nos diferentes momentos de seguimento do volume macular de portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012

Número de pacientes = 35

5.5 AVALIAÇÃO INTRAGRUPO DOS OLHOS DOS GRUPOS CONTROLE E ESTUDO DOS PACIENTES COM EMD BILATERAL NOS DIFERENTES MOMENTOS DE SEGUIMENTO

5.5.1 ACUIDADE VISUAL

Ao se comparar os momentos de seguimento com a visita de qualificação, foram obtidos os seguintes resultados: 1º ($p = 0,195$), 3º ($p = 0,068$) e 6º ($p = 0,033$) meses, no grupo controle, demonstrando piora somente ao final do 6º mês de seguimento. A comparação das medidas entre os momentos está ilustrada no Gráfico 15. A descrição quantitativa está presente no Anexo C (Tabela 20, página 139).

Os resultados do grupo de estudo foram: 1 ($p = 0,247$), 3 ($p = 0,167$) e 6 ($p = 0,894$) meses de seguimento, quando comparados ao momento da randomização, elucidando estabilização de seus valores (Gráfico 15). A descrição quantitativa está presente no Anexo C (Tabela 20, página 139).

Gráfico 15 - Avaliação intragrupo nos diferentes momentos de seguimento, da acuidade visual de portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, associada com edema macular diabético em ambos os olhos, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012

Número de pacientes = 12

5.5.2 AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE AO CONTRASTE

Ao avaliar a frequência espacial de 1.5 cp/g dos olhos do grupo controle, quando comparados com a visita de qualificação não foi observada diferença nos 1º ($p = 0,169$), 3º ($p = 0,319$) e 6º ($p = 0,233$) meses de seguimento. A comparação das medidas está ilustrada no Gráfico 16. Os resultados do grupo de estudo também não demonstraram diferença estatisticamente significativa no decorrer do seguimento: 1 ($p = 0,833$), 3 ($p = 1,00$) e 6 ($p = 0,496$) meses (Gráfico 16). A descrição quantitativa de ambos os grupos está presente no Anexo C (Tabela 20, página 139).

Gráfico 16- Avaliação intragrupo nos diferentes momentos de seguimento da sensibilidade ao contraste nas frequências espaciais de 1.5, 3, 6, 12 e 18 ciclos/grau de portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante associada a edema macular diabético em ambos os olhos, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012

Número de pacientes = 12

Na frequência espacial de 3 cpg, do grupo controle não foi observada piora em nenhum momento do seguimento: 1 (p = 0,778), 3 (p = 0,875) e 6 (p = 0,722) meses (Gráfico 16). O grupo de estudo não demonstrou alteração significativa no 1º (p = 0,482), 3º (p = 0,674) e 6º (p = 0,463) meses de seguimento em relação a visita de qualificação (Gráfico 16). A descrição quantitativa de ambos os grupos está presente no Anexo C (Tabela 20, página 139).

No grupo controle, a frequência espacial 6 cpg não apresentou alteração significativa nos 1º (p = 0,344), 3º (p = 0,635) e 6º (p = 0,066) meses de seguimento em relação à qualificação (Gráfico 16). Os resultados do grupo de estudo também não demonstraram diferença significativa em todos os momentos de seguimento: 1º (p = 0,786), 3º (p = 0,673) e 6º (p = 0,351) meses (Gráfico 16). A descrição quantitativa de ambos os grupos está presente no Anexo C (Tabela 20, página 139).

No grupo controle na frequência espacial 12 cpg, constatou-se piora significativa somente no 3º (p = 0,011) meses de seguimento, quando comparados com a visita de qualificação: 1º (p = 0,233) e 6º (p = 0,090) meses (Gráfico 16). Os resultados do grupo de estudo não demonstraram diferença estatisticamente significativa em todos os momentos de seguimento: 1º (p = 0,092), 3º (p = 0,276) e 6º (p = 0,310) meses (Gráfico 16). A descrição quantitativa de ambos os grupos está presente no Anexo C (Tabela 20, página 139).

Concluindo com a alta frequência espacial 18 cpg no grupo controle não foi constatada alteração significativa nos 1º (p = 0,833), 3º (p = 0,340) e 6º (p = 0,600) meses de seguimento (Gráfico 16). Os resultados do grupo de estudo não demonstraram diferença significativa em todos os momentos de seguimento: 1º (p =

0,833) e 3º ($p = 0,325$) e 6º ($p = 0,887$) meses (Gráfico 16). A descrição quantitativa de ambos os grupos está presente no Anexo C (Tabela 20, página 139).

5.5.3 AVALIAÇÃO DA ESPESSURA MACULAR PELA TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

5.5.3.1 MEDIDAS DA ESPESSURA FOVEAL

Ao analisar a EF nos olhos do grupo controle, não foi constatada piora estatisticamente significativa nos momentos de seguimento: 1º ($p = 0,099$), 3º ($p = 0,906$) e 6º ($p = 0,239$) meses (Gráfico 17). Os resultados do grupo de estudo também não demonstraram diferença estatisticamente significativa em todos os momentos de seguimento: 1º ($p = 0,117$), 3º ($p = 0,969$) e 6º ($p = 0,724$) meses (Gráfico 17). A descrição quantitativa de ambos os grupos está presente no Anexo C (Tabela 20, página 139).

Gráfico 17- Comparação intragrupo nos diferentes momentos de seguimento da medida da espessura foveal de portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, associada com edema macular diabético em ambos os olhos, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012

Número de pacientes = 12

5.5.3.2 MEDIDAS DE VOLUME MACULAR

Ao avaliar o VM nos olhos do grupo controle também não foi constatada piora estatisticamente significativa em todos os momentos de seguimento em relação à qualificação: 1º ($p = 0,071$), 3º ($p = 0,346$), 6º ($p = 0,272$) meses (Gráfico 18). Os resultados do grupo de estudo também não demonstraram diferença estatisticamente significativa durante todo o seguimento do estudo: 1º ($p = 0,182$), 3º ($p = 0,388$) e 6º mês ($p = 0,480$) (Gráfico 18). A descrição quantitativa de ambos os grupos está presente no Anexo C (Tabela 20, página 139).

Gráfico 18 - Comparação das medidas intragrupo nos diferentes momentos de seguimento do volume macular de portadores de retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante, associada com edema macular diabético em ambos os olhos, submetidos à panfotocoagulação retiniana e Bevacizumabe intravítreo em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2012

Número de pacientes = 12

5.6 AVALIAÇÃO DA TAXA DE SANGRAMENTO

Ao avaliar a ocorrência de HV, após a realização da PFC da retina, sete olhos (16,70%) do total evoluíram com a entidade mencionada, e cinco (11,90%) pertenciam ao grupo controle. Com relação ao intervalo de tempo da laserterapia para a HV no grupo controle, um paciente teve no 1º mês de tratamento, um no intervalo entre os 1º e 3º meses e os outros três entre os 3º e 6º meses. Quanto aos outros dois pacientes pertencentes ao grupo de estudo, um apresentou a HV na 1ª semana e o outro ao final do 6º mês de seguimento. Ao serem submetidos ao teste estatístico, teste exato de Fisher, não houve diferença estatística entre os grupos, $p = 0,214$.

5.7 AVALIAÇÃO DAS COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO

Em relação às complicações decorrentes do tratamento, não houve nenhum caso de endoftalmite, descolamento de retina e/ou toque acidental do cristalino.

A pressão intraocular não apresentou aumento e também não houve nenhum caso de glaucoma agudo.

6 Discussão

Nos últimos anos, o Bevacizumabe vem sendo associado à PFC da retina para o tratamento da RDP com o intuito de preservar e melhorar a função visual dos pacientes^{((17, 29, 30, 42))}.

Diversos estudos divulgaram os resultados desta terapêutica, demonstrando divergências de melhora ou piora em relação às variáveis, EF e AV^{((17, 29, 30, 42))}. Os fatores que podem ter contribuído para esta discrepância foram: inclusão de pacientes com EM, uni⁽³⁰⁾ ou bilateral⁽⁴¹⁾ e até sem EMD⁽²⁹⁾; medida da AV pela tabela de Snellen⁽³⁰⁾; tempo entre a injeção IVB e a PFC da retina; ausência de comparação entre os grupos⁽³⁰⁾; desenho retrospectivo⁽⁴²⁾ e ausência de mascaramento na realização dos estudos.

Ao analisar separadamente os grupos do total da amostra, o grupo de estudo apresentou estabilização da AV durante todos os 6 meses de seguimento, resultado este semelhante ao encontrado por Cho et al.⁽³⁰⁾. No estudo destes autores, o grupo controle piorou a AV somente no 3º mês. Neste estudo, este grupo mostrou piora nos 1º, 3º e 6º meses de acompanhamento, o que já era previsto, como descrito anteriormente por McDonald e Schatz⁽²²⁷⁾ (Gráfico 11, página 104). No grupo de estudo, o efeito benéfico observado, provavelmente, tenha sido em razão da ação do Bevacizumabe sobre o EM preexistente⁽²¹²⁾ e aquele causado ou que seria piorado pelo *LASER* (Gráfico 11, página 104).

Estudando separadamente os grupos do subgrupo de pacientes com EMD em ambos os olhos, foi observado que o grupo controle piorou a AV somente ao final do 6º mês e, mais uma vez, o grupo de estudo não apresentou piora da AV em nenhum

momento de seguimento, quando comparado ao pré-tratamento (Gráfico 15, página 111).

O fato dos olhos do grupo controle com EMD não demonstrarem piora da AV nos 1º e 3º meses de seguimento, como observado no total da amostra, pode ser em razão do aumento do rigor do teste estatístico pela amostra ter sido reduzida. Estes resultados novamente são semelhantes aos encontrados por Cho et al.⁽³⁰⁾, que obtiveram melhora da AV no total da amostra avaliada, tendo este achado desaparecido, quando a análise foi restringida somente ao subgrupo de olhos com EMD.

Quando os resultados da AV do total da amostra foram comparados entre os grupos, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os mesmos (Gráfico 3, página 75). Uma das explicações pela qual o grupo de estudo não demonstrou melhora na AV, quando comparado ao grupo controle é que existiu relevante proporção de pacientes sem EMD bilateral, 10 (28,5%) e 13 (37%) não apresentaram EMD em um dos olhos.

Estudos previamente publicados apontam para a ausência da diferença estatisticamente significativa em relação à AV, quando se utiliza o Bevacizumabe associado à PFC em pacientes com RDP de alto risco sem EMD^(29, 42). Isto leva à reflexão de que o EM causado pela PFC não parece ser relevante para o prejuízo da AV na maioria destes indivíduos.

Com relação aos pacientes com RDP de alto risco associada à EMD, estudo publicado por Mason et al.⁽⁴¹⁾ demonstrou melhora da AV nos olhos que receberam a PFC associada à injeção IVB, grupo de estudo em comparação com os olhos que

receberam somente PFC, grupo controle, em todos os períodos de seguimento dos 1º, 3º e 6º meses.

Em virtude dos resultados do estudo de Mason et al.⁽⁴¹⁾ descritos acima, assim como os publicados por Haritoglou et al.⁽³³⁾, Michaelides et al.⁽²¹²⁾ no *BOLT Study* e por Arevalo et al.⁽²⁸⁾ que demonstraram melhora da visão após a injeção IVB nos pacientes com EMD sem a presença de RDP, seria natural, neste ensaio clínico, encontrar melhora da AV no grupo de estudo, quando somente os 12 pacientes com EMD bilateral fossem analisados. Todavia, este resultado não foi observado, pois não houve diferença entre os grupos (Gráfico 7, página 90). Provavelmente, isto tenha ocorrido em razão do pequeno número de indivíduos desse subgrupo, pois, quanto menor a amostra maior será o rigor do teste estatístico. Talvez com o aumento do número de pacientes, o grupo de estudo apresentasse melhora da AV.

Ainda na avaliação da função visual, o outro teste de grande importância e que não foi pesquisado por nenhum estudo com esta metodologia, em que se associa Bevacizumabe à PFC da retina é a SC. Mesmo até os dias de hoje ainda não é completamente conhecido o efeito da PFC isolada sobre SC, nos diferentes estágios da RD.

Estudos publicados previamente demonstraram que a PFC da retina causa piora da AV⁽²²⁷⁾, sendo assim, este efeito poderia ser esperado também na SC, visto que a AV e a SC correlacionam-se moderadamente (coeficiente de correlação $\geq 0,5$)^(117, 228). No entanto, na literatura, observa-se que os resultados são conflitantes a respeito da deterioração da SC em paciente com RDP que foram tratados com PFC da retina. Mackie e Walsh⁽²²⁹⁾ relataram em um estudo transversal que esta técnica de *LASER* causa piora na média do limiar da SC. Khosla et al.⁽¹⁸³⁾ realizaram estudo prospectivo

e também evidenciaram a piora no início do seguimento, mas, que não foi mantida ao final do 3º mês. Contudo, estes resultados não foram confirmados por Canning et al.⁽²³⁰⁾, independente do comprimento da onda de luz usado no *LASER*, mesmo tendo os pacientes recrutados $AV \geq 6/12$ e realizando a PFC em apenas um episódio.

Neste ensaio clínico, quando os grupos foram avaliados separadamente, e os momentos de seguimento comparados com os dados da visita de qualificação foi possível observar o efeito da PFC da retina sobre a SC ao se estudar o grupo controle (Gráfico 12, página 105).

Em relação aos resultados destes estudos, observou-se piora tanto nas baixas 1.5 e 3 cpg e média 6 cpg como nas altas frequências espaciais 12 e 18 cpg, sobretudo, na frequência espacial 12 cpg que apresentou deterioração de seus valores em todos os momentos de seguimento (Gráfico 12, página 105). A predileção por esta alta frequência espacial pode ser pelo acometimento macular causado pelo EM gerado ou piorado após a PFC, levando o indivíduo a ter prejuízos em sua qualidade de vida, por perder a capacidade de diferenciar detalhes em seu dia a dia.

Em contrapartida, no grupo de estudo não foi evidenciado agravamento da SC em nenhuma frequência espacial, e até houve melhora na frequência espacial 3 cpg no 3º mês de seguimento ($p = 0,013$) (Gráfico 12, página 105). Esta superioridade de resultado, provavelmente, tenha sido em razão do efeito do Bevacizumabe em inibir a formação ou a piora do EM pós-PFC da retina e até proporcionar a melhora destes que já o apresentavam⁽²¹²⁾.

Ao se estudar o subgrupo dos 12 pacientes com EMD em ambos os olhos, a piora evidenciada em todos os momentos do seguimento no grupo controle da amostra total de pacientes não foi encontrada neste, mas, só foi observada na

frequência espacial 12 cpg no 3º mês de seguimento. Com relação ao grupo de estudo, a SC permaneceu estável (Gráfico 16, página 112).

Ao se avaliar o agravamento da SC entre os momentos do grupo controle e a estabilização do grupo de estudo, poder-se-ia fazer a inferência de que ao se comparar os dois grupos, o de estudo apresentaria superioridade, entretanto, a diferença, assim como na AV, não foi estatisticamente significativa, tanto na amostra total (35) como no subgrupo com EMD em ambos os olhos (12 pacientes).

Além do tamanho da amostra como já mencionado, outros fatores podem, direta ou indiretamente, ter interferido nos resultados da função visual (AV e SC), justificando a ausência de diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos, mesmo no 1º mês de seguimento, quando houve redução significativa da EF a favor do grupo de estudo (Gráfico 5, página 79).

Dentre eles, temos o aumento da quantidade de citocinas, como o VEGF, entre outras, induzidas pela PFC da retina, causadora do EMD, a duração do EMD, a integridade dos segmentos interno e externo dos fotorreceptores, porque esta apresenta correlação positiva com a AV⁽¹⁴⁾ e, por último, a isquemia macular, visto que quanto maior a isquemia macular menor será a AV⁽²³¹⁾. A isquemia macular pode ser definida pelo aumento da ZAF e/ou irregularidade de seu contorno⁽¹⁴¹⁾. Este foi adotado por este ensaio clínico em lugar de seu tamanho, por apresentar grande variabilidade interindividual mesmo em indivíduos normais⁽²³²⁾. Neste estudo, a maioria dos pacientes apresentou o contorno da ZAF nos estádios graus 3 e 4 do *ETDRS*⁽¹⁴¹⁾, isto é, mais da metade de seu contorno era irregular.

Na amostra total do estudo, a média do contorno encontrada foi de grau 2,7 em ambos os grupos e grau 2,8 nos pacientes com EMD em ambos os olhos. (Quadro

4, página 78). Estes resultados são similares aos publicados por Conrath et al.⁽¹²⁹⁾ que evidenciaram 61,5% dos pacientes com RDP apresentando o contorno da ZAF no estágio grau 3, embora o tipo da RDP não tenha sido descrito pelos autores. Neste ensaio clínico, isto pode justificar os indivíduos que apresentaram redução da EF mas não obtiveram melhora AV.

Em relação aos resultados do *ETDRS*⁽¹⁴¹⁾, estes evidenciaram que, em sua amostra, 31% dos casos não puderam ter o contorno da ZAF realizado; entretanto, no presente estudo, esta negativa foi de só dois (6%) pacientes. A baixa reprodutibilidade do contorno da ZAF evidenciada pelo *ETDRS*, foi talvez em razão do estágio de menor gravidade da RD de seus integrantes, visto que a mácula isquêmica dos pacientes com RDP de alto risco tem grande dilatação e perda dos capilares perifoveais, o que facilita seu contorno.

Pela avançada irregularidade do contorno da ZAF apresentada pelos pacientes deste estudo, há de se dar importância à influência da isquemia macular também nos resultados da SC, visto ter Arend et al.⁽¹²⁸⁾ demonstrado que o aumento da ZAF reduziu a SC nas altas frequências espaciais. Outro fato e ainda motivo de debate é o efeito do Bevacizumabe sobre o aumento da ZAF, contudo Michaelides et al.⁽²¹²⁾, no *BOLT Study I*, já demonstraram que isto, provavelmente, não ocorra.

Estudos publicados elucidaram que o intervalo de tempo da realização da PFC da retina e sua favorável resposta terapêutica pode aumentar a incidência de complicações em razão da progressão da RD^(233, 234), entre elas, a HV e o EM que geram redução visual transitória ou permanente, provavelmente, pela demora na diminuição da quantidade de VEGF intravítreo ou pelo aumento desta citocina, após

a PFC da retina. Sendo assim, supõe-se que a redução rápida do VEGF, após a injeção IVB, possa diminuir a incidência dessas complicações.

Ainda não se tem uma padronização quanto ao momento de realização da injeção IVB, muito menos do número de aplicações intraoculares a serem instituídas^(17, 29, 30, 42). Neste estudo, foram adotadas duas injeções IVB: a primeira foi executada no momento da randomização, porque a regressão da NV e da espessura retiniana ocorre entre 7-15 dias após a injeção⁽¹⁸⁹⁾. Somente depois de uma semana, foi iniciado o primeiro episódio do *LASER*, visto que as concentrações de VEGF já estariam reduzidas. A segunda injeção IVB foi feita ao término do terceiro episódio da PFC da retina, a fim de que o consequente efeito deletério do aumento de VEGF, causado pelo *LASER*, fosse novamente suprimido.

Os motivos levados em consideração para a adoção da segunda injeção IVB foram: 1. as lesões na retina de ratos induzidas pelo *LASER* demonstram estabilizar-se somente em 60 dias⁽²³⁵⁾, 2. uma dose de Bevacizumabe intravítrea pode causar bloqueio completo do VEGF por só, aproximadamente, 4 semanas⁽²⁰⁹⁾, 3. existência de casos que não apresentam regressão nos NV com só uma aplicação IVB ou que já apresentam recorrência no intervalo de 2 semanas⁽⁴⁴⁾, e 4. o EM pode se desenvolver em até 10 semanas após a PFC da retina⁽²¹⁾.

Este EM pode ser representado pelas medidas EF⁽¹⁸⁴⁾ e VM, obtidas pelo *OCT* e seus valores comparados. Neste estudo, a comparação foi realizada entre os grupos e intragrupos no período de 6 meses de seguimento, tanto no total da amostra como nos que apresentavam EMD bilateral.

Na comparação entre os grupos do total da amostra, a EF apresentou melhora somente no 1º mês (Gráfico 5, página 79) e o VM nos 1º e 3º meses (Gráfico 6,

página 81) de seguimento no grupo de estudo em relação ao grupo controle. O motivo para estes resultados novamente se deve ao efeito benéfico do Bevacizumabe.

Uma das explicações da ausência de manutenção da diferença entre os grupos nos 3º e 6º meses para a EF e 6º mês para o VM foi porque a injeção IVB tem seu efeito por, aproximadamente, 6 semanas, a partir do qual inicia-se o período de recorrência do EM⁽²⁸⁾ nos olhos do grupo de estudo.

Embora este seja o primeiro ensaio clínico que utilizou duas injeções IVB, a adoção de múltiplas aplicações IVB em intervalos regulares se faz necessária para manutenção da integridade morfológica retiniana e, assim, da função visual desses indivíduos, pois no decorrer do seguimento os resultados da EF e VM (Gráficos 5 e 6, páginas 79 e 81, respectivamente), mostraram que a recorrência e/ou piora do EMD pós-PFC da retina pode expor novamente esses pacientes ao risco de perda visual.

Ao estudar os pacientes com EMD bilateral, a EF demonstrou diferença estatisticamente significativa, entre os grupos, só no 1º ($p=0,047$) mês de seguimento (Gráfico 9, página 93), evidenciando que o uso adjuvante é benéfico para redução da espessura macular nestes, o que já foi demonstrado por Mason et al.⁽⁴¹⁾ que também evidenciaram melhora nos 3º e 6º meses de seguimento.

A observação de que a associação do Bevacizumabe à PFC ocasionou melhora da espessura macular, EF no 1º e VM até o 3º mês de seguimento (Gráficos 5 e 6, páginas 79 e 81, respectivamente) e que este efeito benéfico não ocorreu com a função visual em nenhum dos momentos (Gráfico 3, página 75 e Gráfico 4, página 76), pode ser pelo fato do Bevacizumabe proporcionar maior resposta terapêutica sobre o resultado anatômico do que sobre o resultado funcional para este tamanho

amostral e também pela retina desses pacientes apresentar, previamente, lesão morfofuncional causada pelo DM e/ou EMD.

Quando os grupos da amostra total de pacientes foram avaliados separadamente no decorrer do tempo, o grupo controle piorou a EF nos 1º e 6º meses de seguimento, e o grupo de estudo teve os valores estáveis durante os 6 meses (Gráfico 13, página 108). Já Cho et al.⁽³⁰⁾ obtiveram melhora da EF tanto no 1º como no 3º meses de seguimento no grupo de estudo, e a estabilização de seus valores no grupo controle. Os resultados do estudo de Cho et al.⁽³⁰⁾ não condizem com os dados já publicados na literatura⁽¹⁸⁴⁾ e confirmados por esta pesquisa, que relatam piora da EF nos pacientes com RDP que são submetidos à PFC da retina. Uma provável explicação para isto é que os indivíduos que compuseram a amostra do estudo de Cho et al.⁽³⁰⁾ apresentavam controle clínico satisfatório no pré-tratamento, A1C de, aproximadamente, 7.

A outra variável que expressa a espessura macular, o VM, na amostra total de pacientes piorou em todos os momentos de seguimento no grupo controle e manteve-se estável no grupo de estudo (Gráfico 14, página 109). Novamente, avaliando só o subgrupo de pacientes com EMD bilateral, o fato da EF e o VM não demonstrarem diferença significativa entre os momentos pode ser pelo aumento de VEGF causado pela PFC da retina e, sobretudo, pelo tamanho amostral (Gráficos 17 e 18, páginas 115 e 116, respectivamente).

Neste ensaio clínico, a medida VM foi incluída em razão de seu importante papel na determinação da função visual, porque esta, obviamente, não é só da responsabilidade da região topografia macular representada pela EF, 1.000 µm centrais. Fortalece a valorização da variável VM, o fato desta correlacionar-se com o

eletrorretinograma macular focal⁽²³⁶⁾ e de poder identificar aqueles indivíduos que têm EMCS sem o envolvimento da região central, que no futuro poderá causar prejuízo visual, caso este edema acometa a fóvea^(4, 21).

Nos últimos anos, demonstrou-se que o tratamento que reduz o EM pode melhorar ou estabilizar a AV impedindo sua deterioração^(4, 237, 238). Até o aparecimento da *OCT*, o EMD era diagnosticado pela oftalmoscopia e AGF⁽⁴⁾. Entretanto, de certa forma, a interpretação desses exames é semiquantitativa e subjetiva. Com o aparecimento da *OCT*, foi possível medir, objetivamente, a espessura macular e, assim, demonstrar quantitativamente a correlação do EMD com a AV^(96, 239, 240).

Em relação à correlação entre AV e EF, estudos prévios relataram resultados, variando de 0,28 a 0,73^(186, 239-246). Avaliando esta correlação para toda a amostragem no grupo de estudo deste ensaio clínico, observou-se que, quando houve aumento da EF, a AV piorou (Tabelas 5 e 6, páginas 84 e 85, respectivamente). O resultado foi significativo no pré-tratamento e no 6º mês de acompanhamento. No grupo controle, a correlação também foi significativa nos mesmos períodos.

Ao correlacionar a espessura macular com a SC, foi observada significância inclusive no 1º mês de acompanhamento em determinadas frequências espaciais (Tabelas 7, 8, 9 e 10, páginas 86, 87, 88 e 89, respectivamente). Isto pode estar relacionado à maior sensibilidade desse teste⁽¹²⁷⁾.

Neste estudo, na amostra total de pacientes, a correlação da AV com o VM coincidiu com a EF, isto é, com o aumento do VM houve deterioração da AV e no grupo de estudo foi significativo no pré-tratamento e 6º mês de seguimento. Em relação ao grupo controle, foi notado que a correlação foi significativa em todos os

momentos, pré-tratamento, 1º, 3º e 6º meses de acompanhamento (Tabelas 5 e 6, páginas 84 e 85, respectivamente).

A presença de correlação em todos os momentos do seguimento no grupo controle entre o VM e AV pode ter ocorrido por este ter maior área em comparação ao EF e, por isso, apresentar maior chance de variabilidade, para que a correlação aconteça. Não foram encontrados estudos na literatura com a mesma metodologia para comparação dos resultados.

O fato da correlação entre a AV e algumas frequências espaciais da SC, com a EF e VM não terem apresentado significância nos 1º e 3º meses de acompanhamento no grupo de estudo (Tabelas 5-10, páginas 84-89), provavelmente tenha ocorrido em razão do Bevacizumabe reduzir ou eliminar o EM, fazendo com que a retina apresente pouca variabilidade em sua espessura na região macular. Outra explicação poderia ser pelo dano estrutural e/ou funcional prévio causado pelo EMD em determinadas camadas e regiões da retina.

Resultado importante a ser considerado foi a presença de correlação entre o aumento da EF e do VM com a piora das altas frequências espaciais no teste de SC (Tabelas 7-10, páginas 86-89, respectivamente). Isto evidencia que o paciente apresenta grande redução da capacidade de distinguir detalhes quando há aumento de espessura da retina na região macular provocado pela ação das citocinas liberadas pela PFC^(23, 25).

Neste estudo, também foi feita a correlação entre AV e SC com os resultados demonstrando que, quando houve melhora da AV, esta foi acompanhada pela SC, tendo estado presente em todos os momentos de seguimento na amostra total dos pacientes (Tabelas 3 e 4, páginas 82 e 83, respectivamente).

No decorrer dos anos 1980, com a consolidação do papel da PFC da retina no tratamento da RDP⁽²⁰⁾, houve a necessidade de padronizar seu método de aplicação. O estudo *ETDRS* estabeleceu os parâmetros da técnica do *LASER*⁽¹⁹⁾. Entretanto, este procedimento, embora seja eficaz, não é isento de complicações, não sendo ainda totalmente conhecido os efeitos benéficos e deletérios relacionados a seus parâmetros (intensidade, potência e duração).

Sendo assim, diversos pesquisadores vêm demonstrando evidências de que a PFC da retina leve (intensidade mínima de fotocoagulação)⁽²⁴⁷⁾ ou até mesmo o tratamento sublimiar (fotocoagulação com micropulso)^(248, 249) tem eficácia equivalente à PFC convencional, sobre a RDP de alto risco, com poucas complicações e número de episódios. A tentativa de implementar parâmetros de *LASER* com intensidade menor tem a finalidade de oferecer o benefício terapêutico da terapia convencional orientada pelo *ETDRS*, sem a maioria de seus efeitos colaterais⁽²⁵⁰⁾.

Além dos parâmetros, a frequência com que a totalidade do tratamento a *LASER* é administrada também é importante em razão do maior risco de complicações. Em 2004, foi realizado um inquérito com os investigadores que participam do *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* e observou-se que um quarto deles realizava a PFC em um episódio. Já Brucker et al.⁽²⁵¹⁾ publicaram estudo não randomizado, comparando a PFC da retina em um contra quatro episódios em pacientes com RD não proliferativa grave e proliferativa precoce, não evidenciando diferença ao longo do seguimento.

Entretanto, sérios são os eventos adversos que podem ocorrer quando se realiza a PFC da retina em um único episódio, como dor, parestesia acomodativa,

elevação da pressão intraocular e descolamento ou efusão de coroide⁽²⁵²⁻²⁵⁹⁾, além de possibilitar o desenvolvimento de EM mais acentuado.

Em virtude dos estudos publicados levando em consideração os parâmetros do tratamento a *LASER*, assim como o número de episódios da PFC da retina não serem ensaios clínicos, randomizados e multicêntricos, este estudo seguiu as recomendações do *ETDRS*⁽¹⁹⁾.

Com relação às complicações da PFC da retina no tratamento da RDP, a HV é uma das principais, em razão de seu impacto sobre a AV. Estudos publicados na literatura são conflitantes, mas existe uma estimativa de que a incidência situa-se em, aproximadamente, 30%^(22, 190). Neste estudo, esta foi de 16,70%.

Neste ensaio, a taxa de sangramento no grupo controle foi detectada como sendo 3,5 vezes maiores que no grupo de estudo, contudo a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa. A HV pós-PFC ocorreu em diferentes momentos do seguimento, tanto na 1ª semana como ao final do 6º mês, o que suporta conjecturar sobre as duas teorias como as prováveis causas.

Há de se indagar também se a complementação periférica com oftalmoscópio indireto sob depressão escleral até a ora serrata promoveria remissão dos NV, reduzindo a incidência de HV, tanto naqueles pacientes que receberam somente PFC como nos que receberam tratamento adjuvante com o Bevacizumabe, visto que até o presente momento é incerto se o uso da terapia adjuvante com Bevacizumabe inibe a recorrência de NV ou prolonga o tempo de remissão da doença.

No diagnóstico da recorrência dos NV da retina e DO, certos casos não são detectados clinicamente ao exame de fundo de olho e, por isso, além da avaliação da

isquemia macular e auxílio do tratamento do EMD, a realização da AGF é necessária para identificação destes no acompanhamento do tratamento⁽²²⁾.

Em relação às complicações do uso da injeção IVB, alguns estudos mencionaram complicações oculares e sistêmicas. Dentre as oculares, temos a uveíte estéril⁽²⁶⁰⁾, aumento da pressão ocular, descolamento de retina e endoftalmite⁽¹⁹⁹⁾. Dentre as complicações sistêmicas, temos acidente vascular cerebral⁽²²⁰⁾, infarto agudo do miocárdio e acidente cerebrovascular no tratamento de câncer de cólon metastático com Bevacizumabe^(261, 262). Nenhum dos eventos acima foi observado neste ensaio clínico.

Além do tamanho amostral, outra limitação deste estudo foi não ter pesquisado o DVP, que pode estar implicado na progressão da RD, visto que pacientes com DVP dificilmente desenvolvem NV de retina e disco óptico⁽²⁶⁾. Ono et al.⁽²⁶³⁾ estudaram a progressão da RD em 403 pacientes e reportaram que olhos com DVP parcial com espessamento do córtex posterior foram os que mais progrediram, 100% em comparação com DVP completo associado a colapso vítreo, 0%, e chegaram à conclusão que o DVP completo é um fator de risco negativo para a progressão da RD.

Atualmente, entender a RD em todos os seus aspectos se faz necessário, porque com o aumento da prevalência de DM em todo o mundo⁽⁴⁹⁾ associada ao aumento da expectativa de vida, muito provavelmente, os especialistas irão se deparar com aumento de sua incidência e com ela, suas complicações⁽²⁾.

Dentre estas, a RDP e o EMD possuem especial importância por serem os maiores causadores de perda visual. Sendo assim, ensaios clínicos que visam a tratar

estas complicações com o objetivo de minimizar ou impedir maior dano ocular tecidual e/ou visual são imprescindíveis.

Diversos estudos elucidaram a importância não só do *LASER*, mas também de fármacos no tratamento da RD, por isto, nos últimos anos está havendo grande avanço na área de desenvolvimento tecnológico e na indústria farmacêutica.

Em vista disto, novos aparelhos emissores de *LASER* e medicamentos como Bevacizumabe e Ranibizumabe, que têm papel fundamental em inibir o maior responsável pelo desenvolvimento e agravamento da RD, o VEGF, já fazem parte de nosso dia a dia, podendo ser usados no tratamento dessa entidade.

Atualmente, estudiosos estão à procura da intensidade mínima de *LASER* necessária para causar a involução dos NV da RDP e, além disso, entender por completo a atuação, assim como a frequência ideal de aplicações dos antiangiogênicos associados à PFC da retina para maximizar seus resultados e reduzir os efeitos adversos se é que continuarão a existir no futuro.

Finalmente, ainda nos tempos atuais, deparamo-nos com o fato de que a grande evolução no tratamento ocular não apresentará, na maioria das vezes, resultado máximo ou o obterá por curto intervalo de tempo, caso o paciente não tenha aderência em relação ao controle clínico do DM e de outras comorbidades associadas.

7 Conclusões

Nas condições deste estudo, com relação ao uso de injeção intravítrea de Bevacizumabe (IVB) como adjuvante na panfotocoagulação da retina no tratamento da RDP de alto risco, em relação ao grupo controle, concluiu-se que a IVB:

- a) não determinou diferença estatisticamente significativa da AV e SC;
- b) ocasionou diferença estatisticamente significativa da EF no primeiro mês de seguimento e do VM nos 1º e 3º meses de seguimento. Os valores do EF e VM foram inferiores aos do grupo controle, sugerindo que a IVB influenciou no desenvolvimento do EM após PFC;
- c) levou à estabilização da AV, SC, EF e VM;
- d) proporcionou correlações estatisticamente significantes da AV e SC com EF e VM, indicando que o aumento da espessura macular causou piora da função visual. Nos grupos estudados, houve correlação estatisticamente significativa entre AV e SC; e
- e) reduziu a taxa de sangramento, sugerindo efeito benéfico. Na comparação entre os grupos, a diferença nas taxas de sangramento não foi estatisticamente significativa, provavelmente, em razão do tamanho amostral.

8 Anexos

ANEXO A

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

APROVAÇÃO

O Coordenador da 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, em 23/03/2011, **APROVOU ad-referendum o(s) documento(s)** abaixo mencionado(s) no Protocolo de Pesquisa nº **0277/10**, intitulado: **"AVALIAÇÃO ESTRUTURAL E FUNCIONAL DA MÁCULA NOS PACIENTES COM RETINOPATIA DIABÉTICA PROLIFERATIVA SUBMETIDOS A PANFOTOCOAGULAÇÃO ASSOCIADA A BEVACIZUMAB (AVASTIN®)"**, apresentado pelo Departamento de **OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA**.

• **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Em atendimento as recomendações constantes no Parecer CONEP nº 056/2011 datado de 20.01.11)**

Pesquisador (a) Responsável: **DR. WALTER YUKIHIKO TAKAHASHI**

Pesquisador (a) Execulante: **DR. RONY CARLOS PRETI**

CAPPesq, 23 de março de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador

**Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq**

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Virgílio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3059 6442 Fax: 011 3069 6492
e-mail: cappesq@fmc.usp.br

ANEXO B

Tabela 19 - Tabela descritiva das variáveis estudadas segundo o momento para os grupos controle e estudo, nos pacientes da amostra total com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante

Variável	Grupo Estudo				Grupo Controle			
	Momento da avaliação				Momento da avaliação			
AV	Pré	1 m	3 m	6 m	Pré	1 m	3 m	6 m
Média	0,28	0,29	0,29	0,37*	0,24	0,31***	0,30***	0,34**
dp	0,24	0,23	0,26	0,33	0,25	0,25	0,24	0,29
Mínimo	-0,10	-0,10	-0,14	-0,10	-0,20	-0,08	-0,10	-0,10
Máximo	1,00	1,02	1,02	1,26	0,88	0,96	0,86	0,96
SC 1.5 cpg	Pré	1 m	3 m	6 m	Pré	1 m	3 m	6 m
Média	1,24	1,28	1,25	1,21	1,28	1,235**	1,25	1,18
dp	0,40	0,35	0,35	0,39	0,32	0,23	0,39	0,33
Mínimo	0,00	0,00	0,00	0,48	0,00	0,48	0,00	0,48
Máximo	1,85	1,85	1,54	1,85	1,54	1,54	1,85	1,85
SC 3 cpg	Pré	1 m	3 m	6 m	Pré	1 m	3 m	6 m
Média	1,49	1,52	1,63	1,47	1,54	1,52	1,61	1,51
dp	0,49	0,44	0,34	0,42	0,28	0,27	0,27	0,30
Mínimo	0,00	0,00	0,60	0,00	0,60	0,95	0,95	0,95
Máximo	2,27	2,23	2,10	1,93	1,93	1,93	2,10	2,23
SC 6 cpg	Pré	1 m	3 m	6 m	Pré	1 m	3 m	6 m
Média	1,48	1,47	1,54	1,41	1,59	1,53	1,56	1,35***
dp	0,49	0,46	0,39	0,56	0,28	0,27	0,31	0,53
Mínimo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,70	1,04	0,70	0,00
Máximo	2,10	2,27	2,10	2,10	2,10	2,10	2,27	2,10
SC 12 cpg	Pré	1 m	3 m	6 m	Pré	1 m	3 m	6 m
Média	1,18	1,19	1,21	1,15	1,34	1,18**	1,19**	1,10***
dp	0,71	0,61	0,59	0,62	0,46	0,52	0,61	0,63
Mínimo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Máximo	1,94	2,10	1,94	2,10	1,94	1,94	1,94	1,94
SC 18 cpg	Pré	1 m	3 m	6 m	Pré	1 m	3 m	6 m
Média	0,86	1,08	0,87	0,74	0,87	0,79**	0,87	0,77
dp	0,68	1,66	0,60	0,68	0,65	0,56	0,54	0,62
Mínimo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Máximo	1,60	10,00	1,81	1,81	1,81	1,41	1,81	1,60
EF	Pré	1 m	3 m	6 m	Pré	1 m	3 m	6 m
Média	296	277	296	328	306	336***	317	365**
dp	114	81	124	151	124	146	138	196
Mínimo	179	177	166	172	171	183	172	170
Máximo	600	495	602	725	568	682	655	884
VM	Pré	1 m	3 m	6 m	Pré	1 m	3 m	6 m
Média	8.582	8.664	8.618	9033*	8.730	9347***	9212***	9574***
dp	1.787	1.301	1.726	1.991	1.981	2.096	2.030	2.752
Mínimo	6.016	6.493	6.347	6.732	6.470	7.092	7.039	6.842
Máximo	13.880	12.617	13.839	14.121	14.189	14.668	14.333	17.468

Legenda: Pré = pré-tratamento; m = mês, dp = desvio-padrão, EF = espessura foveal; VM = volume macular; SC = sensibilidade ao contraste; cpg = ciclos por grau; *p<0,1; **p<0,05; ***p<0,01.

ANEXO C

Tabela 20 - Tabela descritiva das variáveis estudadas segundo o momento para os grupos controle e estudo, na amostra de doze pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante associada a edema macular diabético em ambos os olhos

Variável	Grupo Estudo				Grupo Controle			
	Momento da avaliação				Momento da avaliação			
AV	Pré	1 m	3 m	6 m	Pré	1 m	3 m	6 m
Média	0,31	0,28	0,29	0,37	0,24	0,30	0,30	0,43**
dp	0,26	0,18	0,24	0,35	0,17	0,19	0,19	0,31
Mínimo	-0,08	-0,06	-0,10	0,04	-0,06	0,06	0,04	0,12
Máximo	0,74	0,54	0,66	1,26	0,58	0,82	0,58	0,90
SC 1.5 cpg	Pré	1 m	3 m	6 m	Pré	1 m	3 m	6 m
Média	1,20	1,22	1,21	1,19	1,24	1,21	1,07	1,11
dp	0,46	0,43	0,37	0,35	0,42	0,18	0,53	0,34
Mínimo	0,00	0,00	0,48	0,48	0,00	0,85	0,00	0,48
Máximo	1,54	1,85	1,54	1,54	1,54	1,30	1,54	1,54
SC 3 cpg	Pré	1 m	3 m	6 m	Pré	1 m	3 m	6 m
Média	1,44	1,40	1,55	1,52	1,46	1,43	1,50	1,48
dp	0,58	0,49	0,37	0,35	0,37	0,30	0,32	0,37
Mínimo	0,00	0,00	0,70	0,60	0,60	0,95	0,95	0,95
Máximo	2,27	1,93	1,93	1,93	1,93	1,93	1,85	2,23
SC 6 cpg	Pré	1 m	3 m	6 m	Pré	1 m	3 m	6 m
Média	1,39	1,41	1,46	1,44	1,54	1,48	1,52	1,20
dp	0,60	0,53	0,52	0,56	0,35	0,23	0,32	0,66
Mínimo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,70	1,04	0,70	0,00
Máximo	2,10	2,10	1,85	2,10	2,10	1,85	1,85	2,10
SC 12 cpg	Pré	1 m	3 m	6 m	Pré	1 m	3 m	6 m
Média	0,94	1,19	1,07	1,08	1,21	1,10	0,95**	0,95
dp	0,79	0,54	0,64	0,53	0,58	0,53	0,68	0,73
Mínimo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Máximo	1,94	1,74	1,94	2,10	1,94	1,74	1,94	1,94
SC 18 cpg	Pré	1 m	3 m	6 m	Pré	1 m	3 m	6 m
Média	0,64	0,71	0,76	0,62	0,65	0,64	0,73	0,71
dp	0,72	0,57	0,68	0,66	0,69	0,62	0,54	0,60
Mínimo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Máximo	1,60	1,41	1,81	1,81	1,60	1,41	1,41	1,60
EF	Pré	1 m	3 m	6 m	Pré	1 m	3 m	6 m
Média	409,42	341,33	394,92	395,17	403,25	451,58	400,67	480,17
dp	118,25	73,99	133,49	160,54	111,20	145,38	142,06	224,11
Mínimo	269,00	246,00	188,00	191,00	270,00	230,00	185,00	213,00
Máximo	600,00	495,00	602,00	707,00	568,00	682,00	605,00	884,00
VM	Pré	1 m	3 m	6 m	Pré	1 m	3 m	6 m
Média	10.251,25	9.884,08	10.047,00	10.271,75	10.383,75	11.030,25	10.712,08	11.283,33
dp	1.753,75	1.193,85	1.922,03	2.053,13	2.128,27	2.370,76	2.167,03	3.393,26
Mínimo	8.026,00	8.400,00	7.997,00	7.817,00	7.913,00	8.298,00	8.190,00	7.872,00
Máximo	13.880,00	12.617,00	13.839,00	14.121,00	14.189,00	14.668,00	14.333,00	17.468,00

Legenda: Pré = pré-tratamento; m = mês, dp = desvio-padrão, EF = espessura foveal; VM = volume macular; SC = sensibilidade ao contraste; cpg = ciclos por grau; *p<0,1; **p<0,05; ***p<0,01.

ANEXO D

Tabela 21 - Tabela descritiva do coeficiente de correlação de Sperman e p's descritivos das variáveis estudadas segundo o momento para o GRUPO ESTUDO no total da amostra de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante

Momento	Variável	AV (LogMAR)	SC 1.5 cpg	SC 3 cpg	SC 6 cpg	SC 12 cpg	SC 18 cpg	EF	VM
Pré- tratamento	AV(logMAR)	1,000	,667(**)	,802(**)	,776(**)	,708(**)	,640(**)	,506(**)	,456(**)
	SC 1,5 cpg	0,000	1,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,002	0,006
	SC 3 cpg	-,667(**)	-,802(**)	1,000	0,000	0,001	0,001	0,014	0,090
	SC 6 cpg	0,000	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000	0,010	0,037
	SC 12 cpg	-,776(**)	,722(**)	,884(**)	0,000	1,000	,938(**)	,583(**)	,469(**)
	SC 18 cpg	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,005
	SC 18 cpg	-,708(**)	,548(**)	,785(**)	,846(**)	1,000	,938(**)	,583(**)	,469(**)
1º mês	AV(logMAR)	1,000	,595(**)	,458(**)	,665(**)	,541(**)	,489(**)	0,172	0,301
	SC 1,5 cpg	0,000	0,000	0,006	0,000	0,001	0,003	0,322	0,079
	SC 3 cpg	-,595(**)	1,000	,596(**)	,667(**)	,463(**)	,407(*)	-,0151	-,0241
	SC 6 cpg	0,000	0,000	0,000	0,000	0,005	0,015	0,388	0,162
	SC 12 cpg	-,458(**)	,596(**)	1,000	,670(**)	,582(**)	,579(**)	-,0193	-,0229
	SC 18 cpg	0,006	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,267	0,186
	SC 18 cpg	-,665(**)	,667(**)	,670(**)	1,000	,860(**)	,784(**)	-,0240	-,337(*)
3º mês	AV(logMAR)	1,000	,686(**)	,600(**)	,678(**)	,695(**)	,590(**)	0,292	0,256
	SC 1,5 cpg	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,089	0,137
	SC 3 cpg	-,686(**)	1,000	,581(**)	,655(**)	,539(**)	,501(**)	-,0266	-,0260
	SC 6 cpg	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,002	0,122	0,131
	SC 12 cpg	-,600(**)	,581(**)	1,000	,725(**)	,623(**)	,512(**)	0,071	-,0025
	SC 18 cpg	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,002	0,685	0,885
	SC 18 cpg	-,678(**)	,655(**)	,725(**)	1,000	,801(**)	,748(**)	-,0206	-,0246
6º mês	AV(logMAR)	1,000	,772(**)	,638(**)	,757(**)	,662(**)	,635(**)	,546(**)	,453(**)
	SC 1,5 cpg	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,006
	SC 3 cpg	-,772(**)	1,000	,737(**)	,757(**)	,624(**)	,542(**)	-,399(*)	-,368(*)
	SC 6 cpg	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,018	0,030
	SC 12 cpg	-,638(**)	,737(**)	1,000	,890(**)	,765(**)	,608(**)	-,0138	-,0160
	SC 18 cpg	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,429	0,357
	SC 18 cpg	-,757(**)	,757(**)	,890(**)	1,000	,781(**)	,695(**)	-,0304	-,0250
	AV(logMAR)	1,000	,662(**)	,624(**)	,765(**)	,781(**)	,941(**)	-,387(*)	-,311
	SC 1,5 cpg	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,022	0,069
	SC 3 cpg	-,662(**)	1,000	,608(**)	,695(**)	,941(**)	1,000	,460(**)	-,382(*)
	SC 6 cpg	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,005	0,024
	SC 12 cpg	-,635(**)	,542(**)	,608(**)	,695(**)	,941(**)	1,000	,460(**)	-,382(*)
	SC 18 cpg	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,005	0,024
	SC 18 cpg	-,635(**)	,542(**)	,608(**)	,695(**)	,941(**)	1,000	,460(**)	-,382(*)

ANEXO E

Tabela 22 - Tabela descritiva do coeficiente de correlação de Sperman e p's descritivos das variáveis estudadas segundo o momento para o GRUPO CONTROLE no total da amostra de pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante

Momento	Variável	AV (LogMAR)	SC 1.5 cpg	SC 3 cpg	SC 6 cpg	SC 12 cpg	SC 18 cpg	EF	VM
Pré- tratamento	AV(logMAR)	1,000	,495(**)	,738(**)	,722(**)	,724(**)	,729(**)	,366(*)	,503(**)
	SC 1,5 cpg	-,495(**)	1,000	,596(**)	,650(**)	,379(*)	,375(*)	-0,173	-0,165
	SC 3 cpg	0,003	0,000	1,000	,836(**)	,741(**)	,713(**)	0,320	0,342
	SC 6 cpg	-,738(**)	0,000	0,000	1,000	,751(**)	,700(**)	,443(**)	,443(**)
	SC 12 cpg	-,722(**)	,650(**)	,836(**)	0,000	1,000	0,000	0,008	0,008
	SC 18 cpg	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,023	0,039
	EF	-,724(**)	,379(*)	,741(**)	,751(**)	1,000	,933(**)	-0,318	-0,320
1º mês	AV(logMAR)	1,000	-,374(*)	,473(**)	-,426(*)	498(**)	-,366(*)	0,149	,409(*)
	SC 1,5 cpg	-,374(*)	1,000	,675(**)	,729(**)	,502(**)	0,300	-0,303	-,338(*)
	SC 3 cpg	0,027	0,000	1,000	,662(**)	,570(**)	,393(*)	-0,291	,487(**)
	SC 6 cpg	-,473(**)	0,000	0,000	1,000	,768(**)	,523(**)	-,370(*)	-0,329
	SC 12 cpg	0,004	0,000	0,000	0,000	1,000	,745(**)	-0,319	-0,329
	SC 18 cpg	-,426(*)	,729(**)	,662(**)	0,000	0,000	0,000	0,062	0,054
	EF	0,011	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	-0,184	-0,198
3º mês	AV(logMAR)	1,000	,666(**)	,513(**)	,597(**)	,728(**)	,747(**)	0,228	,429(*)
	SC 1,5 cpg	-,666(**)	1,000	,667(**)	,602(**)	,619(**)	,625(**)	-0,297	,476(**)
	SC 3 cpg	0,000	0,000	1,000	,346(*)	,431(**)	,528(**)	-0,151	-,366(*)
	SC 6 cpg	-,513(**)	,667(**)	0,042	1,000	,637(**)	,648(**)	-0,083	-0,180
	SC 12 cpg	0,002	0,000	0,000	0,000	1,000	,937(**)	-,372(*)	-,417(*)
	SC 18 cpg	-,597(**)	,602(**)	,346(*)	0,000	0,000	0,000	0,028	0,013
	EF	0,000	0,000	0,010	0,000	0,000	0,000	-0,265	-0,328
6º mês	AV(logMAR)	1,000	,587(**)	,525(**)	,522(**)	,594(**)	,502(**)	,351(*)	,438(**)
	SC 1,5 cpg	-,587(**)	1,000	,829(**)	,845(**)	,620(**)	,592(**)	-,365(*)	,453(**)
	SC 3 cpg	0,000	0,000	1,000	,834(**)	,702(**)	,652(**)	-0,310	,460(**)
	SC 6 cpg	-,525(**)	,829(**)	0,000	0,000	0,000	0,000	0,070	0,005
	SC 12 cpg	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,045	0,003
	SC 18 cpg	-,522(**)	,845(**)	,834(**)	1,000	,634(**)	,618(**)	-,341(*)	,486(**)
	EF	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,010	0,001
	AV(logMAR)	1,000	,587(**)	,525(**)	,522(**)	,594(**)	,502(**)	,351(*)	,438(**)
	SC 1,5 cpg	-,587(**)	1,000	,829(**)	,845(**)	,620(**)	,592(**)	-,365(*)	,453(**)
	SC 3 cpg	0,000	0,000	1,000	,834(**)	,702(**)	,652(**)	-0,310	,460(**)
	SC 6 cpg	-,525(**)	,829(**)	0,000	0,000	0,000	0,000	0,070	0,005
	SC 12 cpg	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,045	0,003
	SC 18 cpg	-,522(**)	,845(**)	,834(**)	1,000	,634(**)	,618(**)	-,341(*)	,486(**)
	EF	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,010	0,001
	AV(logMAR)	1,000	,587(**)	,525(**)	,522(**)	,594(**)	,502(**)	,351(*)	,438(**)
	SC 1,5 cpg	-,587(**)	1,000	,829(**)	,845(**)	,620(**)	,592(**)	-,365(*)	,453(**)
	SC 3 cpg	0,000	0,000	1,000	,834(**)	,702(**)	,652(**)	-0,310	,460(**)
	SC 6 cpg	-,525(**)	,829(**)	0,000	0,000	0,000	0,000	0,070	0,005
	SC 12 cpg	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,045	0,003
	SC 18 cpg	-,522(**)	,845(**)	,834(**)	1,000	,634(**)	,618(**)	-,341(*)	,486(**)
	EF	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,010	0,001
	AV(logMAR)	1,000	,587(**)	,525(**)	,522(**)	,594(**)	,502(**)	,351(*)	,438(**)
	SC 1,5 cpg	-,587(**)	1,000	,829(**)	,845(**)	,620(**)	,592(**)	-,365(*)	,453(**)
	SC 3 cpg	0,000	0,000	1,000	,834(**)	,702(**)	,652(**)	-0,310	,460(**)
	SC 6 cpg	-,525(**)	,829(**)	0,000	0,000	0,000	0,000	0,070	0,005
	SC 12 cpg	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,045	0,003
	SC 18 cpg	-,522(**)	,845(**)	,834(**)	1,000	,634(**)	,618(**)	-,341(*)	,486(**)
	EF	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,010	0,001
	AV(logMAR)	1,000	,587(**)	,525(**)	,522(**)	,594(**)	,502(**)	,351(*)	,438(**)
	SC 1,5 cpg	-,587(**)	1,000	,829(**)	,845(**)	,620(**)	,592(**)	-,365(*)	,453(**)
	SC 3 cpg	0,000	0,000	1,000	,834(**)	,702(**)	,652(**)	-0,310	,460(**)
	SC 6 cpg	-,525(**)	,829(**)	0,000	0,000	0,000	0,000	0,070	0,005
	SC 12 cpg	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,045	0,003
	SC 18 cpg	-,522(**)	,845(**)	,834(**)	1,000	,634(**)	,618(**)	-,341(*)	,486(**)
	EF	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,010	0,001
	AV(logMAR)	1,000	,587(**)	,525(**)	,522(**)	,594(**)	,502(**)	,351(*)	,438(**)
	SC 1,5 cpg	-,587(**)	1,000	,829(**)	,845(**)	,620(**)	,592(**)	-,365(*)	,453(**)
	SC 3 cpg	0,000	0,000	1,000	,834(**)	,702(**)	,652(**)	-0,310	,460(**)
	SC 6 cpg	-,525(**)	,829(**)	0,000	0,000	0,000	0,000	0,070	0,005
	SC 12 cpg	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,045	0,003
	SC 18 cpg	-,522(**)	,845(**)	,834(**)	1,000	,634(**)	,618(**)	-,341(*)	,486(**)
	EF	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,010	0,001

Legendas: AV = acuidade visual; SC = sensibilidade ao contraste; EF = espessura foveal; VM = volume macular; cpg = ciclos por grau

ANEXO F

Tabela 23 - Tabela descritiva do coeficiente de correlação de Sperman e p's descritivos das variáveis estudadas segundo o momento para o GRUPO ESTUDO nos pacientes com edema macular diabético bilateral e retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante

Momento	Variável	AV (LogMAR)	SC 1,5 cpg	SC 3 cpg	SC 6 cpg	SC 12 cpg	SC 18 cpg	EF	VM
Pré- tratamento	AV(logMAR)	1,000	,743(**)	,828(**)	,814(**)	-,637(*)	-0,461	,797(**)	,734(**)
			0,006	0,001	0,001	0,026	0,132	0,002	0,007
	SC 1.5 cpg	-,743(**)	1,000	,740(**)	,651(*)	0,375	0,267	-0,556	-0,520
		0,006		0,006	0,022	0,230	0,402	0,060	0,083
	SC 3 cpg	-,828(**)	,740(**)	1,000	,856(**)	,761(**)	0,480	-,636(*)	-0,561
		0,001	0,006		0,000	0,004	0,114	0,026	0,058
	SC 6 cpg	-,814(**)	,651(*)	,856(**)	1,000	,815(**)	,693(*)	-,650(*)	-0,526
1º mês		0,001	0,022	0,000		0,001	0,012	0,022	0,079
	SC 12 cpg	-,637(*)	0,375	,761(**)	,815(**)	1,000	,839(**)	-,587(*)	-0,403
		0,026	0,230	0,004	0,001		0,001	0,045	0,194
	SC 18 cpg	-0,461	0,267	0,480	,693(*)	,839(**)	1,000	-0,480	-0,266
		0,132	0,402	0,114	0,012	0,001		0,115	0,403
	AV(logMAR)	1,000	-0,430	-0,477	,711(**)	-0,496	-,619(*)	0,469	,839(**)
			0,163	0,117	0,010	0,101	0,032	0,124	0,001
1º mês	SC 1.5 cpg	-0,430	1,000	0,508	,701(*)	0,345	0,290	0,168	0,012
		0,163		0,092	0,011	0,272	0,361	0,602	0,971
	SC 3 cpg	-0,477	0,508	1,000	,795(**)	,835(**)	,815(**)	0,103	-0,377
		0,117	0,092		0,002	0,001	0,001	0,749	0,227
	SC 6 cpg	-,711(**)	,701(*)	,795(**)	1,000	,853(**)	,831(**)	-0,174	-0,428
		0,010	0,011	0,002		0,000	0,001	0,589	0,165
	SC 12 cpg	-0,496	0,345	,835(**)	,853(**)	1,000	,884(**)	-0,151	-0,417
3º mês		0,101	0,272	0,001	0,000		0,000	0,640	0,178
	SC 18 cpg	-,619(*)	0,290	,815(**)	,831(**)	,884(**)	1,000	-0,272	-,641(*)
		0,032	0,361	0,001	0,001	0,000		0,392	0,025
	AV(logMAR)	1,000	-0,573	-,666(*)	-,630(*)	-,655(*)	-0,526	,720(**)	,643(*)
			0,051	0,018	0,028	0,021	0,079	0,008	0,024
	SC 1.5 cpg	-0,573	1,000	,727(**)	,673(*)	0,454	0,538	-0,324	-0,230
		0,051		0,007	0,016	0,138	0,071	0,304	0,472
3º mês	SC 3 cpg	-,666(*)	,727(**)	1,000	,836(**)	,669(*)	,721(**)	-0,173	-0,021
		0,018	0,007		0,001	0,017	0,008	0,590	0,948
	SC 6 cpg	-,630(*)	,673(*)	,836(**)	1,000	,885(**)	,899(**)	-0,432	-0,318
		0,028	0,016	0,001		0,000	0,000	0,161	0,313
	SC 12 cpg	-,655(*)	0,454	,669(*)	,885(**)	1,000	,892(**)	-0,425	-0,395
		0,021	0,138	0,017	0,000		0,000	0,169	0,203
	SC 18 cpg	-0,526	0,538	,721(**)	,899(**)	,892(**)	1,000	-0,308	-0,265
6º mês		0,079	0,071	0,008	0,000	0,000		0,330	0,405
	AV(logMAR)	1,000	,824(**)	,786(**)	,861(**)	-0,548	-0,366	0,473	,701(*)
			0,001	0,002	0,000	0,065	0,242	0,121	0,011
	SC 1.5 cpg	-,824(**)	1,000	0,562	,696(*)	0,252	0,139	-0,349	-0,490
		0,001		0,057	0,012	0,429	0,666	0,267	0,106
	SC 3 cpg	-,786(**)	0,562	1,000	,850(**)	,716(**)	0,453	-0,252	-0,459
		0,002	0,057		0,000	0,009	0,140	0,430	0,133
6º mês	SC 6 cpg	-,861(**)	,696(*)	,850(**)	1,000	,710(**)	0,535	-0,399	-0,513
		0,000	0,012	0,000		0,010	0,073	0,199	0,088
	SC 12 cpg	-0,548	0,252	,716(**)	,710(**)	1,000	,896(**)	-,657(*)	-,607(*)
		0,065	0,429	0,009	0,010		0,000	0,020	0,037
	SC 18 cpg	-0,366	0,139	0,453	0,535	,896(**)	1,000	-,643(*)	-0,519
		0,242	0,666	0,140	0,073	0,000		0,024	0,084

Legendas: AV = acuidade visual; SC = sensibilidade ao contraste; EF = espessura foveal; VM = volume macular; cpg = ciclos por grau

ANEXO G

Tabela 24 - Tabela descritiva do coeficiente de correlação de Sperman e p's descritivos das variáveis estudadas segundo o momento para o GRUPO CONTROLE nos pacientes com edema macular diabético bilateral e retinopatia diabética proliferativa de alto risco bilateral e semelhante

Momento	Variável	AV (LogMAR)	SC 1,5 cpg	SC 3 cpg	SC 6 cpg	SC 12 cpg	SC 18 cpg	EF	VM
Pré- tratamento	AV(logMAR)	1,000	,729(**)	,913(**)	,931(**)	-,647(*)	-,636(*)	,657(*)	,879(**)
			0,007	0,000	0,000	0,023	0,026	0,020	0,000
	SC 1.5 cpg	-,729(**)	1,000	,777(**)	,740(**)	0,069	0,125	-0,531	-0,560
			0,007	0,003	0,006	0,832	0,700	0,075	0,058
	SC 3 cpg	-,913(**)	,777(**)	1,000	,800(**)	0,533	0,561	-,652(*)	-,674(*)
			0,003	0,002	0,002	0,075	0,058	0,021	0,016
	SC 6 cpg	-,931(**)	,740(**)	,800(**)	1,000	,623(*)	0,572	-,673(*)	,805(**)
1º mês			0,006	0,002		0,030	0,052	0,016	0,002
	SC 12 cpg	-,647(*)	0,069	0,533	,623(*)	1,000	,940(**)	-,623(*)	-0,522
			0,023	0,832	0,075	0,030	0,000	0,031	0,081
	SC 18 cpg	-,636(*)	0,125	0,561	0,572	,940(**)	1,000	,724(**)	-0,488
			0,026	0,700	0,058	0,052	0,000	0,008	0,107
	AV(logMAR)	1,000	-0,185	,714(**)	-0,533	-0,265	0,055	-0,098	0,422
			0,565	0,009	0,074	0,405	0,865	0,761	0,172
3º mês	SC 1.5 cpg	-0,185	1,000	0,525	0,447	0,404	0,390	-0,392	-0,503
			0,565	0,079	0,145	0,192	0,210	0,208	0,096
	SC 3 cpg	-,714(**)	0,525	1,000	,789(**)	,634(*)	0,470	-0,489	-,685(*)
			0,009	0,079	0,002	0,027	0,123	0,107	0,014
	SC 6 cpg	-0,533	0,447	,789(**)	1,000	,793(**)	0,462	-0,559	,808(**)
			0,074	0,145	0,002	0,002	0,131	0,059	0,001
	SC 12 cpg	-0,265	0,404	,634(*)	,793(**)	1,000	,681(*)	,723(**)	,766(**)
6º mês			0,405	0,192	0,027	0,002	0,015	0,008	0,004
	SC 18 cpg	0,055	0,390	0,470	0,462	,681(*)	1,000	,752(**)	-0,554
			0,865	0,210	0,123	0,131	0,015	0,005	0,062
	AV(logMAR)	1,000	,780(**)	,724(**)	-0,273	,858(**)	,869(**)	0,574	,665(*)
			0,003	0,008	0,391	0,000	0,000	0,051	0,018
	SC 1.5 cpg	-,780(**)	1,000	,787(**)	0,152	,656(*)	,636(*)	-,664(*)	,852(**)
			0,003	0,002	0,638	0,020	0,026	0,018	0,000
6º mês	SC 3 cpg	-,724(**)	,787(**)	1,000	0,203	,670(*)	,760(**)	-0,274	-0,529
			0,008	0,002	0,528	0,017	0,004	0,390	0,077
	SC 6 cpg	-0,273	0,152	0,203	1,000	0,389	0,394	-0,179	-0,281
			0,391	0,638	0,528	0,211	0,205	0,577	0,376
	SC 12 cpg	-,858(**)	,656(*)	,670(*)	0,389	1,000	,965(**)	-0,540	,709(**)
			0,000	0,020	0,017	0,211	0,000	0,070	0,010
	SC 18 cpg	-,869(**)	,636(*)	,760(**)	0,394	,965(**)	1,000	-0,486	-,584(*)
6º mês			0,000	0,026	0,004	0,205	0,000	0,109	0,046
	AV(logMAR)	1,000	-0,553	-,619(*)	-,690(*)	,767(**)	-,615(*)	,576(*)	,661(*)
			0,062	0,032	0,013	0,004	0,033	0,050	0,019
	SC 1.5 cpg	-0,553	1,000	,833(**)	,916(**)	0,540	0,527	-0,165	-0,387
			0,062	0,001	0,000	0,070	0,078	0,608	0,214
	SC 3 cpg	-,619(*)	,833(**)	1,000	,816(**)	,819(**)	,701(*)	-0,443	-,687(*)
			0,032	0,001	0,001	0,001	0,011	0,149	0,014
6º mês	SC 6 cpg	-,690(*)	,916(**)	,816(**)	1,000	,639(*)	,659(*)	-0,309	-0,443
			0,013	0,000	0,001	0,025	0,020	0,328	0,150
	SC 12 cpg	-,767(**)	0,540	,819(**)	,639(*)	1,000	,906(**)	-,694(*)	,866(**)
			0,004	0,070	0,001	0,025	0,000	0,012	0,000
	SC 18 cpg	-,615(*)	0,527	,701(*)	,659(*)	,906(**)	1,000	-0,497	-,648(*)
			0,033	0,078	0,011	0,020	0,000	0,101	0,023

Legenda: AV = acuidade avisual; EF = espessura foveal; VM = volume macular; SC = sensibilidade ao contraste; cpg = ciclos por grau.

9 Referências

1. Narayan KM, Gregg EW, Fagot-Campagna A, Engelgau MM, Vinicor F. Diabetes--a common, growing, serious, costly, and potentially preventable public health problem. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000 Oct;50 Suppl 2:S77-84.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1994 Sep;112(9):1217-28.
3. 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.
4. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985 Dec;103(12):1796-806.
5. Cai J, Boulton M. The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions. *Eye (Lond)*. 2002 May;16(3):242-60.
6. Kevil CG, Payne DK, Mire E, Alexander JS. Vascular permeability factor/vascular endothelial cell growth factor-mediated permeability occurs through disorganization of endothelial junctional proteins. *J Biol Chem*. 1998 Jun 12;273(24):15099-103.
7. Levy AP, Levy NS, Wegner S, Goldberg MA. Transcriptional regulation of the rat vascular endothelial growth factor gene by hypoxia. *J Biol Chem*. 1995 Jun 2;270(22):13333-40.
8. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998 Feb;39(2):233-52.
9. Marmor MF. Contrast sensitivity versus visual acuity in retinal disease. *Br J Ophthalmol*. 1986 Jul;70(7):553-9.
10. Mones J, Rubin GS. Contrast sensitivity as an outcome measure in patients with subfoveal choroidal neovascularisation due to age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 2005 Nov;19(11):1142-50.

11. Chan A, Duker JS, Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS. Normal macular thickness measurements in healthy eyes using Stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2006 Feb;124(2):193-8.
12. Davis MD, Bressler SB, Aiello LP, Bressler NM, Browning DJ, Flaxel CJ, et al. Comparison of time-domain OCT and fundus photographic assessments of retinal thickening in eyes with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 May;49(5):1745-52.
13. Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Beck RW, Brown DM, Fong DS, et al. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007 Mar;114(3):525-36.
14. Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S. Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema. *Retina*. May;30(5):774-80.
15. Olsen BS, Sjolie A, Hougaard P, Johannesen J, Borch-Johnsen K, Marinelli K, et al. A 6-year nationwide cohort study of glycaemic control in young people with type 1 diabetes. Risk markers for the development of retinopathy, nephropathy and neuropathy. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *J Diabetes Complications*. 2000 Nov-Dec;14(6):295-300.
16. Klein R, Palta M, Allen C, Shen G, Han DP, D'Alessio DJ. Incidence of retinopathy and associated risk factors from time of diagnosis of insulin-dependent diabetes. *Arch Ophthalmol*. 1997 Mar;115(3):351-6.
17. Mirshahi A, Roohipour R, Lashay A, Mohammadi SF, Abdoallahi A, Faghihi H. Bevacizumab-augmented retinal laser photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: a randomized double-masked clinical trial. *Eur J Ophthalmol*. 2008 Mar-Apr;18(2):263-9.
18. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):977-86.
19. Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no. 3. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Int Ophthalmol Clin*. 1987 Winter;27(4):254-64.

20. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1981 Jul;88(7):583-600.
21. McDonald HR, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina*. 1985 Winter-Spring;5(1):5-10.
22. Kaiser RS, Maguire MG, Grunwald JE, Lieb D, Jani B, Brucker AJ, et al. One-year outcomes of panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2000 Feb;129(2):178-85.
23. Itaya M, Sakurai E, Nozaki M, Yamada K, Yamasaki S, Asai K, et al. Upregulation of VEGF in murine retina via monocyte recruitment after retinal scatter laser photocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Dec;48(12):5677-83.
24. Dharma S, Bazan HE, Peyman GA, Atef MS. Production of platelet-activating factor in photocoagulated retinas. *Curr Eye Res*. 1991 Nov;10(11):1031-5.
25. Ogata N, Ando A, Uyama M, Matsumura M. Expression of cytokines and transcription factors in photocoagulated human retinal pigment epithelial cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001 Feb;239(2):87-95.
26. Akiba J, Arzabe CW, Trempe CL. Posterior vitreous detachment and neovascularization in diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1990 Jul;97(7):889-91.
27. Sebag J, Buzney SM, Belyea DA, Kado M, McMeel JW, Trempe CL. Posterior vitreous detachment following panretinal laser photocoagulation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1990;228(1):5-8.
28. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, Sanchez JG, Wu L, Maia M, et al. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology*. 2007 Apr;114(4):743-50.
29. Tonello M, Costa RA, Almeida FP, Barbosa JC, Scott IU, Jorge R. Panretinal photocoagulation versus PRP plus intravitreal bevacizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy (IBeHi study). *Acta Ophthalmol*. 2008 Jun;86(4):385-9.
30. Cho WB, Oh SB, Moon JW, Kim HC. Panretinal photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab in high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2009 Apr;29(4):516-22.

31. Bandello F, Polito A, Pognuz DR, Monaco P, Dimastrogiovanni A, Paissios J. Triamcinolone as adjunctive treatment to laser panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2006 May;124(5):643-50.
32. Maia OO, Jr., Takahashi BS, Costa RA, Scott IU, Takahashi WY. Combined laser and intravitreal triamcinolone for proliferative diabetic retinopathy and macular edema: one-year results of a randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 2009 Feb;147(2):291-7 e2.
33. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2006 Nov-Dec;26(9):999-1005.
34. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. May 19;364(20):1897-908.
35. Saraiva FP, Queiroz MS, Costa PG, Gasparin F, Nakashima Y. [Use of intravitreal triamcinolone and laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema]. *Arq Bras Oftalmol*. 2008 Jul-Aug;71(4):493-8.
36. Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, Barbosa JC, Scott IU, Jorge R. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). *Br J Ophthalmol*. 2008 Jan;92(1):76-80.
37. Soheilian M, Ramezani A, Bijanzadeh B, Yaseri M, Ahmadi H, Dehghan MH, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Retina*. 2007 Nov-Dec;27(9):1187-95.
38. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina*. 2006 Mar;26(3):275-8.
39. Arevalo JF, Garcia-Amaris RA. Intravitreal bevacizumab for diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev*. 2009 Feb;5(1):39-46.
40. El-Batarny AM. Intravitreal bevacizumab treatment for retinal neovascularization and vitreous hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2007 Jun;1(2):149-55.
41. Mason JO, 3rd, Yunker JJ, Vail R, McGwin G, Jr. Intravitreal bevacizumab (Avastin) prevention of panretinal photocoagulation-induced complications in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2008 Oct;28(9):1319-24.

42. Shin YW, Lee YJ, Lee BR, Cho HY. Effects of an intravitreal bevacizumab injection combined with panretinal photocoagulation on high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Korean J Ophthalmol*. 2009 Dec;23(4):266-72.
43. Thew M. Rapid resolution of severe retinal neovascularisation in proliferative diabetic retinopathy following adjunctive intravitreal bevacizumab (Avastin). *Clin Exp Optom*. 2009 Jan;92(1):34-7.
44. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2006 Oct;113(10):1695 e1-15.
45. Avery RL. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina*. 2006 Mar;26(3):352-4.
46. Salam A, Mathew R, Sivaprasad S. Treatment of proliferative diabetic retinopathy with anti-VEGF agents. *Acta Ophthalmol*. 2011 Aug;89(5):405-11.
47. Organization WH. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva World Health Org. 1999.
48. Duarte R. *Diabetologia Clinica*. 3a edicao ed. Lisboa: LIDEL; 2002.
49. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1047-53.
50. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998 Sep;21(9):1414-31.
51. 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.
52. American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course Section 12: Retina and Vitreous. 1999-2000.
53. Brasil. Ministerio da Saude. Estatisticas. 2003.
54. Schellini SA MSM, Moraes Silva MA. Diabetes, retinopatia diabética e cegueira. *J Bras Med* 1994;7:171-4.

-
55. American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course. Section 12: Retina and vitreous. 1999-2000. [cited. Available from: http://149.142.138.19/jseiweb/Education/educ_educact_basicandclinical.htm.
56. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
57. (A1C) GIDPDHG, editor.; Posicionamento Oficial(versão 2009). Atualização sobre hemoglobina glicada (A1C) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspecto clínicos e laboratoriais. Disponível em: .
58. Badr GA, Tang J, Ismail-Beigi F, Kern TS. Diabetes downregulates GLUT1 expression in the retina and its microvessels but not in the cerebral cortex or its microvessels. *Diabetes*. 2000 Jun;49(6):1016-21.
59. Yoshii H, Uchino H, Ohmura C, Watanabe K, Tanaka Y, Kawamori R. Clinical usefulness of measuring urinary polyol excretion by gas-chromatography/mass-spectrometry in type 2 diabetes to assess polyol pathway activity. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001 Feb;51(2):115-23.
60. Chibber R, Molinatti PA, Kohner EM. Intracellular protein glycation in cultured retinal capillary pericytes and endothelial cells exposed to high-glucose concentration. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 1999 Feb;45(1):47-57.
61. Gurler B, Vural H, Yilmaz N, Oguz H, Satici A, Aksoy N. The role of oxidative stress in diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 2000 Oct;14 Pt 5:730-5.
62. Ways DK, Sheetz MJ. The role of protein kinase C in the development of the complications of diabetes. *Vitam Horm*. 2000;60:149-93.
63. Chen YF, Oparil S. Endothelial dysfunction in the pulmonary vascular bed. *Am J Med Sci*. 2000 Oct;320(4):223-32.
64. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet*. 1989 Oct 28;2(8670):997-1000.
65. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Comparative pharmacology of endothelium-derived relaxing factor, nitric oxide and prostacyclin in platelets. *Br J Pharmacol*. 1987 Sep;92(1):181-7.
66. Onodera H, Hirata T, Sugawara H, Sugai K, Yoda B, Toyota T, et al. Platelet sensitivity to adenosine diphosphate and to prostacyclin in diabetic patients. *Tohoku J Exp Med*. 1982 Aug;137(4):423-8.

-
67. Ergul A. Endothelin-1 and diabetic complications: focus on the vasculature. *Pharmacol Res.* Jun;63(6):477-82.
68. Gries FA. Alternative therapeutic principles in the prevention of microvascular and neuropathic complications. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995 Aug;28 Suppl:S201-7.
69. Michiels C, Arnould T, Remacle J. Endothelial cell responses to hypoxia: initiation of a cascade of cellular interactions. *Biochim Biophys Acta.* 2000 Jun 2;1497(1):1-10.
70. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989 Jun 15;161(2):851-8.
71. Williams B. Vascular permeability/vascular endothelial growth factors: a potential role in the pathogenesis and treatment of vascular diseases. *Vasc Med.* 1996;1(4):251-8.
72. Kim MJ, Kim E, Ryu SH, Suh PG. The mechanism of phospholipase C-gamma1 regulation. *Exp Mol Med.* 2000 Sep 30;32(3):101-9.
73. Boulton M, Foreman D, Williams G, McLeod D. VEGF localisation in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 1998 May;82(5):561-8.
74. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1994 Oct 15;118(4):445-50.
75. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney Int.* 1999 Sep;56(3):794-814.
76. Ashton N. Retinal vascularization in health and disease: Proctor Award Lecture of the Association for Research in Ophthalmology. *Am J Ophthalmol.* 1957 Oct;44(4, Part 2):7-17.
77. Smith G, McLeod D, Foreman D, Boulton M. Immunolocalisation of the VEGF receptors FLT-1, KDR, and FLT-4 in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 1999 Apr;83(4):486-94.
78. Gilbert RE, Vranes D, Berka JL, Kelly DJ, Cox A, Wu LL, et al. Vascular endothelial growth factor and its receptors in control and diabetic rat eyes. *Lab Invest.* 1998 Aug;78(8):1017-27.

-
79. Esser S, Lampugnani MG, Corada M, Dejana E, Risau W. Vascular endothelial growth factor induces VE-cadherin tyrosine phosphorylation in endothelial cells. *J Cell Sci.* 1998 Jul;111 (Pt 13):1853-65.
80. Stellmach V, Crawford SE, Zhou W, Bouck N. Prevention of ischemia-induced retinopathy by the natural ocular antiangiogenic agent pigment epithelium-derived factor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Feb 27;98(5):2593-7.
81. Mori K, Duh E, Gehlbach P, Ando A, Takahashi K, Pearlman J, et al. Pigment epithelium-derived factor inhibits retinal and choroidal neovascularization. *J Cell Physiol.* 2001 Aug;188(2):253-63.
82. Tombran-Tink J, Chader GG, Johnson LV. PEDF: a pigment epithelium-derived factor with potent neuronal differentiative activity. *Exp Eye Res.* 1991 Sep;53(3):411-4.
83. Chader GJ. PEDF: Raising both hopes and questions in controlling angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Feb 27;98(5):2122-4.
84. Dawson DW, Volpert OV, Gillis P, Crawford SE, Xu H, Benedict W, et al. Pigment epithelium-derived factor: a potent inhibitor of angiogenesis. *Science.* 1999 Jul 9;285(5425):245-8.
85. Ogata N, Nishikawa M, Nishimura T, Mitsuma Y, Matsumura M. Unbalanced vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2002 Sep;134(3):348-53.
86. Xu HZ, Le YZ. Significance of outer blood-retina barrier breakdown in diabetes and ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Apr;52(5):2160-4.
87. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science.* 1983 Feb 25;219(4587):983-5.
88. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol.* 1995 May;146(5):1029-39.
89. Viores SA, Gadegbeku C, Campochiaro PA, Green WR. Immunohistochemical localization of blood-retinal barrier breakdown in human diabetics. *Am J Pathol.* 1989 Feb;134(2):231-5.

-
90. Polak M, Newfield RS, Fioretto P, Czernichow P, Marchase R. Pathophysiology of diabetic complications. *Diabetologia*. 1997 Oct;40 Suppl 3:B65-7.
91. Simo R, Villarroel M, Corraliza L, Hernandez C, Garcia-Ramirez M. The retinal pigment epithelium: something more than a constituent of the blood-retinal barrier--implications for the pathogenesis of diabetic retinopathy. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:190724.
92. Hartnett ME, Lappas A, Darland D, McColm JR, Lovejoy S, D'Amore PA. Retinal pigment epithelium and endothelial cell interaction causes retinal pigment epithelial barrier dysfunction via a soluble VEGF-dependent mechanism. *Exp Eye Res*. 2003 Nov;77(5):593-9.
93. Ghassemifar R, Lai CM, Rakoczy PE. VEGF differentially regulates transcription and translation of ZO-1alpha+ and ZO-1alpha- and mediates trans-epithelial resistance in cultured endothelial and epithelial cells. *Cell Tissue Res*. 2006 Jan;323(1):117-25.
94. Ablonczy Z, Crosson CE. VEGF modulation of retinal pigment epithelium resistance. *Exp Eye Res*. 2007 Dec;85(6):762-71.
95. Hannouche RZ, Avila MP. Detection of diabetic foveal edema with biomicroscopy, fluorescein angiography and optical coherence tomography. *Arq Bras Oftalmol*. 2008 Sep-Oct;71(5):759-63.
96. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 1999 Jun;127(6):688-93.
97. Yanoff M, Fine BS, Brucker AJ, Eagle RC, Jr. Pathology of human cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol*. 1984 May;28 Suppl:505-11.
98. Fine BS, Brucker AJ. Macular edema and cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*. 1981 Oct;92(4):466-81.
99. Cunha-Vaz JG. Pathophysiology of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1978 Jun;62(6):351-5.
100. Guyer DR ea, editor. *Retina-Vitreous-Macula*. 1st ed. ed. Pennsylvania: W.B. SAUNDERS COMPANY; 1999.
101. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991 May;98(5 Suppl):786-806.

-
102. 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.
103. Shah KB, Han DP. Proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin*. 2004 Fall;44(4):69-84.
104. Kaiser PK. Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2009 Dec;107:311-24.
105. Bailey IL, Lovie JE. New design principles for visual acuity letter charts. *Am J Optom Physiol Opt*. 1976 Nov;53(11):740-5.
106. McMonnies CW. Chart construction and letter legibility/readability. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1999 Nov;19(6):498-506.
107. McMonnies CW, Ho A. Letter legibility and chart equivalence. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2000 Mar;20(2):142-52.
108. Flom MC, Heath GG, Takahashi E. Contour Interaction and Visual Resolution: Contralateral Effects. *Science*. 1963 Nov 15;142(3594):979-80.
109. Leinonen J, Laakkonen E, Laatikainen L. Random measurement error in visual acuity measurement in clinical settings. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005 Jun;83(3):328-32.
110. Maia OO, Jr., Takahashi WY, Bonanomi MT, Marback RF, Kara-Jose N. [Visual stability in diabetic retinopathy treated by panretinal laser photocoagulation]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007 Jun;51(4):575-80.
111. Sinclair SH, Delvecchio C. The internist's role in managing diabetic retinopathy: screening for early detection. *Cleve Clin J Med*. 2004 Feb;71(2):151-9.
112. Maia OO, Jr., Marback RF, Bonanomi MT, Takahashi WY, Kara-Jose N. [Delay in ophthalmologic examination of diabetic retinopathy patients]. *Rev Assoc Med Bras*. 2007 Jan-Feb;53(1):39-43.
113. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology*. 1998 Jun;105(6):998-1003.
114. Dean FM, Arden GB, Dornhorst A. Partial reversal of protan and tritan colour defects with inhaled oxygen in insulin dependent diabetic subjects. *Br J Ophthalmol*. 1997 Jan;81(1):27-30.

-
115. Arden GB. The importance of measuring contrast sensitivity in cases of visual disturbance. *Br J Ophthalmol*. 1978 Apr;62(4):198-209.
116. Campbell FW, Maffei L. Contrast and spatial frequency. *Sci Am*. 1974 Nov;231(5):106-14.
117. Rubin GS, Roche KB, Prasada-Rao P, Fried LP. Visual impairment and disability in older adults. *Optom Vis Sci*. 1994 Dec;71(12):750-60.
118. Rubin GS, Bandeen-Roche K, Huang GH, Munoz B, Schein OD, Fried LP, et al. The association of multiple visual impairments with self-reported visual disability: SEE project. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Jan;42(1):64-72.
119. Elliott DB, Hurst MA, Weatherill J. Comparing clinical tests of visual function in cataract with the patient's perceived visual disability. *Eye (Lond)*. 1990;4 (Pt 5):712-7.
120. Bangstad HJ, Brinchmann-Hansen O, Hultgren S, Dahl-Jorgensen K, Hanssen KF. Impaired contrast sensitivity in adolescents and young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1994 Dec;72(6):668-73.
121. Della Sala S, Bertoni G, Somazzi L, Stubbe F, Wilkins AJ. Impaired contrast sensitivity in diabetic patients with and without retinopathy: a new technique for rapid assessment. *Br J Ophthalmol*. 1985 Feb;69(2):136-42.
122. Harris A, Arend O, Danis RP, Evans D, Wolf S, Martin BJ. Hyperoxia improves contrast sensitivity in early diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1996 Mar;80(3):209-13.
123. Trick GL, Burde RM, Gordon MO, Santiago JV, Kilo C. The relationship between hue discrimination and contrast sensitivity deficits in patients with diabetes mellitus. *Ophthalmology*. 1988 May;95(5):693-8.
124. Hyvarinen L, Laurinen P, Rovamo J. Contrast sensitivity in evaluation of visual impairment due to diabetes. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1983 Feb;61(1):94-101.
125. Sokol S, Moskowitz A, Skarf B, Evans R, Molitch M, Senior B. Contrast sensitivity in diabetics with and without background retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1985 Jan;103(1):51-4.
126. Di Leo MA, Caputo S, Falsini B, Porciatti V, Minnella A, Greco AV, et al. Nonselective loss of contrast sensitivity in visual system testing in early type I diabetes. *Diabetes Care*. 1992 May;15(5):620-5.

-
127. Ghafour IM, Foulds WS, Allan D, McClure E. Contrast sensitivity in diabetic subjects with and without retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1982 Aug;66(8):492-5.
128. Arend O, Remky A, Evans D, Stuber R, Harris A. Contrast sensitivity loss is coupled with capillary dropout in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997 Aug;38(9):1819-24.
129. Conrath J, Giorgi R, Raccach D, Ridings B. Foveal avascular zone in diabetic retinopathy: quantitative vs qualitative assessment. *Eye (Lond)*. 2005 Mar;19(3):322-6.
130. Novotny HR, Alvis DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation*. 1961 Jul;24:82-6.
131. Rabb MF, Burton TC, Schatz H, Yannuzzi LA. Fluorescein angiography of the fundus: a schematic approach to interpretation. *Surv Ophthalmol*. 1978 May-Jun;22(6):387-403.
132. Badia JA. Alteraciones Oculares en la Diabetes. Buenos Aires. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 1975.
133. Olk RJ, Lee C.M. Diabetic retinopathy practical management. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1993.
134. Editorial: Fluorescein and diabetes. *Br J Ophthalmol*. 1975 Nov;59(11):608-9.
135. J.A. B. Alteraciones Oculares en la Diabetes. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 1975.
136. Bresnick GH. Background diabetic retinopathy. *The Retina*. St. Louis: CV Mosby Co 1989. p. 327-66.
137. Larsen HW. *The Ocular Fundus*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1976.
138. Meyer RC, et al. *Angiografia Fluoresceínica*. Rio de Janeiro: Cultura Medica Ltda; 1991.
139. Mansour AM, Schachat A, Bodiford G, Haymond R. Foveal avascular zone in diabetes mellitus. *Retina*. 1993;13(2):125-8.

140. Sander B, Larsen M, Engler C, Lund-Andersen H, Parving HH. Early changes in diabetic retinopathy: capillary loss and blood-retina barrier permeability in relation to metabolic control. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1994 Oct;72(5):553-9.
141. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991 May;98(5 Suppl):807-22.
142. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol*. 1995 Mar;113(3):325-32.
143. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991 Nov 22;254(5035):1178-81.
144. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1995 Feb;102(2):217-29.
145. Gabriele ML, Wollstein G, Ishikawa H, Xu J, Kim J, Kagemann L, et al. Three dimensional optical coherence tomography imaging: advantages and advances. *Prog Retin Eye Res*. Nov;29(6):556-79.
146. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. *Ophthalmology*. 1991 May;98(5 Suppl):741-56.
147. Costa RA, Skaf M, Melo LA, Jr., Calucci D, Cardillo JA, Castro JC, et al. Retinal assessment using optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res*. 2006 May;25(3):325-53.
148. Bressler NM, Edwards AR, Antoszyk AN, Beck RW, Browning DJ, Ciardella AP, et al. Retinal thickness on Stratus optical coherence tomography in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2008 May;145(5):894-901.
149. Aiello LP, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Davis MD, Ferris F, et al. Factors associated with improvement and worsening of visual acuity 2 years after focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010 May;117(5):946-53.
150. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA*. 2007 Aug 22;298(8):902-16.

151. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 1998 Oct;105(10):1801-15.
152. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984 Apr;102(4):520-6.
153. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*. 1984 Apr;102(4):527-32.
154. Ulrich P, Cerami A. Protein glycation, diabetes, and aging. *Recent Prog Horm Res*. 2001;56:1-21.
155. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2545-59.
156. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*. 1998 Jul;116(7):874-86.
157. Preti RC, Motta AA, Maia Ode O, Jr., Morita C, Nascimento VP, Monteiro ML, et al. Relationship between diabetic retinopathy severity and the timespan between the endocrinopathy diagnosis and the first ophthalmic examination. *Arq Bras Oftalmol*. May-Jun;73(3):240-3.
158. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Kohner EM. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol*. 2004 Nov;122(11):1631-40.
159. Suzuma I, Hata Y, Clermont A, Pokras F, Rook SL, Suzuma K, et al. Cyclic stretch and hypertension induce retinal expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2: potential mechanisms for exacerbation of diabetic retinopathy by hypertension. *Diabetes*. 2001 Feb;50(2):444-54.
160. Kalter-Leibovici O, Van Dyk DJ, Leibovici L, Loya N, Erman A, Kremer I, et al. Risk factors for development of diabetic nephropathy and retinopathy in Jewish IDDM patients. *Diabetes*. 1991 Feb;40(2):204-10.

-
161. Agardh D, Gaur LK, Agardh E, Landin-Olsson M, Agardh CD, Lernmark A. HLA-DQB1*0201/0302 is associated with severe retinopathy in patients with IDDM. *Diabetologia*. 1996 Nov;39(11):1313-7.
162. Dornan TL, Ting A, McPherson CK, Peckar CO, Mann JI, Turner RC, et al. Genetic susceptibility to the development of retinopathy in insulin-dependent diabetics. *Diabetes*. 1982 Mar;31(3):226-31.
163. Bhavsar AR. Diabetic retinopathy: the latest in current management. *Retina*. 2006 Jul-Aug;26(6 Suppl):S71-9.
164. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol*. 1976 Apr;81(4):383-96.
165. Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Diabetic Retinopathy Study Report no. 14. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Int Ophthalmol Clin*. 1987 Winter;27(4):239-53.
166. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1987 Jul;94(7):761-74.
167. Olk RJ. Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1986 Jul;93(7):938-50.
168. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology*. 1991 Oct;98(10):1594-602.
169. O'Neill D, Gregson R, McHugh D. Current uses of ophthalmic lasers. *BMJ*. 1992 May 2;304(6835):1161-5.
170. Lock JH, Fong KC. An update on retinal laser therapy. *Clin Exp Optom*. Jan;94(1):43-51.
171. L'Esperance FA, Jr. An ophthalmic argon laser photocoagulation system: design, construction, and laboratory investigations. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1968;66:827-904.
172. Suomalainen VP. Comparison of retinal lesions produced by transscleral krypton laser photocoagulation, transpupillar krypton laser photocoagulation and cryocoagulation. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1993 Apr;71(2):224-9.

-
173. Mainster MA. Decreasing retinal photocoagulation damage: principles and techniques. *Semin Ophthalmol*. 1999 Dec;14(4):200-9.
174. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2009 Jan-Feb;54(1):1-32.
175. Stefansson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001 Oct;79(5):435-40.
176. Gottfredsdottir MS, Stefansson E, Jonasson F, Gislason I. Retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 1993 Jan;115(1):64-7.
177. 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.
178. Favard C, Guyot-Argenton C, Assouline M, Marie-Lescure C, Pouliquen YJ. Full panretinal photocoagulation and early vitrectomy improve prognosis of florid diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1996 Apr;103(4):561-74.
179. Pahor D. Visual field loss after argon laser panretinal photocoagulation in diabetic retinopathy: full- versus mild-scatter coagulation. *Int Ophthalmol*. 1998;22(5):313-9.
180. Buckley SA, Jenkins L, Benjamin L. Fields, DVLC and panretinal photocoagulation. *Eye (Lond)*. 1992;6 (Pt 6):623-5.
181. Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2003 Jul;136(1):122-35.
182. Perlman I, Gdal-On M, Miller B, Zonis S. Retinal function of the diabetic retina after argon laser photocoagulation assessed electroretinographically. *Br J Ophthalmol*. 1985 Apr;69(4):240-6.
183. Khosla PK, Rao V, Tewari HK, Kumar A. Contrast sensitivity in diabetic retinopathy after panretinal photocoagulation. *Ophthalmic Surg*. 1994 Aug;25(8):516-20.
184. Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, Kano T, Ohta S, Tamai M. Quantifying alterations of macular thickness before and after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Ophthalmology*. 2003 Dec;110(12):2386-94.

-
185. Filho JA, Messias A, Almeida FP, Ribeiro JA, Costa RA, Scott IU, et al. Panretinal photocoagulation (PRP) versus PRP plus intravitreal ranibizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* Nov;89(7):e567-72.
186. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2002 May;109(5):920-7.
187. Gillies MC, Kuzniarz M, Craig J, Ball M, Luo W, Simpson JM. Intravitreal triamcinolone-induced elevated intraocular pressure is associated with the development of posterior subcapsular cataract. *Ophthalmology.* 2005 Jan;112(1):139-43.
188. Vander JF, Duker JS, Benson WE, Brown GC, McNamara JA, Rosenstein RB. Long-term stability and visual outcome after favorable initial response of proliferative diabetic retinopathy to panretinal photocoagulation. *Ophthalmology.* 1991 Oct;98(10):1575-9.
189. Arevalo JF, Wu L, Sanchez JG, Maia M, Saravia MJ, Fernandez CF, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for proliferative diabetic retinopathy: 6-months follow-up. *Eye (Lond).* 2009 Jan;23(1):117-23.
190. Flynn HW, Jr., Chew EY, Simons BD, Barton FB, Remaley NA, Ferris FL, 3rd. Pars plana vitrectomy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. ETDRS report number 17. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1992 Sep;99(9):1351-7.
191. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev.* 1997 Feb;18(1):4-25.
192. Cursiefen C, Chen L, Borges LP, Jackson D, Cao J, Radziejewski C, et al. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment. *J Clin Invest.* 2004 Apr;113(7):1040-50.
193. Xiong M, Elson G, Legarda D, Leibovich SJ. Production of vascular endothelial growth factor by murine macrophages: regulation by hypoxia, lactate, and the inducible nitric oxide synthase pathway. *Am J Pathol.* 1998 Aug;153(2):587-98.
194. Parenti A, Bellik L, Brogelli L, Filippi S, Ledda F. Endogenous VEGF-A is responsible for mitogenic effects of MCP-1 on vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004 May;286(5):H1978-84.

195. Sawano A, Iwai S, Sakurai Y, Ito M, Shitara K, Nakahata T, et al. Flt-1, vascular endothelial growth factor receptor 1, is a novel cell surface marker for the lineage of monocyte-macrophages in humans. *Blood*. 2001 Feb 1;97(3):785-91.
196. Lu M, Perez VL, Ma N, Miyamoto K, Peng HB, Liao JK, et al. VEGF increases retinal vascular ICAM-1 expression in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999 Jul;40(8):1808-12.
197. Murata T, Nakagawa K, Khalil A, Ishibashi T, Inomata H, Sueishi K. The relation between expression of vascular endothelial growth factor and breakdown of the blood-retinal barrier in diabetic rat retinas. *Lab Invest*. 1996 Apr;74(4):819-25.
198. Schmidinger G, Maar N, Bolz M, Scholda C, Schmidt-Erfurth U. Repeated intravitreal bevacizumab (Avastin(R)) treatment of persistent new vessels in proliferative diabetic retinopathy after complete panretinal photocoagulation. *Acta Ophthalmol*. 2009 Sep 11.
199. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*. 2006 Nov;90(11):1344-9.
200. Kabbinnavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Jan 1;21(1):60-5.
201. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 31;349(5):427-34.
202. Adding a humanized antibody to vascular endothelial growth factor (Bevacizumab, Avastin) to chemotherapy improves survival in metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2003 Aug;3(2):85-8.
203. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2335-42.
204. Yang JC. Bevacizumab for patients with metastatic renal cancer: an update. *Clin Cancer Res*. 2004 Sep 15;10(18 Pt 2):6367S-70S.
205. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005 Jul-Aug;36(4):331-5.

206. Manzano RP, Peyman GA, Khan P, Kivilcim M. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). *Retina*. 2006 Mar;26(3):257-61.
207. Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina*. 2006 Mar;26(3):270-4.
208. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology*. 2007 May;114(5):855-9.
209. Beer PM, Wong SJ, Hammad AM, Falk NS, O'Malley MR, Khan S. Vitreous levels of unbound bevacizumab and unbound vascular endothelial growth factor in two patients. *Retina*. 2006 Oct;26(8):871-6.
210. Isaacs TW, Barry C. Rapid resolution of severe disc new vessels in proliferative diabetic retinopathy following a single intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006 Nov;34(8):802-3.
211. Chen E, Park CH. Use of intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct for tractional retinal detachment repair in severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2006 Jul-Aug;26(6):699-700.
212. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, 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*. Jun;117(6):1078-86 e2.
213. Arevalo JF, Maia M, Flynn HW, Jr., Saravia M, Avery RL, Wu L, et al. Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2008 Feb;92(2):213-6.
214. Kuiper EJ, Van Nieuwenhoven FA, de Smet MD, van Meurs JC, Tanck MW, Oliver N, et al. The angio-fibrotic switch of VEGF and CTGF in proliferative diabetic retinopathy. *PLoS One*. 2008;3(7):e2675.
215. Yeh PT, Yang CM, Lin YC, Chen MS, Yang CH. Bevacizumab pretreatment in vitrectomy with silicone oil for severe diabetic retinopathy. *Retina*. 2009 Jun;29(6):768-74.
216. Jonas JB, Schmidbauer M, Rensch F. Progression of tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab. *Acta Ophthalmol*. 2009 Aug;87(5):571-2.

217. Lee CS, Koh HJ. Multiple retinal haemorrhages in diabetic retinopathy after adjunctive intravitreal bevacizumab (Avastin) with pars plana vitrectomy. *Acta Ophthalmol.* 2008 Nov;86(7):812-3.
218. Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arevalo JF, Berrocal MH, Farah ME, et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008 Jan;246(1):81-7.
219. Ladas ID, Karagiannis DA, Rouvas AA, Kotsolis AI, Liotsou A, Vergados I. Safety of repeat intravitreal injections of bevacizumab versus ranibizumab: our experience after 2,000 injections. *Retina.* 2009 Mar;29(3):313-8.
220. Shima C, Sakaguchi H, Gomi F, Kamei M, Ikuno Y, Oshima Y, et al. Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Acta Ophthalmol.* 2008 Jun;86(4):372-6.
221. Velez-Montoya R, Fromow-Guerra J, Burgos O, Landers MB, 3rd, Morales-Caton V, Quiroz-Mercado H. The effect of unilateral intravitreal bevacizumab (avastin), in the treatment of diffuse bilateral diabetic macular edema: a pilot study. *Retina.* 2009 Jan;29(1):20-6.
222. Pocock SJ. *Clinical Trials. A Pratical Approach.* Brisbane: John Wiley & Sons; 1989.
223. Pereira MG. *Epidemiologia, Teoria e Prática.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995.
224. Frank RN, Schulz L, Abe K, Iezzi R. Temporal variation in diabetic macular edema measured by optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2004 Feb;111(2):211-7.
225. Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, Cunningham ET, Jr., D'Amico DJ, Flynn HW, Jr., et al. Evolving guidelines for intravitreous injections. *Retina.* 2004 Oct;24(5 Suppl):S3-19.
226. Singh R, Gupta V, Gupta A, Sachdev N, Dogra MR, Bhansali A. Multifactorial interventions before laser photocoagulation improve outcome of diabetic macular edema. *Diabetes Care.* 2006 Dec;29(12):2758-9.
227. McDonald HR, Schatz H. Visual loss following panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 1985 Mar;92(3):388-93.

228. Rubin GS, West SK, Munoz B, Bandeen-Roche K, Zeger S, Schein O, et al. A comprehensive assessment of visual impairment in a population of older Americans. The SEE Study. Salisbury Eye Evaluation Project. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997 Mar;38(3):557-68.
229. Mackie SW, Walsh G. Contrast and glare sensitivity in diabetic patients with and without pan-retinal photocoagulation. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1998 Mar;18(2):173-81.
230. Canning C, Polkinghorne P, Ariffin A, Gregor Z. Panretinal laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: the effect of laser wavelength on macular function. *Br J Ophthalmol*. 1991 Oct;75(10):608-10.
231. Arend O, Wolf S, Harris A, Reim M. The relationship of macular microcirculation to visual acuity in diabetic patients. *Arch Ophthalmol*. 1995 May;113(5):610-4.
232. Bird AC, Weale RA. On the retinal vasculature of the human fovea. *Exp Eye Res*. 1974 Nov;19(5):409-17.
233. Kaufman SC, Ferris FL, 3rd, Seigel DG, Davis MD, DeMets DL. Factors associated with visual outcome after photocoagulation for diabetic retinopathy. Diabetic Retinopathy Study Report #13. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989 Jan;30(1):23-8.
234. Aylward GW, Pearson RV, Jagger JD, Hamilton AM. Extensive argon laser photocoagulation in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1989 Mar;73(3):197-201.
235. Ben-Shlomo G, Belokopytov M, Rosner M, Dubinsky G, Belkin M, Epstein Y, et al. Functional deficits resulting from laser-induced damage in the rat retina. *Lasers Surg Med*. 2006 Aug;38(7):689-94.
236. Sugita T, Kondo M, Piao CH, Ito Y, Terasaki H. Correlation between macular volume and focal macular electroretinogram in patients with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Aug;49(8):3551-8.
237. Patelli F, Fasolino G, Radice P, Russo S, Zumbo G, FM DIT, et al. Time course of changes in retinal thickness and visual acuity after intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema with and without previous macular laser treatment. *Retina*. 2005 Oct-Nov;25(7):840-5.
238. Knudsen LL. Retrobulbar injection of methylprednisolone in diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2004 Dec;24(6):905-9.

239. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Rutledge B, et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 1995 Aug;113(8):1019-29.
240. Goebel W, Kretzchmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography (OCT). *Retina*. 2002 Dec;22(6):759-67.
241. Bandello F, Polito A, Del Borrello M, Zemella N, Isola M. "Light" versus "classic" laser treatment for clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2005 Jul;89(7):864-70.
242. Otani T, Kishi S. Tomographic findings of foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2001 Jan;131(1):50-4.
243. Laursen ML, Moeller F, Sander B, Sjoelie AK. Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2004 Sep;88(9):1173-9.
244. Catier A, Tadayoni R, Paques M, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A, et al. Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2005 Aug;140(2):200-6.
245. Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu SA. Regression of serous macular detachment after intravitreal triamcinolone acetate in patients with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2005 Aug;140(2):251-5.
246. Massin P, Duguid G, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A. Optical coherence tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Am J Ophthalmol*. 2003 Feb;135(2):169-77.
247. Bandello F, Brancato R, Menchini U, Virgili G, Lanzetta P, Ferrari E, et al. Light panretinal photocoagulation (LPRP) versus classic panretinal photocoagulation (CPRP) in proliferative diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol*. 2001 Mar;16(1):12-8.
248. Luttrull JK, Musch DC, Spink CA. Subthreshold diode micropulse panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 2008 May;22(5):607-12.
249. Luttrull JK, Spink CJ. Serial optical coherence tomography of subthreshold diode laser micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2006 Sep-Oct;37(5):370-7.

250. Dorin G. Evolution of retinal laser therapy: minimum intensity photocoagulation (MIP). Can the laser heal the retina without harming it? *Semin Ophthalmol.* 2004 Mar-Jun;19(1-2):62-8.
251. Brucker AJ, Qin H, Antoszyk AN, Beck RW, Bressler NM, Browning DJ, et al. Observational study of the development of diabetic macular edema following panretinal (scatter) photocoagulation given in 1 or 4 sittings. *Arch Ophthalmol.* 2009 Feb;127(2):132-40.
252. Doft BH, Blankenship GW. Single versus multiple treatment sessions of argon laser panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 1982 Jul;89(7):772-9.
253. Mensher JH. Anterior chamber depth alteration after retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol.* 1977 Jan;95(1):113-6.
254. Liang JC, Huamonte FU. Reduction of immediate complications after panretinal photocoagulation. *Retina.* 1984 Summer-Fall;4(3):166-70.
255. Yuki T, Kimura Y, Nanbu S, Kishi S, Shimizu K. Ciliary body and choroidal detachment after laser photocoagulation for diabetic retinopathy. A high-frequency ultrasound study. *Ophthalmology.* 1997 Aug;104(8):1259-64.
256. Huamonte FU, Peyman GA, Goldberg MF, Locketz A. Immediate fundus complications after retinal scatter photocoagulation. I. Clinical picture and pathogenesis. *Ophthalmic Surg.* 1976 Spring;7(1):88-99.
257. Blondeau P, Pavan PR, Phelps CD. Acute pressure elevation following panretinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol.* 1981 Jul;99(7):1239-41.
258. Zamir E, Anteby I, Merin S. Choroidal effusion causing transient myopia after panretinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol.* 1996 Oct;114(10):1284-5.
259. Lerner BC, Lakhanpal V, Schocket SS. Transient myopia and accommodative paresis following retinal cryotherapy and panretinal photocoagulation. *Am J Ophthalmol.* 1984 Jun;97(6):704-8.
260. Bakri SJ, Larson TA, Edwards AO. Intraocular inflammation following intravitreal injection of bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008 May;246(5):779-81.
261. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Aug 15;99(16):1232-9.

-
262. Hurwitz H, Saini S. Bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer: safety profile and management of adverse events. *Semin Oncol*. 2006 Oct;33(5 Suppl 10):S26-34.
263. Ono R, Kakehashi A, Yamagami H, Sugi N, Kinoshita N, Saito T, et al. Prospective assessment of proliferative diabetic retinopathy with observations of posterior vitreous detachment. *Int Ophthalmol*. 2005 Feb-Apr;26(1-2):15-9.