OTACÍLIO DE OLIVEIRA MAIA JÚNIOR

**Efeitos do acetonido de triancinolona
associado à panfotocoagulação na
retinopatia diabética proliferativa**

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

Área de concentração: Oftalmologia
Orientador: Prof. Dr. Walter Yukihiro Takahashi

São Paulo

2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Maia Júnior, Otacilio de Oliveira

Efeitos do acetonido de triancinolona associado à panfotocoagulação na retinopatia diabética proliferativa / Otacilio de Oliveira Maia Júnior. -- São Paulo, 2007.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia.

Área de concentração: Oftalmologia.

Orientador: Walter Yukihiro Takahashi.

Descritores: 1.Complicações do diabetes 2.Retinopatia diabética/terapia
3.Lasers/uso terapêutico 4.Triancinolona/uso terapêutico 5.Triancinolona/efeitos
adversos 6.Tomografia de coerência óptica/métodos

USP/FM/SBD-452/07

"As oportunidades normalmente estão disfarçadas de trabalho pesado,
portanto a maioria das pessoas não as reconhece."

Ann Landers

Dedicatória

“Todos juntos somos forte, somos flecha, somos arco.
Todos nós no mesmo barco.
Não há nada pra temer.”

Chico Buarque

Aos **meus pais, irmãos e sobrinhos**, referências de honestidade e perseverança, que me ensinaram a lutar pelos objetivos almejados. Esta vitória também é de vocês...

“Os chefes são líderes mais através do exemplo do que através do poder.”

Tácito

Ao **Prof. Dr. Walter Yukihiro Takahashi**, grande exemplo de competência, disciplina e sabedoria, responsável pelo meu crescimento profissional na especialidade de Retina e Vítreo. O meu sincero e eterno obrigado.

Agradecimientos

Ao **Prof. Dr. Newton Kara José**, líder no combate à cegueira em nosso país, pela oportunidade de aprendizado concedida num dos maiores centros da especialidade.

Ao **Prof. Dr. Álvaro Rabelo Alves Júnior**, exemplo de dedicação e liderança, pelo inestimável apoio desde o período da graduação em medicina. Admirável pelo empenho em ajudar seus alunos.

Ao **Prof. Dr. Roberto Lorens Marback**, pelo constante estímulo e valiosos conselhos. Admirável pela seriedade e compromisso com o ensino da oftalmologia brasileira.

Ao **Prof. Dr. Mário Luiz Ribeiro Monteiro**, exemplo de dedicação constante e incansável à ciência, pelo apoio ao projeto de pós-doutorado.

Ao **Prof. Dr. Hisashi Suzuki**, por quem tenho grande admiração, pela contribuição ao meu aprendizado em Retina e Vítreo.

Ao **Prof. Dr. Rogério Alves Costa**, pelas dicas e orientações fornecidas na finalização deste estudo.

Ao **Dr. Danilo Sone Soriano**, pelo apoio e parceria ao longo desses anos.

À **Dra. Maria Teresa Bonanomi**, pela amizade e incentivo nessa trajetória.

Ao **Dr. John Helal Júnior**, pelas críticas e discussões construtivas.

Ao **Dr. Francisco Max Damico**, pela colaboração sempre que solicitado.

Ao **Dr. Yoshitaka Nakashima**, pelo apoio no início dessa jornada.

Aos **Médicos Assistentes, Pós-Graduandos, Estagiários e Residentes** do Serviço de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela agradável e produtiva convivência.

À **Regina Ferreira de Almeida**, pela ajuda em solucionar as dificuldades enfrentadas.

À minha namorada **Roberta Ferrari Marback**, pela presença e estímulo a todos meus projetos, além dos momentos de alegria indispensáveis ao bom andamento dos trabalhos.

À **Goretti Maia e Charles Ribeiro**, pela convivência fraterna e cumplicidade.

À **CAPES** (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), por apoiar financeiramente esta pesquisa.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

Referências: adaptado 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. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

Sumário

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos	xv
Lista de figuras.....	xvii
Lista de tabelas	xviii
Lista de gráficos	xx
Resumo	xxii
Summary	xxiv
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Epidemiologia do diabetes melito e da retinopatia diabética	2
1.2 Fisiopatologia da retinopatia diabética.....	4
1.3 Classificação e quadro clínico da retinopatia diabética	8
1.4 Tratamento da retinopatia diabética	11
1.4.1 Tratamento clínico.....	13
1.4.2 Fotocoagulação retiniana	15
1.4.3 Triancinolona.....	21
1.5 Tomografia de coerência óptica.....	29
2 OBJETIVOS.....	32
3 MÉTODOS	34
3.1 Tipo de estudo	35
3.2 População e amostra	36
3.2.1 Critérios de inclusão	37
3.2.2 Critérios de exclusão	37
3.3 Procedimentos e técnicas.....	38
3.3.1 Visita de qualificação.....	38
3.3.1.1 Exame oftalmológico	38
3.3.1.2 Exame clínico	40
3.3.1.3 Tomografia de coerência óptica	40
3.3.2 Tratamento	44
3.3.2.1 Panfotocoagulação retiniana	44
3.3.2.2 Injeção intravítrea de triancinolona.....	45
3.3.3 Avaliações no seguimento	47
3.4 Medidas do estudo	48
3.4.1 Efeitos da triancinolona associada à fotocoagulação retiniana	48
3.4.2 Efeitos adversos da injeção intravítrea de triancinolona	49
3.5 Análise estatística	49

4	RESULTADOS	50
4.1	Dados demográficos e clínicos dos indivíduos do estudo.....	51
4.2	Avaliação da acuidade visual.....	56
4.3	Avaliação na tomografia de coerência óptica	57
4.3.1	Medidas de espessura macular	57
4.3.2	Medidas de volume macular	60
4.4	Avaliação da taxa de sangramento.....	61
4.5	Avaliação das complicações do tratamento.....	63
5	DISCUSSÃO	65
6	CONCLUSÕES	80
7	ANEXOS	82
8	REFERÊNCIAS	91

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

<i>DCCT</i>	- <i>Diabetes Control and Complications Study</i>
DM	- diabetes melito
dp	- desvio padrão
Dr	- doutor
Dra	- doutora
<i>DRS</i>	- <i>Diabetic Retinopathy Study</i>
<i>DRVS</i>	- <i>Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study</i>
ed	- edição
EMCS	- edema macular clinicamente significativo
EPR	- epitélio pigmentado da retina
et al	- e outros, do latim 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
Hb _{A1c}	- hemoglobina glicosilada
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
<i>Laser</i>	- <i>Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation</i>
log	- logaritmo
<i>Macular Thickness Map</i>	- Mapa de espessura macular
mm ³	- milímetro cúbico
mmHg	- milímetro de mercúrio

n	- número de participantes da amostra
<i>OCT</i>	- <i>Optical Coherence Tomography</i>
OOMJ	- Otacílio de Oliveira Maia Júnior
p	- significância estatística
<i>PEDF</i>	- <i>pigment epithelium–derived growth factor</i>
Prof	- professor
RD	- retinopatia diabética
seg	- segundos
<i>Stratus OCT</i>	- terceira versão comercial do OCT
™	- Marca de fantasia – do inglês, Trade Mark
<i>UKPDS</i>	- <i>United Kingdom Prospective Diabetic Study</i>
<i>VEGF</i>	- <i>vascular endothelial growth factor</i>
<i>WESDR</i>	- <i>Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy</i>
%	porcentagem
=	igual a
<	menor que
≤	menor ou igual a
>	maior que
≥	maior ou igual a
±	mais ou menos
μm	micrômetro
nº	número

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estrutura molecular do acetonido de triancinolona.....	21
Figura 2 -	Impresso dos parâmetros obtido por meio do Stratus OCT. Os mapas superiores apresentam as medidas de espessura retiniana, usando um código de cor e os inferiores, valores numéricos das medidas de espessura macular média (em micra) de cada setor. Abaixo, encontra-se valor numérico relativo ao volume total macular (em mm ³).	43
Figura 3 –	Instrumentos utilizados para tratamento da panfotocoagulação retiniana (Ophthalas 532 Eyelite, Alcon Surgical e lente ocular de <i>Mainster OMRA-PRP 165</i>). Retinografia mostra marcas do laser após procedimento.....	45
Figura 4 –	Paciente portador de retinopatia diabética proliferativa simétrica e edema de mácula bilateral, submetido à panfotocoagulação retiniana e fotocoagulação focal na região macular em ambos os olhos. Após último episódio do laser, aplicou-se aleatoriamente 4mg de triancinolona intravítrea no olho direito (grupo estudo). O esquerdo foi adotado para comparação (grupo controle). A tomografia de coerência óptica pré-tratamento do olho em estudo evidencia o edema macular (A). Na avaliação do 3º mês pós-tratamento, observa-se estrutura hiperrefletível na superfície interna da retina, confirmando diagnóstico de membrana epiretiniana (B)	58
Figura 5 –	Paciente portador de retinopatia diabética proliferativa simétrica e edema de mácula bilateral, submetido à panfotocoagulação retiniana e fotocoagulação focal na região macular em ambos os olhos. Após último episódio do laser, aplicou-se aleatoriamente 4mg de triancinolona intravítrea no olho direito (grupo estudo). Retinografia e angiofluoresceinografia do pré-tratamento e medidas de espessura macular central estão representadas. Após 2 meses do tratamento, o olho esquerdo (grupo controle) evoluiu com hemorragia vítrea	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características clínicas e demográficas de portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral e simétrica, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2005.....	52
Tabela 2 -	Descrição quantitativa da hemoglobina glicosilada de portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral e simétrica, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2005.....	84
Tabela 3 -	Descrição quantitativa do número de disparos de laser da panfotocoagulação em portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral e simétrica, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2005.....	85
Tabela 4 -	Descrição quantitativa do número de disparos de laser da fotocoagulação na mácula em portadores de retinopatia diabética proliferativa simétrica e edema macular, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2005.....	86
Tabela 5 -	Descrição quantitativa da acuidade visual de portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral e simétrica, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2005.....	87

Tabela 6 -	Descrição quantitativa das medidas de espessura macular de portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral e simétrica, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2005	88
Tabela 7 -	Descrição quantitativa das medidas de volume macular de portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral e simétrica, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2005	89
Tabela 8 -	Descrição quantitativa das medidas de pressão intra-ocular de portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral e simétrica, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2005	90

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 –** Avaliação da hemoglobina glicosilada de portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral e simétrica, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2005.....53
- Gráfico 2 –** Comparação do número de disparos de laser da panfotocoagulação em portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral e simétrica, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 200554
- Gráfico 3 –** Comparação do número de disparos de laser da fotocoagulação macular em portadores de retinopatia diabética proliferativa simétrica e edema macular, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2005.....55
- Gráfico 4 –** Comparação da acuidade visual de portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral e simétrica, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2005.....56
- Gráfico 5 –** Comparação das medidas de espessura macular de portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral e simétrica, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2005.....59

Gráfico 6 – Comparação das medidas de volume macular de portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral e simétrica, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2005.....	60
Gráfico 7 – Comparação das medidas de pressão intra-ocular de portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral e simétrica, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2005.....	64

Resumo

Maia Júnior OO. *Efeitos do acetonido de triancinolona associado à panfotocoagulação na retinopatia diabética proliferativa* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 116 p.

INTRODUÇÃO: O tratamento padrão estabelecido pelo Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) para retinopatia diabética proliferativa (RDP), com ou sem edema macular clinicamente significativo (EMCS), é a panfotocoagulação com laser. Essa forma de tratamento reduz o risco de perda visual, mas não proporciona ganho de visão. O objetivo deste estudo é avaliar os efeitos do acetonido de triancinolona associado à panfotocoagulação na RDP. **MÉTODOS:** Realizou-se um ensaio clínico randomizado, prospectivo e aberto com portadores de RDP bilateral e simétrica, submetidos à panfotocoagulação com laser em ambos os olhos. Portadores de EMCS foram tratados com fotocoagulação focal na região macular no primeiro episódio da panfotocoagulação. A injeção intravítrea de acetonido de triancinolona (4 mg/0,1 ml) foi administrada aleatoriamente em um dos olhos (grupo estudo), após último episódio da laserterapia, e o contralateral foi adotado para comparação (grupo controle), sendo seguidos por 6 meses. Os parâmetros adotados para avaliar os efeitos terapêuticos foram: acuidade visual com melhor correção óptica (tabela do ETDRS), medidas de espessura central e de volume macular por meio da tomografia de coerência óptica e taxa de sangramento (hemorragia pré-retiniana ou vítrea). As potenciais complicações da droga foram avaliadas durante o seguimento (pressão intra-ocular, catarata, endoftalmite e pseudo-endoftalmite). **RESULTADOS:** Foram incluídos 28 (vinte e oito) indivíduos com diabetes melito tipo 2. Quanto ao EMCS, 22 olhos apresentaram no grupo estudo e 23, no grupo controle ($p=0,317$). A média de idade foi de $61,36 \pm 5,77$ anos, com predominância do sexo feminino (57,1%). A maioria era portadora de hipertensão arterial sistêmica (82,1%) e usuária de insulina (75,0%). Não houve diferença significativa nas médias de número de disparos da panfotocoagulação e da fotocoagulação na região macular entre os grupos. Quanto à acuidade visual, o grupo estudo apresentou pior acuidade antes do tratamento em relação ao grupo controle ($p=0,040$), não havendo diferença significativa na primeira semana do tratamento. Durante o seguimento, o grupo estudo evoluiu com melhora na acuidade visual no primeiro ($p<0,001$), no terceiro ($p<0,001$) e no sexto meses ($p<0,001$) em relação ao controle. Em relação às medidas de espessura central e de volume macular, os grupos não apresentaram diferença significativa antes do tratamento, no entanto, o grupo estudo apresentou medidas significativamente menores na primeira semana, no primeiro, no terceiro e no sexto meses em relação ao controle. Quanto à taxa de sangramento, 9 olhos (32,1%) do grupo controle evoluíram com sangramento e nenhum do grupo estudo ($p<0,001$). Os grupos apresentaram diferença na pressão intra-ocular apenas na primeira semana do tratamento, quando as medidas do grupo estudo foram maiores que as do controle ($p<0,05$). Nenhum dos olhos apresentou catarata com indicação cirúrgica, endoftalmite ou pseudo-endoftalmite. **CONCLUSÃO:** Os resultados deste estudo sugerem que a injeção intravítrea de triancinolona é um procedimento seguro e pode melhorar o prognóstico funcional e estrutural da mácula em olhos com RDP submetidos a panfotocoagulação com laser.

Descritores: 1. Complicações do Diabetes 2. Retinopatia Diabética/ terapia 3. Lasers/ uso terapêutico 4. Triancinolona/ uso terapêutico 5. Triancinolona/ efeitos adversos 6. Tomografia de Coerência Óptica/ métodos

Summary

Maia Júnior OO. *Effects of triamcinolone acetonide associated with panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2007. 116 p.

INTRODUCTION: The gold standard treatment for proliferative diabetic retinopathy (PDR) with and without clinically significant macular edema (CSME), as established by the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), is panretinal photocoagulation (PRP). This treatment lowers the rate of severe vision loss, but does not increase vision. The aim of this study is to evaluate the efficacy and safety of triamcinolone acetonide associated to PRP for the management of PDR. **METHOD:** This is a prospective, randomized clinical trial for patients with bilateral and symmetrical PDR who had undergone PRP in both eyes. Patients who had CSME were treated with macular focal photocoagulation on the first episode of the PRP. Intravitreal injection of triamcinolone acetonide (4 mg/0.1 ml) was given to the study eye after the last episode of PRP and the fellow eye was used as control. Follow up was 6 months long. Best-corrected visual acuity (BCVA) using ETDRS charts, central macular thickness and macular volume as measured by the optical coherence tomography software, and the amount of bleeding (both preretinal and vitreous) were the parameters chosen to analyse outcome. Side effects of triamcinolone acetonide such as intraocular pressure, cataracts and severe inflammation, were also followed during the study. **RESULTS:** Twenty eight diabetes type 2 patients were included. Twenty two study eyes and 23 fellow eyes (controls) presented with CSME ($p= 0.317$). Mean age was 61.36 ± 5.77 years, with 57.1% females. Many patients had hypertension (82.1%) and used insulin (75.0%). There was no significant difference on the number of spots used for PRP or macular photocoagulation in between the groups. The study eyes had lower BCVA on baseline than the control eyes ($p= 0.040$). One week after the treatment, there was no difference on BCVA between the study and control eyes. During the follow up, the study group increased their BCVA on the first ($p< 0.001$), third ($p< 0.001$) and sixth month ($p< 0.001$) compared to control. Even though there was no significant difference on central macular thickness and macular volume between groups on baseline, the study eyes had significant lower measurements on the first week and first, third and sixth months in comparison to controls. Nine control eyes (32.1%) had hemorrhages and none study eyes ($p< 0.001$). Injected eyes had higher intraocular pressure than controls on the first week of treatment ($p< 0.05$). None of the eyes developed cataracts that needed surgery, endophthalmitis or severe inflammation. **CONCLUSION:** This study suggests intravitreal injection of triamcinolone is a safe procedure that increases functional and anatomical prognosis of the macula in PDR eyes that underwent PRP.

Descriptors 1. Diabetes Complications 2. Diabetic Retinopathy/ therapy 3. Lasers/ therapeutic use 4. Triamcinolone/ therapeutic use 5. Triamcinolone/ adverse effects 6. Tomography, Optical Coherence/ methods

1 Introdução

1.1 EPIDEMIOLOGIA DO DIABETES MELITO E DA RETINOPATIA DIABÉTICA

O diabetes melito (DM) é um dos principais problemas de saúde pública devido às complicações crônicas incapacitantes e ao aumento da mortalidade dos indivíduos afetados. Além disso, estudos mostraram comprometimento significativo na qualidade de vida de portadores de DM com limitações funcionais, estresse social e financeiro, desconforto emocional e depressão^{1,2}.

O DM é uma doença metabólica complexa, na qual ocorre deficiência relativa ou absoluta de insulina, caracterizada por hiperglicemia crônica, com distúrbios no metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas. O DM está associado freqüentemente à lesões específicas na microcirculação, à alterações neuropáticas e à aterosclerose. As formas mais freqüentes de diabetes são o DM tipo 1 e o tipo 2. O DM tipo 2 é o mais comum, perfazendo cerca de 90% dos casos de diabetes³.

A Organização Mundial da Saúde revelou que o número de portadores de DM no mundo, no ano de 2000, era de 177 milhões⁴. King et al.⁵ estimaram um expressivo crescimento da prevalência mundial do DM, principalmente nos países em desenvolvimento, atingindo cifra em torno de

300 milhões de doentes em 2025, destes cerca de 11 milhões atribuídos à população brasileira. Outro estudo mostrou que, no Brasil, 7,6% da população urbana entre 30 e 69 anos apresentam DM⁶.

A retinopatia é uma das complicações microvasculares mais temidas do DM, devido à incapacidade funcional que ela provoca, sendo considerada importante causa de cegueira na população economicamente ativa⁷⁻⁹. O Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) evidenciou que o tipo e duração do DM são fatores importantes para o aparecimento e progressão da retinopatia diabética (RD). No caso de portadores de DM tipo 2, o WESDR mostrou que, em 15 anos de DM, aproximadamente 10% dos pacientes evoluíram para RD proliferativa, sendo observada maior incidência naqueles usuários de insulina¹⁰.

Estudos recentes sugerem diminuição na prevalência da RD. Uma maior eficácia no tratamento do DM (melhor controle da glicemia e da pressão sangüínea), diagnóstico mais precoce (por meio de programas de rastreamento e de redução na taxa glicêmica para definir o portador da doença) e avanços propedêuticos para examinar a retina são fatores que, possivelmente, estão associados a este decréscimo¹¹⁻¹³. Devido a esses fatores, Brown et al. demonstraram que portadores de DM tipo 2 tiveram menor prevalência de RD não proliferativa leve, quando comparados ao resultado do WESDR^{14,15}; por outro lado, não foi observada mudança na progressão para formas avançadas da RD¹¹.

1.2 FISIOPATOLOGIA DA RETINOPATIA DIABÉTICA

A hiperglicemia exerce papel fundamental na gênese da RD, e uma série de eventos bioquímicos foi proposta para explicar os efeitos da hiperglicemia nas complicações microvasculares, incluindo aumento na atividade da via dos polióis, produtos finais da glicosilação avançada, estresse oxidativo e ativação da proteína kinase C, pela síntese de diacilglicerol. Esses processos são moduladores na atividade metabólica retiniana e prováveis causadores das alterações vasculares na RD^{16,17}. Contudo, os exatos mecanismos pelos quais a hiperglicemia leva à retinopatia ainda não foram elucidados.

Algumas pesquisas em humanos e em modelos experimentais mostraram estase de leucócitos nas fases iniciais da RD, que pode ser influenciada pelos eventos bioquímicos mencionados^{18,19}. Esse aumento do número de leucócitos coincide com aumento da expressão da molécula de adesão intercelular retiniana, que promove adesividade das células sanguíneas^{19,20}. Outras condições podem favorecer a adesão dos leucócitos aos capilares nos estágios iniciais do DM, como redução na pressão de perfusão devido à vasoconstrição e à diminuição da luz do vaso por edema perivascular e por edema endotelial. Essas situações levam à liberação de fatores quimiotáticos e à expressão de moléculas de adesão²¹. Yuuki et al.²² demonstraram níveis elevados de citocinas inflamatórias, como as interleucinas 6 e 8, na cavidade vítrea de pacientes com RD proliferativa. Essas evidências sugerem que um processo inflamatório pode estar

associado às alterações sangüíneas e vasculares, as quais contribuem para a gênese da obliteração capilar e hipoperfusão com desenvolvimento de hipóxia retiniana²³.

A combinação das alterações bioquímicas e hemodinâmicas pode estimular a produção bem como facilitar ação dos fatores de crescimento que irão desencadear angiogênese, dentre eles, o mais específico, o fator de crescimento do endotélio vascular (vascular endothelial growth factor - VEGF)²⁴.

A célula endotelial retiniana possui inúmeros receptores para o VEGF, e a hipóxia aumenta a expressão desses receptores nos pericitos, células endoteliais e epitélio pigmentado da retina (EPR)²⁵. A quantidade de VEGF no fluido vítreo se mostrou elevado em pacientes com RD proliferativa²⁵, sendo demonstradas que concentrações de VEGF na cavidade vítrea e no humor aquoso de pacientes com neovascularização ativa são mais altas do que o necessário para estimular a proliferação endotelial "in vitro" e "in vivo"²⁶.

Os fatores angiogênicos estimulam as células que compõem o leito capilar retiniano a produzir collagenases e outras enzimas, que destroem a membrana basal dos capilares. As células migram, escorregando pelos espaços na parede dos vasos, em direção ao estímulo angiogênico. A neovascularização retiniana se inicia, os neovasos invadem a membrana limitante interna e crescem sobre a superfície da retina^{24,27}.

Por outro lado, fatores antiangiogênicos equilibram os fatores de crescimentos na fisiologia normal da retina. Contudo, o fator derivado do epitélio pigmentar (pigment epithelium–derived growth factor - PEDF), o mais potente inibidor da angiogênese ocular produzido pelo EPR, que inibe a migração endotelial e induz a apoptose das células endoteliais neoformadas²⁸, mostrou-se diminuído no humor aquoso de pacientes com RD proliferativa em atividade²⁹. A neovascularização retiniana pode ser consequência de um desequilíbrio na relação VEGF/PEDF, com aumento do VEGF e diminuição de PEDF, culminando com a RD proliferativa³⁰.

Outro papel importante dos fatores de crescimento na fisiopatologia da RD é a influência na alteração da barreira hematorretiniana, forte barreira de macromoléculas, fazendo da retina neural um tecido imunologicamente privilegiado e propiciando mecanismo para controlar o fluxo de fluidos e metabólitos. Essa barreira, formada pelos vasos retinianos e pelo EPR, protege os delicados tecidos neurais (fotorreceptores)³¹.

O EPR forma a parte externa dessa barreira pela firme aderência das células que as compõe, controlando o influxo de líquido e nutriente para o terço avascular da retina proveniente da coriocapilar. A RD pode provocar distúrbios nessa barreira hematorretiniana externa, que permitem passagem não controlada de líquido da coriocapilar para o interior da retina, contribuindo para formação de edema macular. O mecanismo exato de passagem de líquido e moléculas para a retina não é conhecido, mas pode ser tanto transcelular quanto através das junções intercelulares³².

A porção interna da barreira hematorretiniana, composta pelas aderências juncionais das células endoteliais vasculares, controla o suporte metabólico para a retina neurosensorial^{33,34}. A junção intercelular do endotélio, formada pelas zonas de oclusão, de adesão e das junções tipo *gap*, é rompida com frequência na RD³⁵. A rutura destas junções, chamada quebra da barreira hematorretiniana interna, é considerada uma marca da RD e caracteriza algumas complicações da retinopatia como edema macular, pois, devido a esta alteração na permeabilidade é permitido o acesso do fluido rico em lipídios e proteína ao parênquima retiniano³⁶.

O líquido seqüestrado no espaço extracelular altera a arquitetura normal e a atividade das células da retina. As células de Müller são algumas das responsáveis pela manutenção do balanço hídrico da retina e sofrem também com o edema intracelular, perdendo parte da capacidade funcional. A retina é desprovida de circulação linfática, então o líquido extracelular deve atravessá-la por completo até alcançar o vítreo ou os vasos retinianos para que seja escoado do tecido, o que torna o processo de drenagem lento. Se o edema macular for crônico ou muito intenso, poderá haver lesão permanente das células retinianas e gliose, de forma que mesmo que haja reabsorção posterior do líquido, não implicaria em melhora da função visual^{37,38}.

1.3 CLASSIFICAÇÃO E QUADRO CLÍNICO DA RETINOPATIA DIABÉTICA

O Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) classificou a RD em não proliferativa ou proliferativa, classificação importante para determinar progressão, tratamento e prognóstico da doença. O estágio inicial, não proliferativo, é caracterizado por microaneurismas capilares, hemorragias e exsudatos. Com a progressão das alterações bioquímicas, hemodinâmicas e anatômicas, a RD avança, surgindo as anormalidades da microvasculatura intra-retiniana e ingurgitamento venoso, os quais sinalizam instalação do processo isquêmico³⁹.

A RD proliferativa é caracterizada pela presença de neovascularização na retina e/ou no disco óptico³⁹. O Early Proliferative Diabetic Retinopathy (RD proliferativa precoce) é a fase proliferativa inicial, sem as características da RD de alto risco (neovasos extensos na papila > 1/3 disco de área de disco óptico ou neovasos de retina > 1/2 disco de área associados à hemorragia vítrea ou pré-retiniana)⁴⁰.

Os vasos neoformados não cumprem a função da barreira hematorretiniana interna, devido ao fato de perderem as células murais, os pericitos, e também pela perda das células endoteliais dos capilares. A apoptose, morte celular programada, pode ser o mecanismo do desaparecimento de ambos os tipos celulares⁴¹. Dessa forma, com a não integridade dessa barreira, é permitido extravasamento de componentes séricos intravasculares para o parênquima retiniano^{16,42}. Além disso, estes

capilares possuem endotélio muito fino, o que os torna frágeis e fáceis de romper, causando hemorragia dentro da cavidade vítrea ou pré-retiniana¹⁶.

Em qualquer estágio da RD, pode-se observar edema macular clinicamente significativo (EMCS). A caracterização de EMCS envolve, pelo menos, uma das seguintes alterações maculares: espessamento retiniano localizado dentro de 500µm da fóvea, exsudatos duros localizados dentro de 500µm da fóvea, se associados com espessamento de retina adjacente, ou espessamento retiniano de, pelo menos, um diâmetro de disco papilar, parte do qual localizado a pelo menos um disco de diâmetro do centro da fóvea⁴³.

Num estudo populacional, a incidência de edema macular foi determinada de acordo com o tipo e duração do DM. Acima de 10 anos de doença, a incidência de EMCS nos portadores de DM tipo 1, de DM tipo 2 usuários de insulina e de DM tipo 2 não usuários de insulina foi de, respectivamente, 20,1 %, 25,4% e 13,9%⁴⁴. Nesse mesmo estudo, a incidência de EMCS em 10 anos de doença, para ambos os tipos de DM, estava associada com alta taxa de hemoglobina glicosilada, aumento da pressão sanguínea diastólica e retinopatia em estágio mais avançado⁴⁴. Moss et al. demonstraram que, nos portadores de DM tipo 2, a perda visual é comum e poucos fatores modificáveis estão associados com essa prevalência⁴⁵.

A perda da acuidade visual na RD se dá, mais comumente, pelo EMCS, a qual pode ocorrer em qualquer fase da RD, e está relacionada com perda moderada, que equivale ao dobro do ângulo visual, por exemplo, de 20/20 para 20/40⁴⁶. A perda visual grave, que impossibilita o indivíduo de

realizar tarefas simples do cotidiano, é atribuída às complicações da RD proliferativa como hemorragia pré-retiniana ou vítrea, proliferação fibrovascular, descolamento tracional de retina e glaucoma neovascular^{47,48}. No entanto, a alteração visual é um sintoma tardio da RD e muitos pacientes permanecem sem diagnóstico, mesmo com a doença causando lesões retinianas graves e irreversíveis^{47,48}. Dessa forma, perde-se o melhor momento para iniciar o tratamento da RD, a fase assintomática, que precede a baixa de visão e outros sintomas oftalmológicos^{49,50}.

Fong et al.⁵¹ realizaram um estudo para descrever as causas e os fatores de risco para perda visual grave ocorrida no ETDRS, definida como acuidade visual com melhor correção $\leq 5/200$ em pelo menos duas visitas consecutivas, em quatro meses de seguimento. A causa mais comum de perda visual grave foi decorrente de hemorragia vítrea ou pré-retiniana, sendo que 30% desses olhos evoluíram com descolamento de retina associado. A segunda causa de perda visual grave persistente foi EMCS e alterações pigmentares relacionadas ao próprio edema. Dos fatores de risco sistêmicos avaliados, baseando-se na persistência de perda visual grave, como sexo, idade, tipo e duração de DM, índice de massa corpórea, tabagismo, hemoglobina glicosilada, uso de aspirina, nível de colesterol, pressão sanguínea, proteinúria, hematócrito e creatinina sérica, apenas a hemoglobina glicosilada e o nível de colesterol foram as variáveis com valores preditivos significantes, quando comparados com aqueles sem perda visual grave; por outro lado, nenhum desses fatores foi significativo, quando comparados com aqueles que melhoraram a visão de 5/200.

Outra causa direta de perda visual grave é a não perfusão capilar, ou seja, a isquemia macular. Uma das razões dessa causa hemodinâmica ser pouco descrita é a dificuldade diagnóstica. Primeiro, a hipoperfusão pode gerar o desenvolvimento da neovascularização, a qual pode ser responsável pelo descolamento de retina, hemorragia vítrea ou pré-retiniana, causas mais evidentes de perda visual. Segundo, a dificuldade de interpretação da angiofluoresceinografia, em casos de hipoperfusão com fluxo muito reduzido da fluoresceína, que pode subdiagnosticar esta alteração macular⁵¹.

1.4 TRATAMENTO DA RETINOPATIA DIABÉTICA

Banting (1921)^{*} apud Ávila⁵² isolou a insulina e possibilitou o aumento da sobrevida dos portadores de DM, permitindo o surgimento das complicações vasculares crônicas que afetam membros, rins, coração, cérebro e, principalmente, os olhos. Waite e Beetham (1935)[†] apud Ávila⁵² já demonstravam que a RD era a principal causa de perda visual nos Estados Unidos da América (EUA) e em outras nações industrializadas, acometendo indivíduos em faixa etária mais produtiva economicamente, evidência mantida até os dias atuais.

^{*} Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. 1922. Can Med Assoc J. 1991;145:1281–1286.

[†] Waite JH, Beetham WP. The visual mechanism in diabetes mellitus: a comparative study of 2002 diabetics and 457 non-diabetics for control. N Engl J Med. 1935;212:367–443.

Um dos primeiros tratamentos da retinopatia diabética consistiu na ablação seletiva da pituitária, a qual não permaneceu por muito tempo no arsenal terapêutico da RD^{52,53}. No final dos anos 60, após observar que pacientes com extensa cicatrização corioretiniana pareciam estar protegidos contra RD proliferativa, utilizou-se a fotocoagulação difusa com xenônio para promover cicatrizes iatrogênicas como forma de tratamento da doença, apresentando resultados satisfatórios⁵⁴. Posteriormente, iniciaram-se os grandes estudos clínicos realizados nos EUA e na Europa, que apontaram melhores prognósticos no curso da RD, quando tratada por fotocoagulação, se comparados à evolução natural da doença⁵⁵.

A abordagem terapêutica atual da RD, em relação ao controle clínico sistêmico (glicemia, perfil lipídico e hipertensão arterial) e ao tratamento ocular (panfotocoagulação retiniana, fotocoagulação macular e vitrectomia), baseada nos ensaios clínicos multicêntricos realizados (DRS - *Diabetic Retinopathy Study*; ETDRS; *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study*; DCCT - *Diabetes Control and Complications Study*; WESRD, UKPDS - *United Kingdom Prospective Diabetic Study*), estabeleceu a importância dos fatores de risco, seguimento e manejo da RD⁵⁵. Uma vez instalada a RD e detectada a potencial perda de visão, a fotocoagulação da retina, por meio da utilização de laser de vários comprimentos de onda, é o tratamento de escolha, evitando perda visual em casos selecionados e estabilizando a progressão da doença⁵⁵.

1.4.1 Tratamento clínico

A incidência da RD é relacionada ao tempo de doença e ao controle metabólico de indivíduos com DM, o qual constitui o seu principal fator de risco. Com base nesse conceito, foram realizados estudos para demonstrar tal relação e obter evidências de que o bom controle glicêmico pode prevenir ou retardar a retinopatia⁵⁶.

A medida da hemoglobina glicosilada (Hb_{A1c}) é o parâmetro de escolha para o controle glicêmico a longo prazo, que reflete grau de controle de 2 a 3 meses prévios. A Hb_{A1c} é produto da reação não-enzimática entre glicose e o grupo amino terminal de um resíduo de valina na cadeia β da hemoglobina. A percentagem da Hb_{A1c} depende da concentração de glicose no sangue, do tempo de duração da exposição da hemoglobina à glicose e ao tempo de meia vida dos eritrócitos (aproximadamente 120 dias). Quanto maior concentração de glicose e período de exposição, maior percentagem da Hb_{A1c} ^{56,57}.

O WESDR demonstrou relação significativa entre níveis de Hb_{A1c} e incidência ou progressão da retinopatia, sendo a Hb_{A1c} inicial considerada o fator de risco mais importante para incidência e progressão da RD^{10,58}.

O DCCT avaliou portadores de DM tipo 1 e o grupo de pacientes que obteve controle glicêmico rigoroso (Hb_{A1c} em média de 7,2%), por meio de tratamento intensivo com múltiplas doses de insulina, apresentou redução de 70,3% na incidência da retinopatia e redução de 56% de fotocoagulação retiniana com laser, quando comparado aos indivíduos que foram mantidos

em terapia convencional com uma ou duas injeções diárias de insulina (Hb_{A1c} em média de 9,1%)⁵⁹.

O UKPDS avaliou portadores de DM tipo 2 com objetivo de avaliar o papel do controle rigoroso da glicemia e da pressão arterial no desenvolvimento das complicações micro e macrovasculares da doença. Os pacientes foram submetidos randomicamente a tratamento intensivo do DM (sulfoniluréias ou insulina) ou convencional (dieta). Após 10 anos de acompanhamento, demonstrou-se que, no grupo com tratamento intensivo, houve redução de 25% no risco de doença microvascular, incluindo hemorragia vítrea e necessidade de fotocoagulação retiniana⁶⁰. Em relação aos pacientes hipertensos com DM tipo 2, o UKPDS demonstrou que, após um seguimento de 9 anos, aqueles com controle mais rígido da pressão sanguínea (média = 144/82 mmHg), quando comparados com pacientes com controle não rigoroso (média = 154/87 mmHg), tiveram redução de 47% no risco de perda da acuidade visual⁶¹. Na mesma população, avaliando-se isoladamente a RD em 6 anos de acompanhamento, os níveis de pressão arterial sistólica estiveram significativamente associados ao desenvolvimento de RD, apresentando risco aumentado para casos com a pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg⁶². Outros autores evidenciaram que uma redução de 10 mmHg na pressão arterial sistólica resultou em redução de 13% das complicações microvasculares⁶³.

O ETDRS mostrou que o aumento do colesterol total e triglicérides em portadores de RD estava associado com desenvolvimento de exsudatos duros mais extensos⁶⁴. Em contraste, resultados longitudinais do WESDR

não mostraram associação entre níveis de colesterol e desenvolvimento de retinopatia ou edema macular^{14,15}. A presença de exsudatos duros, relacionada ao aumento de lipídios na circulação sanguínea, parece aumentar o risco de fibrose subretiniana, complicação associada à perda visual⁶⁵.

1.4.2 Fotocoagulação retiniana

A origem do conceito do laser (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) é atribuída a Einstein na identificação do fenômeno por ele denominado emissão estimulada, resultante da estimulação de fótons⁵². Meyer-Schwickerath* apud Ávila⁵² foi quem primeiro utilizou o princípio da fotocoagulação para tratamento da RD, obtendo absorção parcial de exsudatos retinianos, por meio de luz solar. Fotocoaguladores de xenônio e de rubi foram sendo utilizados e, posteriormente, o laser de argônio.

O primeiro grande ensaio clínico realizado para definir os benefícios e riscos da fotocoagulação foi o DRS, randomizando pacientes com RD proliferativa, com características de alto risco, para serem submetidos à panfotocoagulação (laser de argônio e xenônio) ou conduta expectante. O objetivo foi avaliar a perda da acuidade visual grave ($\leq 5/200$) em duas visitas consecutivas em pelo menos 4 meses. Após 3 anos, a incidência de perda visual grave nos grupos laser de argônio, fotocoagulação com xenônio

* Meyer-Schwickerath G. Light coagulation (translated by Drance SM). St Louis: Mosby, 1960.

e sem tratamento foi, respectivamente, de 13,3%, 18,5 e 26,4%, o que evidenciou a superioridade do laser de argônio sobre xenônio e a eficácia do tratamento em relação a história natural da doença^{66,67}. Portanto, o DRS mostrou que a panfotocoagulação reduziu em 60% a perda visual grave nos casos avançados da RD proliferativa. Contudo, nos casos com RD sem as características de alto risco, observou-se risco de perda visual grave em 7%, o que justificou avaliar a panfotocoagulação retiniana nesses pacientes em outros estudos⁶⁸.

O ETDRS, ensaio clínico que definiu as estratégias do tratamento da RD de acordo com a classificação, bem como a técnica de aplicação do laser mais eficaz, avaliou os efeitos da panfotocoagulação em estágios mais precoces da RD e a fotocoagulação macular para o EMCS^{69,70}.

A técnica preconizada pelo ETDRS para a panfotocoagulação com laser de argônio utiliza mira de 500 µm, tempo de exposição de 0,1 seg e intensidade moderada, verificada pela coloração esbranquiçada das marcas dos disparos. A distância entre as marcas é, aproximadamente, metade do seu diâmetro, sendo iniciada a partir de 2 diâmetros papilares do centro da mácula (margeando as arcadas vasculares) em direção à periferia. A média de disparos para realizar o tratamento completo é de 1600, geralmente em 3 episódios ou mais. Recomenda-se não ultrapassar 900 disparos num episódio, iniciando a aplicação pelas regiões nasal e inferior. Caso o paciente apresente EMCS antes ou durante a panfotocoagulação, tratamento com laser na região macular deve ser considerado⁶⁹. As técnicas padronizadas de fotocoagulação na região macular: laser focal (mira entre

50 e 100 μm , tempo de 0,05 a 0,1 seg e intensidade suficiente para marcar os microaneurismas) e laser em grade (mira < 200 μm , tempo de 0,05 a 0,1 seg e intensidade leve), são aplicadas, respectivamente, no EMCS focal e difuso num único episódio^{69,71}.

Os resultados do ETDRS mostraram que a técnica da panfotocoagulação retiniana foi superior à fotocoagulação moderada e ao tratamento local dos neovasos⁷⁰, reduzindo a incidência de progressão para RD proliferativa com características de alto risco. Adicionalmente, o tratamento feito em estágio mais precoce da doença (RD não proliferativa grave) reduziu o risco de perda visual grave ou necessidade de vitrectomia em 50% dos casos, quando comparados ao tratamento instituído na RD proliferativa de alto risco⁷¹. Em relação ao EMCS, após 3 anos de seguimento, os olhos tratados com fotocoagulação tiveram 12% de perda visual e os olhos não tratados, 24%, o que evidenciou redução de 50% no risco de perda visual moderada. Contudo, 12 % apresentaram perda visual, apesar do tratamento, e apenas 2% evoluíram com melhora na acuidade visual após laserterapia no final do seguimento⁷².

O exato mecanismo pelo qual a fotocoagulação induz à regressão dos neovasos estabelecidos é controverso. Alguns autores acreditam que uma lesão nas células epiteliais pigmentadas induz à síntese de um inibidor angiogênico durante o processo de cicatrização e uma dessas substâncias é o PEDF. Adicionalmente, a coagulação da retina neurosensorial induz a atrofia da área isquêmica, sendo provável que a fonte dos fatores de crescimento seja destruída; e, como os neovasos são altamente

dependentes dos fatores de crescimento, podem regredir tão logo os níveis desses fatores decresçam. Essa teoria é respalda pelos níveis de VEGF intravítreo, estarem elevados na RD proliferativa em atividade e diminuídos após tratamento com laser^{73,74}.

Outro mecanismo do laser para o EMCS parece ser mecânico, pois a fotocoagulação criteriosa da região macular atua na oclusão seletiva dos microaneurismas, que reestrutura a barreira hematorretiniana, diminui o extravasamento através vasos incompetentes e estimula o EPR, reduzindo a degeneração dos fotorreceptores e a progressão da perda da acuidade visual central⁷².

No entanto, a fotocoagulação retiniana também tem efeitos adversos. Estudos prévios demonstraram complicações como alterações no campo visual⁷⁵, na adaptação ao escuro^{76,77} e nas amplitudes do eletroretinograma⁷⁸. Alguns autores evidenciaram redução temporária da sensibilidade ao contraste após 1-2 semanas da panfotocoagulação e a mesma retornou, após 3 meses da aplicação do laser, aos limiares anteriores ao tratamento. Essa redução temporária foi justificada pelo efeito ofuscante do laser e pela disrupção e desorientação dos fotorreceptores⁷⁹. Maia Júnior et al.⁸⁰ demonstraram, em estudo prospectivo, que não houve alteração significativa na sensibilidade ao contraste de portadores de RD e acuidade visual de 20/20, após panfotocoagulação com laser de argônio. Outra alteração evidenciada, pelo mesmo grupo, foi o descolamento incompleto do vítreo posterior em portadores de DM, mais comumente observada naqueles com RD submetidos à panfotocoagulação, levando à

tração vitreomacular e alteração na acuidade visual⁸¹. Esse descolamento do vítreo já foi associado ao tratamento com laser por outros autores, independente do grau da retinopatia⁸².

O efeito adverso mais comum da panfotocoagulação é a possibilidade de induzir alteração na acuidade visual e edema macular, acarretando baixa transitória ou permanente da visão. McDonald e Scharz⁸³ evidenciaram, por meio de angiofluoresceinografia, que 25 a 43% dos olhos com RD proliferativa tratados com PFC retiniana desenvolvem edema macular. O DRS mostrou que olhos com edema macular e RD, submetidos à panfotocoagulação, têm duas vezes mais chances de perda visual do que aqueles sem edema⁸⁴. Outros autores demonstraram edema subclínico após panfotocoagulação em pacientes sem EMCS prévio ao tratamento, por meio do *retinal thickness analyzer*⁸⁵ e da tomografia de coerência óptica⁸⁶. Mais recentemente, Shimura e cols.⁸⁷ mostraram que nos portadores de RD não proliferativa ou proliferativa precoce sem EMCS e submetidos à panfotocoagulação, a perda visual pós-tratamento tem relação com espessura macular prévia, ou seja, aqueles com espessura parafoveal > 300µm apresentaram acuidade visual reduzida após seis meses da fotocoagulação retiniana, evidenciando que a medida de espessura na tomografia de coerência óptica pode ser fator preditivo da acuidade visual pós-tratamento. Maia Júnior et al.⁸⁸ mostraram que EMCS na RD, prévio à panfotocoagulação, influencia nas medidas de espessura macular e na acuidade visual pós-tratamento, pois aqueles sem EMCS apresentaram

alteração transitória das medidas de espessura macular, porém sem repercussões funcionais.

As alterações inflamatórias e do fluxo sanguíneo retiniano podem ser responsáveis pelo mecanismo patogênico de edema macular após a laserterapia⁸³. A fisiopatologia desta alteração ainda permanece incerta, mas estudos mostraram que a destruição térmica na panfotocoagulação induz inflamação no tecido retiniano e algumas citocinas, relacionadas ao processo inflamatório (interleucinas 6 e 8), e o óxido nítrico estão aumentados após tratamento, podendo levar ao edema macular^{89,90}. A quebra da barreira hemato-aquosa foi evidenciada utilizando fotômetro a *laser* após panfotocoagulação retiniana, sendo mais pronunciada nos primeiros 10 dias do tratamento, apesar de ser demonstrada até 3 meses, de maneira mais sutil⁹¹. Com estas hipóteses fisiopatológicas, pesquisas de coadjuvantes no manejo de portadores de RD e EMCS a serem submetidos à panfotocoagulação são necessárias.

Em suma, apesar dos efeitos adversos, os ensaios clínicos multicêntricos evidenciaram que a panfotocoagulação reduziu a perda na acuidade visual e a progressão da RD. No entanto, mesmo com o tratamento a laser, aproximadamente 25% dos casos de RD proliferativa evoluem com hemorragia vítrea associada, ou não, ao descolamento tracional de retina. Neste caso, faz-se necessária a cirurgia de vitrectomia para restabelecimento da estrutura anatômica e funcional⁵².

1.4.3 Triancinolona

O acetono de triancinolona é um corticosteróide sintético, derivado do cortisol. A presença da insaturação e do halogênio na molécula prolonga a meia-vida deste fármaco em mais de 50%, em relação à hidrocortisona. A triancinolona possui maior potência de atividade antiinflamatória, tendo a hidrocortisona como referência. A fórmula estrutural, $C_{24}H_{31}FO_6$, está representada na Figura 1. É solúvel em etanol e metanol, possui relativa solubilidade em acetona e clorofórmio e praticamente insolúvel em água⁹².

Figura 1 - Estrutura molecular do acetono de triancinolona

Sua ação, como de outros corticosteróides, inclui inibição da resposta inflamatória imediata (edema, deposição de fibrina, dilatação capilar, migração de leucócitos e fagocitose) e dos estágios tardios da inflamação (proliferação capilar, deposição de colágeno e cicatrização)⁹².

A toxicidade e farmacocinética da injeção intravítrea de triancinolona foram previamente analisadas em pesquisas experimentais^{93,94}. Em vários estudos, a eficácia da triancinolona intravítrea é relatada nas diversas doenças retinianas, principalmente no edema macular diabético⁹⁵⁻⁹⁹. A tomografia de coerência óptica, que será abordada posteriormente, possibilitou evidenciar a eficácia do tratamento não apenas sob ponto de vista funcional, mas também anatômico¹⁰⁰.

A redução das medidas de espessura macular central e melhora da acuidade visual podem se iniciar nas primeiras 48 horas em portadores de EMCS, submetidos à injeção de triancinolona¹⁰¹. A concentração de triancinolona intravítrea tem duração variada, dependendo do olho ter sido previamente submetido à vitrectomia ou facectomia. Beer et al.¹⁰² dosaram a concentração de triancinolona na câmara anterior de pacientes tratados com única injeção de 4 mg da medicação e, em olhos não vitrectomizados, a meia vida foi de 18,6 dias, mas os mesmos sugeriram uma possível concentração até 3 meses pós-injeção intra-ocular. Outro estudo demonstrou presença da triancinolona no humor aquoso até 6 meses da aplicação intravítrea da medicação, em indivíduos com degeneração macular relacionada à idade¹⁰³. Em modelo experimental em coelhos, a meia vida é mais curta em olhos submetidos à vitrectomia e lensectomia (média 6,5 dias), seguido por olhos somente vitrectomizados (média de 16,8 dias), e por último nos olhos não submetidos a cirurgias (média de 41 dias)¹⁰⁴. Por outro lado, Patelli et al.¹⁰¹ evidenciaram, clinicamente, em portadores de EMCS submetidos a injeção de 4 mg de triancinolona intravítrea,

estabilidade na redução das medidas de espessura retiniana até 3 meses do procedimento, o que pode denotar indiretamente o tempo de efeito da droga.

O mecanismo de ação da triancinolona na RD ainda não se encontra totalmente esclarecido, mas acredita-se que o efeito antiinflamatório não se dê apenas pela redução dos mediadores celulares da inflamação, mas também pela estabilização da barreira hematorretiniana¹⁰⁵. Entre os efeitos conhecidos do corticosteróide para amenizar a quebra da barreira hematorretiniana por fotocoagulação retiniana, estão redução da síntese de prostaglandina, inibição da proliferação celular, bloqueio do recrutamento e da fagocitose dos macrófagos, diminuição da infiltração de leucócitos no tecido danificado e estabilização da célula e membrana do lisossomo. Macrófagos, em particular, produzem e contêm várias enzimas proteolíticas, citocinas e mediadores inflamatórios, que podem promover dano na retina adjacente das marcas do laser, além de exacerbar a quebra da barreira hematorretiniana^{106,107}. Contudo, a importância da relação entre os mecanismos citados e os efeitos do corticóide na RD é motivo de investigação nos dias atuais, devido ao crescimento do uso de terapias combinadas para tratar as doenças retinianas.

Wilson et al.¹⁰⁶ mostraram o efeito do corticóide no tratamento da quebra da barreira hematorretiniana, induzida pela fotocoagulação a laser, utilizando fluorofotometria do vítreo e angiofluoresceinografia como métodos quantitativos e qualitativos de avaliação. Os autores, por meio de estudo experimental, realizaram panfotocoagulação retiniana em ambos os olhos de coelhos pigmentados e, após a lesarterapia, injetaram triancinolona

intravítrea ou subtenoniana em apenas um olho. Considerou-se o olho contralateral como controle. Os resultados evidenciaram que os olhos tratados com a triancinolona intravítrea tiveram redução significativa na quebra da barreira hematorretiniana em relação ao controle. Por outro lado, a medicação por via subtenoniana não mostrou resultados significantes, tanto no método quantitativo quanto na angiofluoresceinografia.

Naveh e Weissman¹⁰⁷ mostraram que a exposição retiniana à fotocoagulação elevou níveis de prostaglandinas e das concentrações protéicas na cavidade vítrea. Por outro lado, evidenciaram que aplicação de dexametasona intravítrea, usada após a laserterapia, diminuiu esses níveis de maneira transitória, principalmente na fase inicial do tratamento combinado.

Tamura et al.¹⁰⁸ demonstraram que a supressão da estase dos leucócitos, utilizando injeção intravítrea de dexametasona, restabeleceram a barreira hematorretiniana. Eles especularam que o mecanismo de melhora do edema macular, pelo uso do corticóide, pode ser devido à inibição dessa estase. Outros autores mencionaram que o corticóide pode reduzir a permeabilidade dos capilares da retina, agindo diretamente nas aderências juncionais das células endoteliais ou inibindo metabolicamente efeitos do VEGF^{109,110}.

Mitre¹¹¹ evidenciou que, em olhos submetidos a fotocoagulação retiniana e triancinolona, houve menor aderência entre a retina neurosensorial e o EPR, menor pigmentação das lesões do laser na retina neurosensorial e no EPR, diminuição de desenvolvimento de tecido

fibroglial e diminuição da neovascularização, em relação aos olhos que foram apenas tratados com fotocoagulação.

Edelman et al.¹¹² elaboraram modelo de indução de quebra da barreira hematorretiniana e da hemato-aquosa em coelhas, por meio de injeções intravítreas de VEGF, para avaliar efeitos dos corticóides em concentrações elevadas de VEGF. Utilizaram a fluorofotometria ocular para mensurar as alterações no vítreo e no humor aquoso, além de retinografia, OCT e angiofluoresceinografia. No grupo em que foi utilizada dose única de 2 mg de triancinolona intravítrea, observou-se que o corticóide bloqueou praticamente toda quebra da barreira hematorretiniana, induzida pelo VEGF. Com isso, especularam que o corticóide pode resolver edema macular e inibir o desenvolvimento da neovascularização ocular por modulação dos efeitos do VEGF.

Antoszyk et al.¹¹³ desenvolveram um modelo experimental de neovascularização retiniana em olhos de coelhos para avaliar os efeitos da triancinolona, através de injeções intraoculares de cultura de fibroblastos. Apenas 14% dos olhos tratados com triancinolona desenvolveram neovasos, comparados com 100% de neovascularização dos olhos submetidos à injeção somente de fibroblastos (controle), o que sugere que a triancinolona pode inibir crescimento de neovasos retinianos.

Danis et al.¹¹⁴ evidenciaram significativa inibição do desenvolvimento de neovascularização em estudo experimental, utilizando única dosagem (4mg) de injeção de triancinolona intravítrea. Os mecanismos pelos quais os esteróides inibem a angiogênese podem incluir efeitos diretos nas células

vasculares endoteliais e, indiretamente, interferir nas ações de outras células teciduais, que estimulam à produção de fatores angiogênicos, como as células inflamatórias.

Outros estudos mostraram clinicamente o efeito antiangiogênico intra-ocular da triancinolona. Jonas et al.¹¹⁵ realizaram estudo piloto com indivíduos com glaucoma neovascular e, naqueles tratados apenas com triancinolona intravítrea, todos tiveram regressão da neovascularização na íris e diminuição da pressão intra-ocular. O mesmo grupo demonstrou, numa paciente com RD proliferativa e neovascularização de íris, submetida a facectomia e triancinolona intravítrea no intra-operatório, regressão de neovasos no segmento anterior em 5 semanas do procedimento, sem qualquer tratamento adicional nesse período¹¹⁶. Karacorlu et al.¹¹⁷ evidenciaram regressão de neovasos em disco óptico na RD proliferativa utilizando a triancinolona, na concentração de 4 mg aplicada na cavidade vítrea.

Por outro lado, com uso crescente de triancinolona em diversos centros oftalmológicos, estudos mostraram potenciais complicações da medicação. Baath et al.¹¹⁸ realizaram estudo retrospectivo para detectar eventos adversos da injeção de 4 mg de triancinolona intravítrea. Foram incluídos 223 olhos de 192 pacientes submetidos a este procedimento, entre 2002 e 2005, totalizando 336 injeções no período. A média de seguimento foi de 9,5 meses. Única aplicação foi realizada em 144 olhos (64,6%), duas injeções em 55 olhos (24,7%), três em 16 olhos (7,2%) e 3,6% foram submetidos a mais de três aplicações, no intervalo mínimo de 3 meses. A

complicação imediata do procedimento, atribuída ao volume da medicação, foi a oclusão da artéria central da retina em 1 caso, sendo revertida com paracentese da câmara anterior após diagnóstico. A alteração mais freqüente foi aumento da pressão intra-ocular, sendo necessária utilização de colírios hipotensores em 31,3% dos casos e, naqueles portadores prévios de glaucoma, foi necessário adicionar mais de uma medicação hipotensora em 58% dos casos. Concluíram que a medicação é segura para uso intravítreo exceto naqueles pacientes com glaucoma prévio ao procedimento.

Shukla et al.¹¹⁹ avaliaram, prospectivamente, a pressão intra-ocular de indivíduos tratados com triancinolona intravítrea, relacionando com a idade do paciente. Totalizaram 164 pacientes (164 olhos) com idade variando entre 21 e 80 anos (média de 56,8 anos), sendo 60 (37%) por edema macular diabético, 51 (31%) por degeneração macular relacionada à idade, 41 (25%) por oclusão de veia retiniana e 12 (7%) por outras doenças. No seguimento de 6 meses, foi observado pressão intra-ocular ≥ 21 mmHg em 42 (25%) pacientes, sendo que, 45% desses casos, tinham idade ≤ 45 anos, o que foi estatisticamente maior do que naqueles com idade > 45 anos. Os grupos não tiveram diferenças significativas no pré-tratamento, com isso, sugeriram que indivíduos mais jovens submetidos a triancinolona intravítrea têm maior predisposição para o aumento de pressão intra-ocular.

Outro estudo, avaliando 212 olhos de 180 pacientes, submetidos a 270 injeções intravítreas de triancinolona mostrou o aumento da pressão intra-ocular (acima de 21 mmHg) como complicação mais freqüente,

afetando 20,8% dos olhos, principalmente no primeiro e terceiro meses do procedimento. Outras complicações relatadas foram progressão de catarata (6,6% dos olhos), endoftalmite (0,5%), pseudo-endoftalmite e pseudo-hipópio (0,9%)¹²⁰. A pseudo-endoftalmite deve-se à passagem das partículas da triancinolona para a câmara anterior com formação de pseudo-hipópio (opacidades de cor branca no humor aquoso). O pseudo-hipópio é mais comum em olhos afácicos ou pseudofácicos, particularmente nos que apresentam descontinuidade da cápsula posterior. A ausência de queixas clínicas, sobretudo dolorosas, é indicativo dessa afecção^{121,122}.

Smithen et al.¹²³ evidenciaram que a elevação da pressão intra-ocular secundária à injeção intravítrea de triancinolona pode estar relacionada com a pressão antes do procedimento. Eles observaram esse aumento com maior frequência naqueles pacientes com pressão intra-ocular ≥ 15 mmHg antes do procedimento. Adicionalmente, Park et al.¹²⁴ mostraram a importância do aumento significativo da pressão intra-ocular após 1 semana do procedimento, devido à maior necessidade de cirurgia filtrante no seguimento dos pacientes que apresentaram picos pressóricos nesse período.

Gillieis et al.⁹⁹ avaliaram a segurança da injeção de 4 mg de triancinolona intravítrea por meio de ensaio clínico randomizado com seguimento de dois anos. Totalizaram sessenta e nove olhos, sendo 34 randomizados para receber a injeção de triancinolona e 35 olhos, placebo (injeção subconjuntival de solução salina). Quanto à catarata, mais de 50% dos olhos do grupo tratado foram submetidos à facectomia, enquanto

nenhum do grupo controle. Não houve casos de endoftalmite em ambos os grupos.

1.5 TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

O tomógrafo de coerência óptica (Optical Coherence Tomograph – OCT) é um instrumento que permite obter imagens das estruturas retinianas seccionadas transversalmente, sendo uma tecnologia não invasiva e sem necessidade de contato para realização. O mecanismo de funcionamento do OCT é similar ao da ultra-sonografia, diferindo da mesma, pois o OCT utiliza reflexos de ondas luminosas infravermelhas ao invés de ondas acústicas. O princípio do OCT é baseado na interferometria de baixa coerência e as alterações são observadas como diferença relativa de refletividade na interface óptica das estruturas examinadas^{125,126}.

A imagem obtida por meio da tomografia é apresentada por escala de cores de acordo com o grau de refletividade das estruturas oculares. Por convenção, cores mais escuras (azul e preto) representam áreas de baixa refletividade óptica, enquanto cores mais claras (vermelho e branco), as de alta refletividade. A interface vítreo-retiniana é definida pelo contraste entre o vítreo sem refletividade contra as estruturas de alta refletividade da retina. Desta forma, camada de fibras nervosas, EPR e coriocapilar são estruturas com alta refletividade, representadas pelas cores claras¹²⁵.

A versão com maior disponibilidade do OCT (Stratus OCT™ Carl Zeiss Meditec Inc. Dublin, CA, EUA) apresenta avanços tecnológicos em relação às versões anteriores (OCT 1 e OCT 2000), como aumento do número de pontos de varredura e melhor velocidade de aquisição de imagens. Tal tecnologia proporciona resolução axial menor do que 10 μm e resolução transversal de 20 μm aproximadamente^{126,127}.

A espessura média da retina é de 120 μm , com espessura máxima de 230 μm na mácula e espessura mínima de 100 μm na depressão foveal¹²⁸. O OCT possibilita quantificar espessura e volume da mácula em escalas micrométricas e determinar alterações estruturais nessa região. A correspondência histológica das imagens obtidas por meio do OCT é um importante método para validação das medidas de espessura macular, confirmada em estudos com olhos de animais e humanos¹²⁹⁻¹³¹.

A delimitação retiniana, para quantificar as estruturas maculares, é feita por algoritmo computadorizado do Stratus OCT, que localiza a camada mais interna da retina na interface vítreo-retiniana e a camada mais externa, correspondente a junção dos segmentos interno e externo dos fotorreceptores. Esse último refere-se à região de baixa refletividade anterior a área de alta refletividade posterior da retina (EPR e coriocalilar). O algoritmo dispõe uma linha branca na região mais interna da retina (referente à borda anterior da camada de fibras nervosas) e outra na região mais externa (referente à junção dos segmentos interno e externo dos fotorreceptores) e, assim, a distância entre as duas linhas corresponde à espessura. A medida de volume macular é quantificada de forma similar¹³².

A medida da reprodutibilidade de um exame fornece evidências da sua precisão, além de ser essencial para que alterações do exame ao longo do tempo possam ser adequadamente interpretadas. A boa reprodutibilidade das medidas de espessura macular usando o OCT foi demonstrada em vários estudos¹³³⁻¹³⁵. Campbell et al.¹³⁵ evidenciaram que a medida da espessura central e do volume macular, por meio do OCT, têm aplicabilidade clínica para diferenciar olhos normais daqueles com edema macular.

Goebel et al.¹³⁶ demonstraram boa reprodutibilidade do OCT nas avaliações de portadores de edema macular diabético. Comparando com angiofluoresceinografia, o OCT identificou objetivamente todos aqueles portadores de edema, além de quantificar tal alteração. Por outro lado, outro estudo evidenciou, em olhos com EMCS, variação nas medidas de espessura macular mensuradas num mesmo dia, mostrando possível variabilidade diária do EMCS¹³⁷.

Indubitavelmente, o OCT é um dos avanços propedêuticos mais expressivos para pesquisas sobre doenças retinianas, permitindo a padronização de protocolos de diagnóstico e tratamento, tornando objetiva a avaliação do grau de acometimento e da resposta terapêutica. Em relação à RD, os estudos multicêntricos não utilizaram essa tecnologia para análise dos resultados. Atualmente, observa-se, na literatura, que o OCT é indispensável nos ensaios clínicos envolvendo doenças da retina.

2 Objetivos

Baseando-se na fisiopatologia da RD proliferativa e nos mecanismos de ação da triancinolona intravítrea e da panfotocoagulação retiniana, o presente estudo tem como objetivos:

Avaliar o efeito da triancinolona intravítrea associada à panfotocoagulação com laser na RD proliferativa em relação a(s):

- medida da acuidade visual,
- medidas de espessura e de volume macular,
- taxa de sangramento.

Identificar os efeitos adversos da aplicação da triancinolona intravítrea em relação ao:

- comportamento pressão intra-ocular
- aparecimento de catarata com indicação cirúrgica
- desenvolvimento de endoftalmite e pseudo-endoftalmite

3 Métodos

3.1 TIPO DE ESTUDO

Ensaio clínico randomizado, prospectivo, controlado e aberto foi aplicado em portadores de RD proliferativa bilateral e simétrica, submetidos à panfotocoagulação com laser em ambos os olhos. A injeção intravítrea de triancinolona foi administrada aleatoriamente em um dos olhos após a última sessão da laserterapia e o contralateral foi adotado como controle. O seguimento longitudinal de 6 meses foi estabelecido para avaliar efeitos da triancinolona intravítrea associada à panfotocoagulação. Ao mesmo tempo, estudaram-se efeitos adversos da medicação no período de estudo.

O trabalho foi desenvolvido no Setor de Retina e Vítreo do Departamento de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) entre março de 2005 e abril de 2006. Este estudo foi submetido à apreciação da Comissão de Ética para Análise de Projetos e de Pesquisa da Diretoria Clínica do HC-FMUSP e aprovado, sob o Protocolo de Pesquisa nº 310/05 (Anexo A). Todos os pacientes, após detalhamento dos métodos e objetivos da pesquisa, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O

projeto está registrado no ClinicalTrials.gov sob número de identificação NCT00443521*.

3.2. POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população foi composta por pacientes portadores de RD proliferativa bilateral e simétrica, com indicação para tratamento de panfotocoagulação retiniana em ambos os olhos, atendidos na Clínica Oftalmológica do HC-FMUSP.

A amostra foi composta por portadores de RD consecutivos, que preencheram aos critérios de inclusão e exclusão do estudo e se dispuseram a participar da pesquisa, constituindo-se numa amostragem não-probabilística. Cada paciente recebeu explicação a respeito do estudo, a importância da colaboração, sendo assegurados a confidencialidade e o anonimato das informações. Foi garantido que a ausência de participação na pesquisa não significaria prejuízo ao tratamento da doença com os métodos convencionais estabelecidos pelo ETDRS. Para compor a amostra, obedeceu-se aos critérios apresentados a seguir.

* * <http://www.clinicaltrials.gov/>

3.2.1 Critérios de inclusão

- Indivíduos de ambos os sexos;
- Portadores de DM tipo 2;
- Portadores de RD proliferativa bilateral e simétrica;
- Indicação de panfotocoagulação em ambos olhos;
- Acuidade visual com correção melhor que 1.0 logMAR (o equivalente a 20/200 na tabela de Snellen) em ambos os olhos;
- Boa fixação para realização dos exames e colaboração suficiente para realização da panfotocoagulação retiniana e injeção intravítrea;
- Assinar Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.2.2 Critérios de exclusão

Os pacientes não foram elegíveis para participar deste estudo se quaisquer dos critérios abaixo estivessem presentes em pelo menos um dos olhos:

- Tratamento prévio da retinopatia diabética (laser, medicações intravítreas ou cirurgias intra-oculares);
- Hemorragia vítrea ou pré-retiniana, descolamento de retina, membrana epiretiniana ou tração vitreomacular;
- Atrofia macular, exsudatos duros densos na fóvea ou outras doenças maculares

- Hipertensão ocular (pressão intra-ocular acima de 21 mmHg aferida com o tonômetro de Goldman);
- Portador de glaucoma com sinais oftalmoscópicos de neuropatia óptica glaucomatosa (assimetria de escavação $\geq 0,2$, relação escavação/disco $\geq 0,6$, presença de diminuição localizada da rima neural ou hemorragia de disco óptico);
- Opacidade de meios que dificultassem os procedimentos terapêuticos, à realização dos exames clínicos e complementares ou afetassem a acuidade visual significativamente (catarata, lesões corneanas, alterações vítreas);
- Evidência de infecção ocular externa em atividade (conjuntivite, calázio ou blefarite);
- História de infecção ocular herpética ou toxoplasmose ocular.

3.3 PROCEDIMENTOS E TÉCNICAS

3.3.1 Visita de Qualificação

3.3.1.1 Exame Oftalmológico

Realizou-se anamnese completa com os pacientes selecionados, dando-se ênfase à história oftalmológica pregressa, mais especificamente, à investigação sobre a presença de sintomas relacionados ao DM (duração da doença, tempo entre o diagnóstico e a primeira avaliação oftalmológica,

comorbidades, uso de medicamentos). A duração de DM foi definida subjetivamente, perguntando ao paciente quando obteve o diagnóstico da doença. Similarmente, determinou-se o tempo decorrente entre o diagnóstico de DM e a primeira avaliação fundoscópica, questionando quando foi à primeira consulta oftalmológica direcionada para avaliação de fundo de olho.

Todos os pacientes foram submetidos a exame oftalmológico completo, incluindo medida da acuidade visual corrigida por meio da tabela do ETDRS, biomicroscopia do segmento anterior, medida da pressão intra-ocular utilizando o tonômetro de Goldman, gonioscopia indireta com lente tipo Posner e biomicroscopia da retina com lente asférica Volk de 78 dioptrias.

Os pacientes foram submetidos a exames de retinografia para documentação fotográfica no aparelho Topcon TRC-50IX, sendo realizados após dilatação pupilar com instilação de 3 gotas de tropicamida 1%, num intervalo de 5 minutos entre as instilações. Em alguns casos, para esclarecimentos diagnósticos de neovasos, realizou-se a angiofluoresceinografia com injeção de 5 ml de fluoresceína sódica endovenosa a 10%. O acesso venoso (veia cubital) era mantido com cateter hidrolisado até o término do exame, para tratar possíveis reações adversas, sendo verificada alguma sintomatologia do paciente antes de retirar o acesso venoso.

3.3.1.2 Exame clínico

O controle sistêmico foi avaliado, inicialmente, por uma medida isolada da hemoglobina glicosilada (Hb_{A1c}) (método certificado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program - NGSP; valor de referência = 4,1 A 6,5%). A Hb_{A1c} foi repetida no terceiro e sexto meses do seguimento. Foram registrados aqueles que faziam uso de insulina para controle glicêmico, portadores de hipertensão arterial sistêmica¹³⁸ e insuficiência renal¹³⁹.

3.3.1.3 Tomografia de coerência óptica

Todos os indivíduos incluídos no estudo foram submetidos ao exame de tomografia de coerência óptica, Stratus OCT (version 4.0 software, Carl Zeiss Meditec Inc. Dublin, CA, USA), modelo disponível no ambulatório de oftalmologia do HC-FMUSP. Todos os exames foram realizados no período vespertino e pelo mesmo pesquisador (OOMJ). Inicialmente, os pacientes tiveram as pupilas dilatadas de forma similar para realização das imagens fotográficas, sendo posicionados confortavelmente sentados em frente ao aparelho (mento e região frontal bem encostados). O módulo foi alinhado de forma que a lente ficasse no eixo óptico do olho a ser examinado. Cada paciente foi orientado a fixar um alvo interno do aparelho no centro da tela. A imagem da retina, nitidez do ponto de fixação e do *scan* foram melhoradas simultaneamente com ajustes do foco e do sistema óptico pelo aparelho: *Z-offset* e *polarization*. A fixação do paciente e a localização da varredura do

tomógrafo foram monitoradas por imagem na tela do computador, mostrada durante o exame. A qualidade das imagens foi avaliada por meio do *Signal Strength* (intensidade de sinal), fornecido pelo aparelho após execução do exame, o qual varia de zero a dez (melhor qualidade a ser obtida).

As aquisições das imagens foram obtidas por meio do protocolo de medidas de espessura retiniana (*Fast Macular Thickness Map*), no qual seis *scans* igualmente espaçados de 6 mm de comprimento são adquiridos simultaneamente em 1,92 seg, dispostos radialmente e centrado de acordo com a fixação do paciente ou manualmente, no centro da fóvea, quando a depressão foveal era visível.

O cálculo das medidas de espessura retiniana foi obtido automaticamente pelo aparelho, o qual considera a distância entre a relação interface vítreo-retiniana e a superfície anterior do EPR. A estratégia para análise quantitativa foi o mapa de espessura macular (*Retinal Thickness/Volume Analysis*), que analisa os mapas circulares de cada olho centralizado na mácula e apresenta como resultado a espessura e volume retiniano.

A exposição de saída do exame foi representada numa mesma disposição para espessura e volume em ambos os olhos. Os mapas superiores apresentam as medidas de espessura retiniana, usando um código de cor, cuja escala localiza-se entre os mesmos. Nesta mesma localização, encontra-se o valor de intensidade de sinal. Os mapas inferiores mostram os valores numéricos das medidas de espessura retiniana média (em micra) de cada setor. Entre estes, situam-se as opções de diâmetro do círculo do mapa a serem selecionadas (1, 3 ou 6 mm). Abaixo dos mapas

inferiores, encontram-se valores numéricos relativos à espessura foveal, que representa o cálculo da espessura média e desvio-padrão para o ponto central, onde todos os cortes se cruzam, volume total macular (em mm³) e número de *scans* realizados (Figura 2).

Os parâmetros adotados para análise neste estudo foram: diâmetro do círculo do mapa de 6 mm, espessura macular central do mapa inferior e volume total macular. A qualidade das imagens foi avaliada por meio do *Signal Strength*, no qual o valor do parâmetro deveria ser maior ou igual a cinco, sendo consideradas aquelas com boa delimitação dos limites interno e externo da retina fornecida pelo aparelho.

STRATUS OCT
 Retinal Thickness Analysis Report - 4.0.1 (0056)

Scan Type: Fast Macular Thickness Map
 Scan Date: 11/7/2005
 Scan Length: 6.0 mm

DOB: ID:

Figura 2 - Impresso dos parâmetros obtido por meio do Stratus OCT. Os mapas superiores apresentam as medidas de espessura retiniana, usando um código de cor e os inferiores, valores numéricos das medidas de espessura macular média (em micra) de cada setor. Abaixo, encontra-se valor numérico relativo ao volume total macular (em mm³)

3.3.2 Tratamento

3.3.2.1 Panfotocoagulação retiniana

A técnica da panfotocoagulação retiniana aplicada foi a preconizada pelo ETDRS⁷¹. Todos os pacientes foram submetidos à panfotocoagulação retiniana em ambos os olhos com laser (Ophthalas 532 Eyelite, Alcon Surgical), lente ocular de *Mainster OMRA-PRP 165* e gel anestésico em contato com globo ocular, pelo mesmo pesquisador (OOMJ) (Figura 3). O procedimento foi realizado com o paciente sentado, após a instilação de uma gota de colírio anestésico de tetracaína a 0,5% (Farmacotécnica Hospitalar da Divisão de Farmácia HC–FMUSP). Semanalmente, realizou-se o tratamento binocular. Iniciou-se a panfotocoagulação na região inferior (1º episódio), seguida da região nasal (2º episódio) e região superior e temporal (3º episódio). A quantidade de disparos do laser, por episódio, para cada olho foi registrada. Caso o paciente apresentasse EMCS antes da panfotocoagulação, realizava-se tratamento macular com fotocoagulação focal a laser (Ophthalas 532 Eyelite, Alcon Surgical), no primeiro episódio da panfotocoagulação, usando lente ocular de *Mainster Padrão OMRA-S* e gel anestésico em contato com globo ocular, segundo parâmetros estabelecidos pelo ETDRS⁷².

Figura 3 – Instrumentos utilizados para tratamento da panfotocoagulação retiniana (Ophthalas 532 Eyelite, Alcon Surgical e lente ocular de *Mainster OMRA-PRP 165*). Retinografia mostra marcas do laser após procedimento

3.3.2.2 Injeção intravítrea de triancinolona

A injeção intravítrea de triancinolona foi realizada nas instalações do ambulatório do HC-FMUSP, seguindo diretrizes previamente publicadas¹⁴⁰. Após anestesia tópica com colírio de tetracaína, realizou-se antisepsia com solução de iodo povidona e colocou-se o blefarostato, seguidos de instalação de iodo povidona a 5% no saco conjuntival.

O acetono de triancinolona (Kenalog[®] 40, Triamcinolone Acetonide Injectable Suspension, USP, Bristol-Myers Squibb Company), na concentração de 40 mg/ml, foi homogeneizado no frasco e injetado 0,1 ml (4 mg) por meio de seringa de insulina com agulha 27 gauge, na região temporal ou nasal inferior a 4 mm do limbo, perpendicular à parede do bulbo ocular e no centro da cavidade vítrea, com o bisel voltado para o cristalino. O medicamento foi administrado uma única vez, após o último episódio da panfotocoagulação.

Determinou-se, de maneira aleatória, o olho direito do primeiro paciente para ser submetido à injeção intravítrea de triancinolona, sendo o olho esquerdo para próximo paciente, e assim sucessivamente. Durante o procedimento, o paciente encontrava-se em decúbito dorsal com pupilas dilatadas e apenas sob anestesia tópica ocular. Após injeção, a artéria central da retina era avaliada por meio da biomicroscopia com lente esférica Volk 78 dioptrias e, se diagnosticada oclusão vascular, a pressão intra-ocular era mensurada e verificada necessidade de paracentese na câmara anterior. Por outro lado, não havendo esta oclusão, uma gota de colírio de moxifloxacino 0,5% ou gatifloxacino 0,3%, 4 vezes ao dia, era prescrita por 3 dias e o paciente recebia orientações quanto ao retorno ao ambulatório para seguimento.

3.3.3 Avaliações no seguimento

Após 2 a 3 dias da injeção intravítrea de triancinolona no olho em estudo e do 3º episódio da panfotocoagulação em ambos os olhos, o paciente retornava ao ambulatório para avaliar alguma complicação do procedimento, sendo aferida a pressão intra-ocular e examinado o fundo de olho. O paciente era questionado sobre eventuais alterações na visão.

A pressão intra-ocular, biomicroscopia anterior, biomicroscopia da retina, medida da acuidade visual (usando refração da visita de qualificação) e exame de tomografia de coerência óptica foram repetidos na primeira semana, no primeiro, terceiro e sexto meses do tratamento.

Pacientes que evoluíssem com hemorragia vítrea e/ou pré-retiniana seriam acompanhados, se necessário, com ultrassonografia ocular para melhor definição do quadro e conduta. Esses seriam excluídos das avaliações quantitativas da acuidade visual e do OCT posteriores ao diagnóstico, assim como aqueles que apresentassem descolamento de retina, membrana epiretiniana ou tração vitreomacular após tratamento.

Diante de aumento da pressão intra-ocular (≥ 21 mmHg), optava-se, inicialmente, por prescrição de colírios hipotensores oculares, mantidos até a próxima visita. Os colírios eram suspensos quando a pressão atingisse < 21 mmHg. Caso não obtivesse redução dos níveis pressóricos, associação de colírios, cirurgia filtrante e/ou vitrectomia para remoção do medicamento intra-ocular seriam aventados.

Se houvesse suspeita de endoftalmite, uma abordagem rápida e intervencionista com injeção intravítrea de antibióticos e corticóide, associada ou não à vitrectomia, seria a conduta adotada. Pacientes que evoluíssem com catarata após tratamento, teriam conduta expectante e posterior avaliação de facectomia com implante de lente intra-ocular.

Caso houvessem dúvidas ou piora do quadro, os pacientes foram orientados a entrar em contato com o médico responsável pela pesquisa (OOMJ) ou procurar os médicos do serviço de Oftalmologia do Pronto Socorro do HC-FMUSP.

3.4 MEDIDAS DO ESTUDO

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

3.4.1. Efeitos da triancinolona associada à fotocoagulação retiniana

- Medida da acuidade visual por meio da tabela do ETDRS;
- Medida de espessura macular por meio da tomografia de coerência óptica;
- Medida de volume macular por meio da tomografia de coerência óptica;
- Presença de sangramento (hemorragia pré-retiniana ou vítrea).

3.4.2 Efeitos adversos da injeção intravítrea de triancinolona

- Medida da pressão intra-ocular;
- Aparecimento de catarata com indicação cirúrgica;
- Desenvolvimento de endoftalmite ou pseudo-endoftalmite.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A estatística descritiva das variáveis quantitativas da amostra consistiu na observação dos valores mínimos e máximos, do cálculo de médias, desvios-padrão e medianas. Para as variáveis qualitativas calcularam-se frequências absolutas e relativas.

Para análise da hipótese de igualdade entre os dois grupos, utilizou-se o teste t pareado e o teste não-paramétrico de Wilcoxon, quando a suposição de normalidade foi rejeitada¹⁴⁰. O teste não-paramétrico de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para testar a normalidade dos dados. A alteração da hemoglobina ao longo do seguimento foi avaliada por meio da Análise de Variância com medidas repetidas¹⁴². O teste exato de Fisher foi utilizado para comparar os grupos em relação às proporções¹⁴¹. Para comparar proporções entre o período pré e pós tratamento, utilizou-se o teste não-paramétrico de McNemar¹⁴¹.

O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%. Análises estatísticas foram realizadas no programa SPSS for Windows, versão 10.0.

4 Resultados

4.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DOS INDIVÍDUOS DO ESTUDO

De uma estimativa de quatrocentos e cinquenta pacientes avaliados, trinta e cinco preencheram os critérios de inclusão para o estudo, sendo que três foram excluídos por glaucoma, dois por recusarem a injeção intravítrea de triancinolona, um por hemorragia vítrea na primeira sessão da panfotocoagulação e um por apresentar tração vítreo-macular na tomografia de coerência óptica. Assim, 28 (vinte e oito) indivíduos participaram do estudo. A Tabela 1 apresenta as características clínicas e demográficas da amostra.

Todos os pacientes apresentaram RD proliferativa precoce bilateral, sem características de alto risco. Quanto à presença de EMCS associado, 22 olhos apresentaram EMCS no grupo estudo e 23, no grupo controle. Portanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à presença de EMCS ($p= 0,317$).

Na biomicroscopia do segmento anterior e na gonioscopia, não foi observada neovascularização na íris e no ângulo iridocorneano, respectivamente, em nenhum dos olhos.

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas de portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral e simétrica, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2005

n = 28

Variável

Idade (anos) (média ± dp)	61,36 ± 5,77
Sexo Feminino	16 (57,10%)
Duração do DM (em anos) (média ± dp)	9,39 ± 5,70
Primeiro FO (em anos) (média ± dp)	3,28 ± 2,68
HAS	23 (82,10%)
Usuários de insulina	21 (75,00%)
Insuficiência renal	5 (17,86%)

NOTA: Primeiro FO – considerado primeira avaliação oftalmológica direcionada para retinopatia diabética. Abreviaturas: DM - diabetes melito; FO - fundo de olho; HAS - hipertensão arterial sistêmica; dp - desvio padrão.

Quanto ao perfil glicêmico dos pacientes, a Hb_{A1c} pré tratamento foi significativamente maior que no 3° mês ($p= 0,004$) e no 6° mês ($p <0,001$). Não foi observada diferença entre o terceiro e sexto meses do tratamento ($p= 0,051$). O comportamento da Hb_{A1c} ao longo do seguimento está demonstrado no Gráfico 1 e os valores descritivos no Anexo B, Tabela 2.

Gráfico 1 – Avaliação da hemoglobina glicosilada de portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral e simétrica, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2005

Em relação ao tratamento, não houve intercorrência tanto na panfotocoagulação retiniana quanto na injeção intravítrea de triancinolona em todos os pacientes. A comparação das médias de número de disparos da panfotocoagulação de cada grupo está demonstrada no Gráfico 2, não havendo diferença significativa entre os grupos no 1° ($p= 0,665$), no 2° ($p= 0,657$) e no 3° episódio ($p= 0,406$). Os valores descritivos estão representados no Anexo C, Tabela 3. Adicionalmente, não houve diferença entre o número de disparos da fotocoagulação focal na região macular para EMCS entre os grupos (Gráfico 3). O Anexo D, Tabela 4 mostra os valores descritivos da fotocoagulação na mácula.

Gráfico 2 – Comparação do número de disparos de laser da panfotocoagulação em portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral e simétrica, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2005

Gráfico 3 – Comparação do número de disparos de laser da fotocoagulação macular em portadores de retinopatia diabética proliferativa simétrica e edema macular, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2005

4.2 AVALIAÇÃO DA ACUIDADE VISUAL

Quanto à acuidade visual em logMAR, o grupo estudo apresentou pior acuidade antes do tratamento em relação ao grupo controle ($p = 0,040$). Na primeira semana não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,312$). Ao longo do seguimento, o grupo estudo evoluiu com melhora na acuidade visual no primeiro ($p < 0,001$), no terceiro ($p < 0,001$) e no sexto meses ($p < 0,001$) em relação ao controle. A comparação das medidas de acuidade visual entre os grupos está evidenciada no Gráfico 4 e a descrição quantitativa, no Anexo E, Tabela 5 para todas as avaliações.

Gráfico 4 – Comparação da acuidade visual de portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral e simétrica, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2005

4.3 AVALIAÇÃO NA TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

4.3.1 Medidas de espessura macular

Em relação à medida de espessura macular na tomografia de coerência óptica, os grupos não apresentaram diferença significativa no pré tratamento ($p = 0,158$). Ao longo do seguimento, o grupo estudo apresentou medidas de espessuras significativamente menores na primeira semana ($p = 0,006$), no primeiro ($p < 0,001$), no terceiro ($p < 0,001$) e no sexto meses ($p < 0,001$) em relação ao controle. A comparação das medidas de espessura macular entre os grupos está evidenciada no Gráfico 5 e a descrição quantitativa, no Anexo F, Tabela 6 para todas as avaliações. Um paciente apresentou membrana epiretiniana no olho em estudo, na avaliação do 3º mês após tratamento (Figura 4).

Figura 4 – Paciente portador de retinopatia diabética proliferativa simétrica e edema de mácula bilateral, submetido à panfotocoagulação retiniana e fotocoagulação focal na região macular em ambos os olhos. Após último episódio do laser, aplicou-se aleatoriamente 4mg de triancinolona intravítrea no olho direito (grupo estudo). O esquerdo foi adotado para comparação (grupo controle). A tomografia de coerência óptica pré-tratamento do olho em estudo evidencia o edema macular (**A**). Na avaliação do 3º mês pós-tratamento, observa-se estrutura hiperrefletível na superfície interna da retina, confirmando diagnóstico de membrana epiretiniana (**B**).

Gráfico 5 – Comparação das medidas de espessura macular de portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral e simétrica, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2005

4.3.2 Medidas de volume macular

Quanto à medida de volume macular na tomografia de coerência óptica, os grupos não apresentaram diferença significativa no pré tratamento ($p=0,900$). Ao longo do seguimento, o grupo estudo apresentou medidas de volume macular significativamente menores na primeira semana ($p=0,003$), no primeiro ($p<0,001$), no terceiro ($p<0,001$) e no sexto meses ($p<0,001$) em relação ao controle. A comparação das medidas de volume macular entre os grupos está evidenciada no gráfico 6 e a descrição quantitativa, no Anexo G, Tabela 7 para todas as avaliações.

Gráfico 6 – Comparação das medidas de volume macular de portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral e simétrica, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2005

4.4 AVALIAÇÃO DA TAXA DE SANGRAMENTO

Quanto à incidência de sangramento, 9 olhos (32,1%) do grupo controle evoluíram com sangramento, sendo 6 por hemorragia vítrea entre o primeiro e terceiro meses e, entre o terceiro e sexto meses, 2 olhos tiveram hemorragia pré-retiniana e 1 hemorragia vítrea. Não houve sangramento no grupo estudo durante todo seguimento. Portanto, os grupos apresentaram diferença em relação a hemorragia ($p < 0,001$, teste exato de Fisher), havendo diferença significativa no grupo controle ($p = 0,008$, teste de McNemar). Selecionou-se um caso para ilustração (Figura 5).

Figura 5 – Paciente portador de retinopatia diabética proliferativa simétrica e edema de mácula bilateral, submetido à panfotocoagulação retiniana e fotocoagulação focal na região macular em ambos os olhos. Após último episódio do laser, aplicou-se aleatoriamente 4mg de triancinolona intravítrea no olho direito (grupo estudo). Retinografia e angiofluoresceinografia do pré-tratamento e medidas de espessura macular central estão representadas. Após 2 meses do tratamento, o olho esquerdo (grupo controle) evoluiu com hemorragia vítrea.

4.5 AVALIAÇÃO DAS COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO

Em relação a pressão intra-ocular, os grupos apresentaram diferença significativa apenas na primeira semana do tratamento, quando as medidas de pressões intra-oculares do grupo estudo foram maiores que as do controle ($p= 0,006$). Em 17,86% dos olhos do grupo estudo foram detectadas pressões intra-oculares ≥ 21 mmHg nesse período, sendo todos medicados com colírios hipotensores, disponíveis no ambulatório de oftalmologia do HC-FMUSP. Nenhum olho do grupo controle apresentou aumento significativo da pressão intra-ocular. Todos os pacientes tiveram os colírios suspensos no primeiro mês do seguimento, devido redução dos níveis pressóricos. A representação do comportamento dessa variável está demonstrada no Gráfico 7 e a descrição quantitativa, no Anexo H, Tabela 8 para todas as avaliações.

Gráfico 7 – Comparação das medidas de pressão intra-ocular de portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral e simétrica, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2005

Não foi observada catarata com indicação cirúrgica em ambos os grupos, durante todo período de seguimento. Adicionalmente, nenhum dos olhos evoluiu com endoftalmite ou pseudo-endoftalmite.

5 Discussão

Neste estudo, foram mostrados os efeitos da injeção de triancinolona intravítrea associada à panfotocoagulação retiniana para tratamento da RD proliferativa. Avaliou-se acuidade visual, resolução do EMCS e taxa de sangramento, bem como eventuais complicações do procedimento. Para compor os grupos de estudo (panfotocoagulação e triancinolona) e de controle (panfotocoagulação), optou-se por selecionar pacientes com RD proliferativa bilateral e simétrica, no intuito de se obter menor interferência de fatores sistêmicos nos resultados.

Os indivíduos apresentaram níveis de $Hb_{A1c} > 8,6 \%$ para todas avaliações, valores compatíveis com progressão da RD¹⁴³, no entanto, houve melhora da Hb_{A1c} pós-tratamento em relação às medidas pré, o que pode ser atribuído à melhor adesão terapêutica clínica, devido ao acometimento sintomático de órgão alvo. Adicionalmente, fatores agravantes da RD, como hipertensão arterial sistêmica, insuficiência renal e uso de insulina, tiveram presença marcante na caracterização clínica dos pacientes. Além disso, constatou-se retardo na avaliação de fundo de olho em relação ao tempo de diagnóstico de DM tipo 2, conforme publicações prévias⁴⁸⁻⁵⁰. Portanto, observou-se no perfil dessa amostra, não apenas as complicações micro e macrovasculares do DM, mas também a falta de controle

metabólico, em fases avançadas da doença, e a dificuldade de assistência médica especializada.

Ambos os grupos foram tratados de forma similar, não havendo diferença significativa na quantidade de disparos do laser da panfotocoagulação e no tempo de tratamento. Quanto à presença de EMCS, também se optou por tratar ambos os grupos com fotocoagulação focal na região macular no primeiro episódio da panfotocoagulação. Por outro lado, o ETDRS recomenda fotocoagulação na região macular para o EMCS duas a três semanas antes da panfotocoagulação, devido ao menor risco de perda visual quando o EMCS é tratado primeiro⁷¹. No entanto, muitas vezes, não é possível retardar a panfotocoagulação na RD proliferativa, pois a doença pode evoluir com complicações e conseqüências limitantes na função visual, como hemorragia vítrea, descolamento tracional de retina ou glaucoma neovascular.

Apesar da RD se manifestar de forma simétrica num mesmo indivíduo, realizou-se a injeção intravítrea de forma aleatória no grupo estudo. A injeção intra-ocular foi realizada no último episódio do laser, no intuito de uniformizar os grupos quanto às intervenções. A escolha da triancinolona como a medicação intra-ocular foi devido às propriedades antiinflamatória e antiangiogênica, demonstradas previamente em estudos experimentais e clínicos^{112,115,117}. Adicionalmente, a triancinolona pode modular os efeitos ocasionados pela panfotocoagulação no tratamento da RD proliferativa, restabelecendo a barreira hematorretiniana¹⁰⁶.

Em relação às alterações na acuidade visual, utilizou-se a tabela do ETDRS para detectar pequenas variações com melhor poder de análise. Falkenstein et al. demonstraram pobre concordância entre tabela de Snellen e ETDRS, sugerindo que dados obtidos em ensaios clínicos, por meio da tabela do ETDRS, devem ser avaliados criteriosamente quando convertidos para Snellen, evitando erros de interpretação na prática clínica¹⁴⁴.

Quanto às medidas de espessura e volume macular por meio do OCT, os exames foram executados no mesmo período do dia, por apenas um pesquisador, e os resultados obtidos automaticamente pelo aparelho, selecionando as imagens com boa delimitação dos limites interno e externos da retina. Browning et al evidenciaram que as medidas de espessura central e de volume macular no Stratus OCT possuem baixa variabilidade intra-observador ao longo do tempo. Assim, as medidas quantitativas longitudinais do OCT, pelo mesmo operador, podem ser consideradas para refletir a história natural ou intervenção terapêutica efetuada¹⁴⁵.

Estudo recente mostrou que medidas de volume macular, em indivíduos com EMCS, possuem boa reprodutibilidade e podem ser aplicadas em ensaios clínicos, utilizando apenas leitura automática do aparelho. Esse mesmo trabalho evidenciou que medidas de espessura macular têm menor variabilidade quando avaliadas por meio do mapa de análise, ao invés das fornecidas no ponto central, pois a medida de espessura no ponto central é uma média de seis valores de intersecção dos *scans*, enquanto a medida fornecida no centro do mapa é uma média de 512 valores. Com isso, alguma diferença na centralização do exame resultaria

em menor erro nos valores do mapa. A informação é importante para análise de medidas de espessura macular em exames realizados de forma prospectiva¹⁴⁶.

Por outro lado, Costa et al.¹³² encontraram diferenças significantes entre as medidas de espessura retiniana utilizando técnicas de delineação automática e manual dos limites internos e externos da superfície retiniana. A não concordância entre as técnicas foi atribuída à dificuldade do Stratus OCT em delimitar, pelo método automatizado, a primeira camada de alta refletividade posterior (correspondendo ao segmento interno dos fotorreceptores) como limite externo da retina, excluindo, assim, o segmento externo dos fotorreceptores do cálculo da espessura macular. Isso sugere que as medidas avaliadas, mesmo com baixa variabilidade e boa reprodutibilidade, podem estar subestimadas.

Na presente pesquisa, o grupo estudo obteve melhora na acuidade visual em todos os períodos de avaliação, comparado ao grupo controle. Esta melhora foi acompanhada por redução das medidas de espessura e de volume macular no grupo estudo, ao longo do seguimento. Outros autores observaram essas correlações, funcional e estrutural, em olhos com RD e EMCS, tratados com triancinolona¹⁴⁷. Contudo, Larsson et al.¹⁴⁸ correlacionaram melhora na acuidade visual e redução nas medidas de espessura foveal em portadores de EMCS refratários à fotocoagulação a laser, tratados com triancinolona intravítrea. Seguiram 24 olhos por três meses e concluíram que o medicamento é eficaz em reduzir as medidas de espessura e melhorar a acuidade visual, mas não houve correlação entre as

variáveis. No entanto, a não correlação significativa desses casos pode ser decorrente do dano estrutural prévio da retina, pois já foram tratados com laser e não houve melhora do EMCS. Neste estudo, a amostra foi composta por pacientes sem qualquer tratamento prévio da RD, o que pode ter influenciado numa melhora funcional mais rápida da retina, com a reestruturação anatômica pelo uso da triancinolona, diminuindo a possibilidade de lesão permanente das células retinianas.

A eficácia da panfotocoagulação retiniana, em suprimir neovascularização, está bem documentada na literatura, constituindo-se no principal tratamento da RD proliferativa¹⁴⁹. Contudo, a regressão neovascular pode ser lenta após o tratamento e Vander et al.¹⁵⁰ mostraram que, num terço desses olhos, os neovasos continuam em atividade, apesar da panfotocoagulação. Esses casos podem evoluir com hemorragia vítrea e influenciar na perda da acuidade visual. Outros autores mostraram que 4,5% desses pacientes necessitam de vitrectomia via pars plana, mesmo com laserterapia prévia¹⁵¹. Além disso, uma revisão sistemática sobre os efeitos adversos do laser na função visual verificou que o tratamento pode diminuir acuidade visual, ao influenciar no EMCS, desenvolver constrição de campo visual e alterar sensibilidade ao contraste, visão de cores e adaptação ao escuro; complicações essas que alteram a qualidade de vida do indivíduo¹⁵². Esses fatores justificam pesquisas de medicamentos como coadjuvantes da panfotocoagulação na RD, no intuito de não apenas evitar perda quantitativa da visão, mas também de melhorar qualidade visual após tratamento.

Shimura et al.¹⁵³ avaliaram os efeitos de 20 mg de triancinolona por via subtenoniana em controlar as alterações na acuidade visual e nas medidas de espessura macular de portadores de RD grave bilateral e simétrica, com acuidade $\geq 20/40$. Ambos os olhos foram submetidos à panfotocoagulação retiniana e apenas um olho tratado com a medicação. Após seguimento de dez pacientes, por seis meses, verificaram que os olhos tratados com triancinolona tiveram melhor prognóstico anatômico e funcional durante o período de avaliação. Por outro lado, outros autores demonstraram que a triancinolona subtenoniana não reduziu significativamente a quebra da barreira hematorretiniana, induzida pela fotocoagulação a laser, num experimento em coelhos¹⁰⁶. Neste estudo, além dos motivos apresentados anteriormente, optou-se pela medicação intravítrea devido à preferência dos pesquisadores e ao consenso publicado previamente, que mostrou a abordagem intra-ocular relativamente segura¹⁴⁰.

Choi et al.¹⁵⁴ randomizaram 20 pacientes (20 olhos) com RD proliferativa e EMCS em dois grupos para avaliar modalidades de tratamento. Ambos foram submetidos à panfotocoagulação retiniana, mas no grupo estudo foi aplicada injeção de triancinolona intravítrea e, no grupo controle, laser focal ou em grade na mácula para o EMCS. Os grupos não tiveram diferença estatística nas variáveis pré-tratamento e foram seguidos por três meses. Nesse período, houve melhora significativa na acuidade visual e na redução das medidas de espessura macular no grupo estudo em relação grupo controle. Maia Júnior et al.⁸⁸, com mesmo período de seguimento, mostraram variação acentuada nas medidas de espessura

macular e perda visual nos portadores de EMCS, tratados com panfotocoagulação retiniana e laser macular, sem associação com medicamentos intra-oculares.

Kardeli et al.¹⁵⁵ avaliaram 16 pacientes com RD proliferativa e EMCS em ambos olhos. Cada paciente foi tratado, inicialmente, com 4 mg de triancinolona no olho de pior acuidade visual (grupo estudo) e laser focal ou em grade na mácula, no olho contra-lateral (grupo controle). Após 1 mês, todos os olhos foram submetidos a panfotocoagulação retiniana e, no grupo estudo, adicionou-se a fotocoagulação macular. Os autores evidenciaram que o grupo controle teve piora progressiva da acuidade visual, enquanto o grupo estudo evoluiu com melhora em todo seguimento, evidenciando possível interferência da medicação intravítrea no tratamento convencional. Contudo, os resultados podem ter sido influenciados pela triancinolona antes do laser macular, não apenas por diminuir alterações na barreira hematorretiniana promovida pela panfotocoagulação, mas por melhor visibilização dos microaneurismas, com a diminuição de espessura retiniana.

Outros autores aventaram a possibilidade da triancinolona agir sinergicamente com a panfotocoagulação retiniana para controle do componente neovascular da RD proliferativa¹⁵⁶. Margolis et al.¹⁵⁷ avaliaram, retrospectivamente, sete olhos com RD proliferativa com características de alto risco e EMCS, tratados com panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea, no período de 6 meses. Não houve sangramento em nenhum dos olhos, sendo observada regressão dos neovasos em todos os casos, além de diminuir a espessura macular e melhora na acuidade visual. Resultados

similares foram encontrados por Zein et al.¹⁵⁸, que avaliaram olhos com características e abordagem terapêutica semelhantes, comparando com tratamento convencional, sem injeção de triancinolona, mostrando que a medicação pode melhorar o prognóstico desses doentes.

Bandello et al.¹⁵⁹ realizaram estudo com metodologia similar ao do presente trabalho. Os autores selecionaram nove pacientes com RD proliferativa bilateral sem tratamento prévio, para avaliar os efeitos da injeção de triancinolona intravítrea associada à panfotocoagulação retiniana. Na avaliação inicial, seis pacientes eram portadores de DM tipo 2 e três, tipo 1. Dos 18 olhos que formaram a amostra, 15 tiveram EMCS, sendo oito no grupo estudo (triancinolona) e sete no grupo controle (laser focal ou em grade). A injeção intravítrea foi aplicada duas semanas antes da panfotocoagulação retiniana no grupo estudo, o qual não foi submetido à fotocoagulação macular. As principais variáveis avaliadas foram: área de fluorescência dos neovasos na angiofluoresceinografia e medidas de espessura macular central; as secundárias: acuidade visual, pressão intra-ocular e presença de catarata. No grupo estudo, 15 dias após a injeção intravítrea de triancinolona, sem qualquer tratamento a laser, evidenciaram redução de 52% na área de fluorescência vítrea e 31% na medida de espessura macular central. Num seguimento de nove meses, o grupo estudo evoluiu com redução significativa na fluorescência vítrea e nas medidas de espessura macular central, além de melhorar acuidade visual, em relação ao grupo controle. No entanto, cinco pacientes completaram 12 meses de acompanhamento, e apenas a redução na fluorescência vítrea do grupo

estudo foi estatisticamente menor comparada ao controle. Quanto às complicações da injeção, nenhuma catarata relacionada ao procedimento foi documentada e quatro olhos evoluíram com aumento da pressão intra-ocular (> 21 mmHg), sendo controlada com colírios hipotensores nos primeiros três meses da pesquisa. Concluíram que a triancinolona na RD proliferativa pode contribuir na regressão de neovasos e na redução das medidas de espessura macular, sendo uma droga com poder antiangiogênico e modulador da permeabilidade vascular retiniana.

No presente estudo, a fluorescência vítrea não foi adotada para analisar regressão de neovasos, perdendo-se uma importante avaliação do efeito da triancinolona como droga antiangiogênica. Apesar da delimitação da área de fluorescência ser obtida de forma subjetiva e não ser conhecida a reprodutibilidade do exame, a angiofluoresceinografia deveria ser realizada em todos os pacientes para comparar as alterações vasculares de ambos os grupos. Contudo, de acordo com ETDRS, a angiofluoresceinografia não é necessária para classificar a RD bem como indicar tratamento, mas facilita na interpretação dos efeitos da terapêutica⁷¹. Com isso, apesar de alguns pacientes terem sido submetidos à angiofluoresceinografia, não foi possível analisar essa variável. Assim, o efeito antiangiogênico da triancinolona foi avaliado indiretamente por análise comparativa da taxa de sangramento (hemorragia vítrea ou pré-retiniana) entre os grupos, a qual evidenciou maior taxa de sangramento no grupo controle, sugerindo que a triancinolona associada à panfotocoagulação retiniana pode ter influenciado na diferença de comportamento entre os mesmos.

No estudo de Bandello et al.¹⁵⁹, a diferença de tratamento entre os grupos não foi apenas uso da triancinolona. Observou-se no grupo controle média de disparos superior à do grupo estudo, podendo ter ocasionado mais alterações na barreira hematorretiniana, o que resultaria num maior aumento das medidas de espessura macular. Por outro lado, a não realização do laser, na região macular, nos olhos com EMCS no grupo estudo, pode ter interferido na comparação entre os grupos após 12 meses do tratamento. Além disso, devido ao número reduzido de participantes, a variabilidade individual pode ter influenciado nos resultados.

No presente estudo, realizou-se tanto a panfotocoagulação retiniana quanto fotocoagulação focal na região macular de forma semelhante em todos pacientes, não havendo diferenças estatísticas dos números de disparos do laser entre os grupos. Por outro lado, algumas limitações foram observadas, como pequeno tamanho da amostra e critérios rigorosos de inclusão. No entanto, considerando as medidas de espessura macular e acuidade visual do estudo de Bandello et al.¹⁵⁹ para calcular o número amostral com poder do teste de 90% e nível de significância de 5%, eram necessários 17 e 21 pacientes, utilizando, respectivamente, a variabilidade das medidas de espessura macular e da acuidade visual¹⁶⁰. A amostra foi composta por 28 pacientes, tamanho maior do que a calculada com base no estudo prévio. Contudo, devido à hemorragia vítrea ou pré-retiniana ocorrida no grupo controle e à membrana epiretiniana no grupo estudo, esses pacientes não foram considerados, após diagnóstico dessas alterações, para análise da acuidade visual e das medidas do OCT. Assim, 21 pacientes (42

olhos) foram avaliados no 3º mês e 18 pacientes (36 olhos), no 6º mês, constituindo-se em maior casuística comparada ao da literatura¹⁵³⁻¹⁵⁹.

O critério de incluir indivíduos com RD bilateral e simétrica, sem qualquer tratamento prévio, assegurou que dois tipos diferentes de tratamento fossem comparados de maneira mais uniforme, eliminando alterações nas variáveis decorrentes das diferenças de controle sistêmico ou comorbidades, pois os olhos do mesmo paciente estavam igualmente expostos a esses fatores. Por outro lado, a alocação aleatória da injeção de triancinolona pode ter diminuído o efeito de alguma assimetria entre os grupos, pois, apesar de que todos os olhos tiveram a mesma classificação de RD proliferativa precoce, não foram padronizadas diferenças aceitáveis de medidas de espessura ou volume macular e tamanho de neovasos antes de iniciar o tratamento. A duração do seguimento, embora relativamente curta, foi designada devido a registros prévios de ação da triancinolona intravítrea nesse período¹⁰³.

Outra limitação foi o não mascaramento do estudo, o que poderia prevenir vieses no acompanhamento e no desfecho das avaliações. Contudo, às vezes, não é possível mascarar as intervenções em ensaios clínicos. Nessa pesquisa, o mesmo paciente pertenceu ao grupo estudo e controle, sendo fácil o reconhecimento em que olho foi aplicada a injeção intravítrea. Por outro lado, a dificuldade operacional, muitas vezes, inviabiliza o uso desse recurso metodológico, pois haveria necessidade de outros pesquisadores envolvidos no estudo.

Em relação às complicações do procedimento, o principal efeito adverso da triancinolona intravítrea é o aumento da pressão intra-ocular, reportada na literatura com grande variabilidade, acometendo de 20 a 60% dos casos¹⁶¹⁻¹⁶⁴. Na presente pesquisa, observou-se no grupo estudo, aumento significativo da pressão intra-ocular na primeira semana em relação ao controle, atingindo 17,8% dos olhos tratados com triancinolona intravítrea. Nas demais avaliações, não foram observadas alterações significativas da pressão intra-ocular. Essa baixa incidência de aumento pressórico se deve, provavelmente, ao número pequeno da amostra e ao rápido tratamento com colírios hipotensores naqueles olhos acometidos, além disso, os indivíduos que compuseram a amostra tinham, em média, mais de 60 anos de idade, e não eram portadores de glaucoma, fatores recentemente publicados como preditivos para aumento da pressão intra-ocular nos olhos tratados com triancinolona intravítrea^{118,119}.

Quanto à catarata, os fatores limitantes, que não permitiram melhor avaliação dessa variável, foram tempo de seguimento relativamente curto e falta de classificação padronizada do cristalino pré e pós-tratamento. Contudo, não houve indicação de facectomia em ambos os grupos no período de estudo, ao contrário do observado por Gillies et al.⁹⁹ que, em dois anos de seguimento, realizaram facectomia em mais da metade dos olhos tratados com triancinolona intravítrea.

Ademais, nenhum caso de endoftalmite ou pseudo-endoftalmite foi diagnosticado. Este achado é compatível com dados na literatura, devido à raridade dessas complicações secundária a injeção intravítrea¹⁶⁵. Não

obstante, todos os procedimentos foram realizados cuidadosamente, seguindo diretrizes recomendadas¹⁴⁰.

Portanto, ponderando todos esses fatores, demonstrou-se que a injeção de triancinolona intravítrea melhorou o prognóstico visual de indivíduos com RD proliferativa submetidos à panfotocoagulação. Uma maior reestruturação anatômica acompanhou esta melhora funcional, sendo observada diminuição das medidas de espessura e volume macular, por meio da tomografia de coerência óptica. Adicionalmente, a triancinolona intravítrea pode ter diminuído o risco de aparecimento de hemorragia intra-ocular após tratamento. Além disso, não foram demonstradas complicações irreversíveis referentes ao uso do medicamento, inferindo-se relativa segurança do procedimento.

Nos últimos anos, tem-se observado crescimento significativo de medicações intra-oculares, usadas nas doenças retinianas. Idealmente, as recomendações dessas drogas devem ser baseadas no maior nível de evidência científica possível, preferencialmente através da revisão sistemática de estudos randomizados, que demonstrem resultados relevantes com importante efeito benéfico da intervenção. Atualmente, tais decisões têm-se baseado em princípios fisiopatogênicos, raciocínio lógico, observação, intuição, sem mencionar nas pressões exercidas pela mídia e indústria farmacêutica. Em muitas situações, faltam evidências mais fortes para embasar o procedimento terapêutico na prática clínica diária.

As medicações intra-oculares para RD proliferativa estão sendo bastante pesquisadas. O Diabetic Retinopathy Clinical Research Network,

formado por mais de 150 centros de referência em retina nos EUA, vem recrutando pacientes para participar de um ensaio clínico randomizado, registrado no ClinicalTrials.gov sob número de identificação NCT00445003*, com objetivo de avaliar os efeitos do lucentis (ranibizumab) e da triancinolona como coadjuvantes da panfotocoagulação na RD proliferativa. Esse ensaio clínico multicêntrico mostra a importância do tema abordado no presente estudo e, em futuro próximo, os indivíduos com RD proliferativa poderão se beneficiar de drogas intravítreas, associadas ao tratamento de fotocoagulação retiniana com maior nível de evidência científica. No entanto, estudos menores, como o presente trabalho, já mostram indícios de melhora funcional e anatômica com uso desses medicamentos.

* <http://www.clinicaltrials.gov/>

6 Conclusões

Quanto ao efeito da triancinolona intravítrea associada à panfotocoagulação retiniana na RD proliferativa:

- observou-se melhora significativa na acuidade visual do grupo estudo em relação ao grupo controle no período estudado,
- a reestruturação anatômica macular por meio da análise na tomografia de coerência óptica no grupo de estudo foi significativamente melhor do que no grupo controle. As medidas de espessura e de volume macular foram menores no grupo estudo em todas avaliações após tratamento.
- houve redução significativa na taxa de sangramento do grupo estudo em relação ao grupo controle

Quanto aos efeitos adversos da injeção intravítrea triancinolona:

- houve aumento significativo da pressão intra-ocular no grupo estudo na primeira semana do tratamento em relação ao controle, sendo que todos os olhos foram controlados por meio de colírios hipotensores até o primeiro mês de seguimento,
- não se observou catarata com indicação cirúrgica em ambos os grupos durante o período do estudo
- nenhum caso de endoftalmite ou pseudo-endoftalmite foi diagnosticado em ambos os grupos durante o período do estudo.

7 Anexos

ANEXO A **APROVAÇÃO**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 22.06.05, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 310/05, intitulado: "Alteração estrutural e funcional da mácula nos pacientes com retinopatia diabética submetidos a panfotocoagulação com laser" apresentado pelo Departamento de **OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: Prof. Dr. Walter Yukihiro Takahashi
Pesquisador (a) Executante: Dr. Otacílio de Oliveira Maia Júnior

CAPPesq, 22 de Junho de 2005.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403-010 - São Paulo - SP
Fone: (011) 3063.3435 - Fax: (011) 3063.3435 - e-mail: comissaoetica@hcfmusp.usp.br / comissaoetica@fmusp.usp.br

ANEXO B

Tabela 2 - Descrição quantitativa da hemoglobina glicosilada de portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral e simétrica, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2005

Momento	N	Média	dp	Mínimo	Máximo	Mediana	p*
Pré	28	9,70	1,30	6,40	12,10	9,80	
3 meses	28	9,32	1,32	6,20	12,10	9,40	0,004
6 meses	28	8,99	1,27	6,80	14,20	8,85	< 0,001

(*) nível descritivo de probabilidade da ANOVA com medidas repetidas

ANEXO C

Tabela 3 - Descrição quantitativa do número de disparos do laser em portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral e simétrica, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2005

Episódio	Grupo	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	Mediana	p*
1	Estudo	28	602,96	71,53	478	745	602,00	0,788
	Controle	28	604,21	62,00	485	723	611,00	
2	Estudo	28	598,18	48,03	432	689	603,00	0,785
	Controle	28	599,54	48,38	459	679	604,50	
3	Estudo	28	601,86	42,87	489	684	601,50	0,326
	Controle	28	606,00	41,08	503	678	603,00	

(*) nível descritivo de probabilidade do teste t de Student pareado

ANEXO D

Tabela 4 - Descrição quantitativa do número de disparos de laser da fotocoagulação na mácula em portadores de retinopatia diabética proliferativa simétrica e edema macular, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2005

Grupo	N	Média	dp	Mínimo	Máximo	Mediana	p*
Estudo	22	35,59	14,01	16	64	34,00	0,847
Controle	23	34,78	13,98	12	58	32,00	

(*) nível descritivo de probabilidade do teste t de Student

ANEXO E

Tabela 5 - Descrição quantitativa da acuidade visual de portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral e simétrica, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2005

Momento	Grupo	n	Média	Dp	Mínimo	Máximo	Mediana	p*
Pré	Estudo	28	0,37	0,21	0,02	0,76	0,37	0,040
	Controle	28	0,32	0,19	0,04	0,80	0,32	
1 semana	Estudo	28	0,33	0,19	0,02	0,72	0,31	0,312
	Controle	28	0,34	0,20	0,04	0,82	0,34	
1 mês	Estudo	28	0,20	0,13	0,02	0,56	0,17	< 0,001
	Controle	28	0,37	0,19	0,02	0,78	0,37	
3 meses	Estudo	21	0,17	0,08	0,06	0,44	0,16	< 0,001
	Controle	21	0,34	0,15	0,04	0,68	0,32	
6 meses	Estudo	18	0,15	0,08	0,06	0,40	0,14	< 0,001
	Controle	18	0,31	0,14	0,14	0,70	0,29	

(*) nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Wilcoxon

ANEXO F

Tabela 6 - Descrição quantitativa das medidas de espessura macular de portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral e simétrica, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2005

Momento	Grupo	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	Mediana	p*
Pré	Estudo	28	326,00	101,15	165,00	598,00	322,50	0,158
	Controle	28	304,25	90,08	164,00	560,00	312,00	
1 semana	Estudo	28	290,79	64,99	170,00	413,00	289,50	0,006
	Controle	28	312,79	78,82	189,00	534,00	312,50	
1 mês	Estudo	28	242,18	35,08	164,00	318,00	242,50	< 0,001
	Controle	28	327,89	83,73	201,00	553,00	315,00	
3 meses	Estudo	21	233,62	31,45	165,00	312,00	234,00	< 0,001
	Controle	21	306,62	60,27	201,00	504,00	304,00	
6 meses	Estudo	18	239,50	27,23	195,00	310,00	234,00	< 0,001
	Controle	18	291,99	59,22	222,00	498,00	289,50	

(*) nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Wilcoxon

ANEXO G

Tabela 7 - Descrição quantitativa das medidas de volume de portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral e simétrica, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2005

Momento	Grupo	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	Mediana	p*
Pré	Estudo	28	8,12	1,75	6,04	13,67	8,06	0,900
	Controle	28	8,04	1,56	6,07	13,15	7,99	
1 semana	Estudo	28	7,83	1,44	6,12	11,96	7,75	0,003
	Controle	28	8,15	1,41	6,36	12,54	8,02	
1 mês	Estudo	28	7,31	0,96	6,01	9,41	7,14	< 0,001
	Controle	28	8,07	1,18	6,45	12,38	7,85	
3 meses	Estudo	21	7,19	0,66	6,05	8,14	7,23	< 0,001
	Controle	21	7,79	0,79	6,54	9,23	7,89	
6 meses	Estudo	18	7,23	0,53	6,34	7,96	7,18	< 0,001
	Controle	18	7,72	0,68	6,45	8,94	7,78	

(*) nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Wilcoxon

ANEXO H

Tabela 8 - Descrição quantitativa das medidas de pressão intra-ocular de portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral e simétrica, submetidos à panfotocoagulação retiniana e triancinolona intravítrea em um olho (grupo estudo) e panfotocoagulação retiniana no olho contralateral (grupo controle). HC-FMUSP – 2005

Momento	Grupo	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	Mediana	p*
Pré	Estudo	28	14,00	2,62	10	18	14,00	0,904
	Controle	28	13,96	2,70	10	19	14,00	
1 semana.	Estudo	28	16,32	4,08	12	26	15,00	0,006
	Controle	28	14,07	2,34	10	18	14,00	
1 mês	Estudo	28	14,93	2,69	10	20	15,50	0,064
	Controle	28	13,96	2,43	10	19	13,50	
3 meses	Estudo	28	14,11	2,36	10	18	14,00	0,628
	Controle	28	13,93	2,05	11	18	14,00	
6 meses	Estudo	28	14,21	2,47	10	18	14,00	0,360
	Controle	28	13,89	2,56	10	20	14,00	

(*) nível descritivo de probabilidade do teste t de Student pareado

8 Referências

1. Glasgow RE, Ruggiero L, Eakin EG, Dryfoos J, Chobanian L. Quality of life and associated characteristics in a large national sample of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 1997;20(4):562-7.
2. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2001;24(6):1069-78.
3. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2002. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2002;25 Suppl 1:S1-147.
4. World Health Organization. Diabetes: the cost of diabetes. Fact sheet nº 236. Revised September 2002 [online]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs236/en/>
5. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21(9):1414-31.
6. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care*. 1992;15(11):1509-16.

7. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL 3rd, Klein R; American Diabetes Association. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2003;26(1):226-9.
8. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, Haffner SM, Klein R, Moss SE, Taylor HR, Hamman RF; Eye Diseases Prevalence Research Group. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):552-63.
9. Khadem JJ, Buzney SM, Alich KS. Practice patterns in diabetic retinopathy: part 1: analysis of retinopathy follow-up. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(6):815-20.
10. 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;112(9):1217-28.
11. Brown JB, Pedula KL, Summers KH. Diabetic retinopathy: contemporary prevalence in a well-controlled population. *Diabetes Care*. 2003;26(9):2637-42.
12. Ozmen B, Boyvada S. The relationship between self-monitoring of blood glucose control and glycosylated haemoglobin in patients with type 2 diabetes with and without diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications*. 2003;17:128-34.
13. Klein R. Has the frequency of proliferative diabetic retinopathy declined in the US? *Diabetes Care*. 2003;26:2691-2.

14. 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;102:520-6.
15. 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;102:527-32.
16. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2540-53.
17. Bosco A, Lerario AC, Soriano D, Dos Santos RF, Massote P, Galvao D, Franco AC, Purisch S, Ferreira AR. Diabetic retinopathy. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49(2):217-27.
18. Hughes JM, Brink A, Witmer AN, Hanraads-de Riemer M, Klaassen I, Schlingemann RO. Vascular leucocyte adhesion molecules unaltered in the human retina in diabetes. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(4):566-72.
19. Moore TC, Moore JE, Kaji Y, Frizzell N, Usui T, Poulaki V, Campbell IL, Stitt AW, Gardiner TA, Archer DB, Adamis AP. The role of advanced glycation end products in retinal microvascular leukostasis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(10):4457-64.
20. McLeod DS, Lefer DJ, Merges C, Luttly GA. Enhanced expression of intracellular adhesion molecule-1 and P-selectin in the diabetic human retina and choroid. *Am J Pathol*. 1995;147(3):642-53.

21. Schroder S, Palinski W, Schmid-Schonbein GW. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. *Am J Pathol.* 1991;139(1):81-100.
22. Yuuki T, Kanda T, Kimura Y, Kotajima N, Tamura J, Kobayashi I, Kishi S. Inflammatory cytokines in vitreous fluid and serum of patients with diabetic vitreoretinopathy. *J Diabetes Complications.* 2001;15(5):257-9.
23. Joussen AM, Poulaki V, Le ML, Koizumi K, Esser C, Janicki H, Schraermeyer U, Kociok N, Fauser S, Kirchhof B, Kern TS, Adamis AP. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J.* 2004;18(12):1450-2.
24. Stanford MR. The pathogenesis of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(4):444-5.
25. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med.* 1994;331(22):1480-7.
26. Aiello LP, Cahill MT, Cavallerano JD. Growth factors and protein kinase C inhibitors as novel therapies for the medical management of diabetic retinopathy. *Eye.* 2004;18(2):117-25.
27. Garner A. Histopathology of diabetic retinopathy in man. *Eye.* 1993;7 (Pt 2):250-3.

-
28. Dawson DW, Volpert OV, Gillis P, Crawford SE, Xu H, Benedict W, Bouck NP. Pigment epithelium-derived factor: a potent inhibitor of angiogenesis. *Science*. 1999;285(5425):245-8.
 29. Boehm BO, Lang G, Volpert O, Jehle PM, Kurkhaus A, Rosinger S, Lang GK, Bouck N. Low content of the natural ocular anti-angiogenic agent pigment epithelium-derived factor (PEDF) in aqueous humor predicts progression of diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2003;46(3):394-400.
 30. 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;134(3):348-53.
 31. Clermont AC, Aiello LP, Mori F, Aiello LM, Bursell SE. Vascular endothelial growth factor and severity of nonproliferative diabetic retinopathy mediate retinal hemodynamics in vivo: a potential role for vascular endothelial growth factor in the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1997;124(4):433-46.
 32. Tso MO. Pathology of cystoid macular edema. *Ophthalmology*. 1982;89(8):902-15.
 33. Schroder S, Brab M, Schmid-Schonbein GW, Reim M, Schmid-Schonbein H. Microvascular network topology of the human retinal vessels. *Fortschr Ophthalmol*. 1990;87(1):52-8.

-
34. Heegaard S. Morphology of the vitreoretinal border region. *Acta Ophthalmol Scand Suppl.* 1997;222:1-31.
 35. Imesch PD, Bindley CD, Wallow IH. Clinicopathologic correlation of intraretinal microvascular abnormalities. *Retina.* 1997;17(4):321-9.
 36. Polak M, Newfield RS, Fioretto P, Czernichow P, Marchase R. Pathophysiology of diabetic complications. *Diabetologia.* 1997;40 Suppl 3:B65-7.
 37. Yanoff M, Fine BS, Brucker AJ, Eagle RC Jr. Pathology of human cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol.* 1984;28 Suppl:505-11.
 38. Fine BS, Brucker AJ. Macular edema and cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol.* 1981;92(4):466-81.
 39. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report nº 12. *Ophthalmology.* 1991;98:823-33.
 40. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. *Ophthalmology.* 1991;98(5 Suppl):741-56.
 41. Mizutani M, Kern TS, Lorenzi M. Accelerated death of retinal microvascular cells in human and experimental diabetic retinopathy. *J Clin Invest.* 1996;97(12):2883-90.

-
42. Alder VA, Su EN, Yu DY, Cringle SJ, Yu PK. Diabetic retinopathy: early functional changes. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1997;24(9-10):785-8.
 43. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796-806.
 44. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995;102(1):7-16.
 45. Moss SE, Klein R, Klein BE. Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology*. 1994;101(6):1061-70.
 46. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology*. 1998;105(6):998-1003.
 47. Maia Junior OO, Takahashi WY, Bonanomi MT, Marback RF, Kara-Jose N. Visual stability in diabetic retinopathy treated by panretinal laser photocoagulation. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(4):575-80.
 48. Nehemy MB. Retinopatia diabética. Revisão temática. *Arq Bras Oftalmol*. 1998;61:366-70.
 49. Sinclair SH, Delvecchio C. The internist's role in managing diabetic retinopathy: screening for early detection. *Cleve Clin J Med*. 2004;71(2):151-9.

-
50. Maia Junior OO, Marback RF, Bonanomi MT, Takahashi WY, Kara-Jose N. Delay in ophthalmologic examination of diabetic retinopathy patients. *Rev Assoc Med Bras.* 2007;53(1):39-43.
 51. 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;127(2):137-41.
 52. Ávila M. A Retina do Séc XXI. *Arq Bras Oftalmol.* 2003;66(5):720-30.
 53. Goldberg MF, Fine SL, editors. Symposium on the treatment of diabetic retinopathy. Publication no 1890 ed. Arlington,VA: US Department of Health, Education, and Welfare, 1968.
 54. Beetham WP, Aiello LM, Balodimos MC, Koncz L. Ruby-laser photocoagulation of early diabetic neovascular retinopathy: preliminary report of a long-term controlled study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1969;67:39-67.
 55. Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL 3rd, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 1998;21(1):143-56.
 56. Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJ. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação de controle glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002;46(1):16-26.
 57. American Diabetes Association. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24(suppl 1):S80-2.

-
58. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(2):237-43.
 59. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
 60. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
 61. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317(7160):703-13.
 62. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, Matthews DR. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001;44(2):156-63.
 63. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):412-9.

-
64. Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, Hoogwerf BJ, Miller D. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. Arch Ophthalmol. 1996;114(9):1079-84.
 65. Fong DS, Segal PP, Myers F, Ferris FL, Hubbard LD, Davis MD. Subretinal fibrosis in diabetic macular edema. ETDRS report 23. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Arch Ophthalmol. 1997;115(7):873-7.
 66. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Am J Ophthalmol. 1976;81(4):383-96.
 67. 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;88(7):583-600.
 68. Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Diabetic Retinopathy Study Report nº 14. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Int Ophthalmol Clin. 1987;27(4):239-53.
 69. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. ETDRS report nº 2. Ophthalmology 1987;94:761-774.

-
70. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy. ETDRS report nº 3. *Int Ophthalmol Clin* 1987;27:254-64.
 71. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):766-85.
 72. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: ETDRS Report nº 4: Photocoagulation for diabetic macular edema. *Int Ophthalmol Clin*. 1987;27:265-72.
 73. Aiello LP, Avery RL, Arrig PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331:1480-7.
 74. Avar C, Guyot-Argeton C, Assouline M, Marie-Lescure C, Pouliquen YJM. Full panretinal photocoagulation and early vitrectomy improve prognosis of floid diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1996;103:561-74.
 75. Henricsson M, Heijl A. The effect of panretinal photocoagulation on visual acuity, visual fields and on subjective visual impairment in preproliferative and early proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1994;72(5):570-5.

-
76. Mäntyjärvi M. Colour vision and dark adaptation in diabetic patients after photocoagulation. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1989;67(2):113-8.
 77. Pender PM, Benson WE, Compton H, Cox GB. The effects of panretinal photocoagulation on dark adaptation in diabetics with proliferative retinopathy. *Ophthalmology*. 1981;88(7):635-8.
 78. 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;69(4):240-6.
 79. Khosla PK, Rao V, Tewari HK, Kumar A. Contrast sensitivity in diabetic retinopathy after panretinal photocoagulation. *Ophthalmic Surg*. 1994;25(8):516-20.
 80. Maia Junior OO, Takahashi WY, Sampaio MW, Hokazono K, Misawa AK. Sensibilidade ao contraste na retinopatia diabética tratada por panfotocoagulação com laser de argônio. *Arq Bras Oftalmol*. 2007;70(5):763-66.
 81. Maia Junior OO, Takahashi WY, Helal Junior J. Triamcinolone-assisted 3D-Vitreotomy in Diabetic Vitreomacular Traction. *Arq Bras Oftalmol*. 2007 (em publicação).
 82. 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.

-
83. McDonald HR, Scharztz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina*. 1985;5:5-10.
 84. Ferris FL 3rd, Podgor MJ, Davis MD. Macular edema in Diabetic Retinopathy Study patients. *Diabetic Retinopathy Study Report Number 12*. *Ophthalmology*. 1987;94(7):754-60.
 85. Tsujikawa A, Kiryu J, Dong J, Yasukawa T, Suzuma I, Takagi H, Ogura Y. Quantitative analysis of diabetic macular edema after scatter laser photocoagulation with the scanning retinal thickness analyzer. *Retina*. 1999;19:59-64.
 86. 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;110:2386-94.
 87. Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, Tamai M. Visual dysfunction after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:8-15.
 88. Maia Junior OO, Takahashi WY, Nakashima Y. Espessura macular e acuidade visual na retinopatia diabética tratada por panfotocoagulação. *Arq Bras Oftalmol*. 2007 (em publicação).
 89. Er H, Doganay S, Turkoz Y, Cekmen M, Daglioglu MC, Gunduz A, Evereklioglu C, Isci N. The levels of cytokines and nitric oxide in rabbit vitreous humor after retinal laser photocoagulation. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2000;31(6):479-83.

-
90. Nonaka A, Kiryu J, Tsujikawa A, Yamashiro K, Nishijima K, Kamizuru H, Ieki Y, Miyamoto K, Nishiwaki H, Honda Y, Ogura Y. Inflammatory response after scatter laser photocoagulation in nonphotocoagulated retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(4):1204-9.
 91. Larsson LI, Nuija E. Increased permeability of the blood-aqueous barrier after panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(4):414-6.
 92. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9th Ed., New York: McGraw Hill; 1996.
 93. McCuen BW 2nd, Bessler M, Tano Y, Chandler D, Machemer R. The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol*. 1981;91(6):785-8.
 94. Yu SY, Damico FM, Viola F, D'Amico DJ, Young LH. Retinal toxicity of intravitreal triamcinolone acetonide: a morphological study. *Retina*. 2006;26(5):531-6.
 95. Gillies MC, Larsson J. The effect of intravitreal triamcinolone on foveal edema in exudative macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(1):134-6.
 96. Cekic O, Chang S, Tseng JJ, Barile GR, Weissman H, Del Priore LV, Schiff WM, Weiss M, Klancnik JM Jr. Intravitreal triamcinolone treatment for macular edema associated with central retinal vein occlusion and hemiretinal vein occlusion. *Retina*. 2005;25(7):846-50.

-
97. Bandello F, Pognuz DR, Pirracchio A, Polito A. Intravitreal triamcinolone acetonide for florid proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;242(12):1024-7.
 98. Bonini-Filho MA, Jorge R, Barbosa JC, Calucci D, Cardillo JA, Costa RA. Intravitreal injection versus sub-Tenon's infusion of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(10):3845-9.
 99. Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, Larsson J, Ali H, Zhu M. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2006;113(9):1533-8.
 100. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, Stark PC, Beaton S, Ishikawa H, Wollstein G, Fujimoto JG. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using StratusOCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:1716-24.
 101. Patelli F, Fasolino G, Radice P, Russo S, Zumbo G, DI Tizio FM, Frisone G, Marchi S. 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;25(7):840-5.
 102. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, Liu W, Peters GB 3rd, Miller M. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology*. 2003;110(4):681-6.

-
103. Jonas JB. Concentration of intravitreally injected triamcinolone acetonide in aqueous humour. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(9):1066.
 104. Schindler RH, Chandler D, Thresher R, Machemer R. The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol*. 1982;93(4):415-7.
 105. Penfold PL, Wen L, Madigan MC, Gillies MC, King NJ, Provis JM. Triamcinolone acetonide modulates permeability and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression of the ECV304 cell line: implications for macular degeneration. *Clin Exp Immunol*. 2000;121(3):458-65.
 106. Wilson CA, Berkowitz BA, Sato Y, Ando N, Handa JT, de Juan E Jr. Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol*. 1992;110(8):1155-9.
 107. Naveh N, Weissman C. Corticosteroid treatment of laser retinal damage affects prostaglandin E2 response. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31(1):9-13.
 108. Tamura H, Miyamoto K, Kiryu J, Miyahara S, Katsuta H, Hirose F, Musashi K, Yoshimura N. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(4):1440-4.
 109. Antonetti DA, Wolpert EB, DeMaio L, Harhaj NS, Scaduto RC Jr. Hydrocortisone decreases retinal endothelial cell water and solute flux coincident with increased content and decreased phosphorylation of occludin. *J Neurochem*. 2002;80(4):667-77.

-
110. Fischer S, Renz D, Schaper W, Karliczek GF. In vitro effects of dexamethasone on hypoxia-induced hyperpermeability and expression of vascular endothelial growth factor. *Eur J Pharmacol.* 2001;411(3):231-43
111. Mitre J. Ação da triancinolona na fotocoagulação da retina com laser de diodo [tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; 2003.
112. Edelman JL, Lutz D, Castro MR. Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood-retinal and blood-aqueous barrier breakdown. *Exp Eye Res.* 2005;80(2):249-58.
113. Antoszyk AN, Gottlieb JL, Machemer R, Hatchell DL. The effects of intravitreal triamcinolone acetonide on experimental pre-retinal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1993;231(1):34-40.
114. Danis RP, Bingaman DP, Yang Y, Ladd B. Inhibition of preretinal and optic nerve head neovascularization in pigs by intravitreal triamcinolone acetonide. *Ophthalmology.* 1996;103(12):2099-104.
115. Jonas JB, Hayler JK, Sofker A, Panda-Jonas S. Regression of neovascular iris vessels by intravitreal injection of crystalline cortisone. *J Glaucoma.* 2001;10(4):284-7.
116. Jonas JB, Söfker A. Intravitreal triamcinolone acetonide for cataract surgery with Iris neovascularization. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28(11):2040-1.

-
117. Karacorlu M, Ozdemir H, Karacorlu S, Alacali N. Regression of optic nerve head neovascularization in proliferative diabetic retinopathy after intravitreal triamcinolone. Regression of diabetic optic disc neovascularization after intravitreal triamcinolone. *Int Ophthalmol*. 2004;25(2):113-6.
 118. Baath J, Ells AL, Crichton A, Kherani A, Williams RG. Safety profile of intravitreal triamcinolone acetonide. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2007;23(3):304-10.
 119. Shukla D, Vidhya N, Prasad NM, Mahalakshmi R, Kolluru C, Krishnadas R. Evaluation of patient age as a risk factor for intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(3):453-4.
 120. Ozkiris A, Erkilic K. Complications of intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Can J Ophthalmol*. 2005;40(1):63-8.
 121. Magalhães E, Nehemy P, Santos DV, Fujji G, Nehemy MB. Clinical characteristics and incidence of infectious and non-infectious endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Arq Bras Oftalmol*. 2006;69(6):791-4.
 122. Moshfeghi AA, Scott IU, Flynn HW Jr, Puliafito CA. Pseudohypopyon after intravitreal triamcinolone acetonide injection for cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(3):489-92.
 123. Smithen LM, Ober MD, Maranan L, Spaide RF. Intravitreal triamcinolone acetonide and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(5):740-3.

-
124. Park HY, Yi K, Kim HK. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Korean J Ophthalmol.* 2005;19(2):122-7.
 125. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:325-32.
 126. Toth CA, Narayan DG, Boppart SA, Hee MR, Fujimoto JG, Birngruber R, Cain CP, DiCarlo CD, Roach WP. A comparison of retinal morphology viewed by optical coherence tomography and by light microscopy. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:1425-8.
 127. Inc. CZM. Stratus OCT model 3000 User Manual. Dublin, 2003.
 128. Miller NR, Newman NJ, Hoyt WF, Walsh FB. Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology, 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
 129. Huang Y, Cideciyan AV, Papastergiou GI, Banin E, Semple-Rowland SL, Milam AH, Jacobson SG. Relation of optical coherence tomography to microanatomy in normal and rd chickens. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:2405-16.
 130. Chen TC, Cense B, Miller JW, Rubin PA, Deschler DG, Gragoudas ES, de Boer JF. Histologic correlation of in vivo optical coherence tomography images of the human retina. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:1165-8.

-
131. Ghazi NG, Dibernardo C, Ying HS, Mori K, Gehlbach PL. Optical coherence tomography of enucleated human eye specimens with histological correlation: origin of the outer "red line". *Am J Ophthalmol*. 2006;141:719-26.
 132. Costa RA, Calucci D, Skaf M, Cardillo JA, Castro JC, Melo LA Jr, Martins MC, Kaiser PK. Optical coherence tomography 3: Automatic delineation of the outer neural retinal boundary and its influence on retinal thickness measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(7):2399-406.
 133. Polito A, Del Borrello M, Isola M, Zemella N, Bandello F. Repeatability and reproducibility of fast macular thickness mapping with stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(10):1330-7.
 134. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, Stark PC, Beaton S, Ishikawa H, Wollstein G, Fujimoto JG. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using StratusOCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:1716-24.
 135. Campbell RJ, Coupland SG, Buhrmann RR, Kertes PJ. Optimal optical coherence tomography-based measures in the diagnosis of clinically significant macular edema: retinal volume vs foveal thickness. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(5):619-23.
 136. Goebel W, Kretzchmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography (OCT). *Retina*. 2002;22(6):759-67.

-
137. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Danis RP, Glassman AR, Aiello LP, Antoszyk AN, Beck RW, Browning DJ, Ciardella AP, Kinyoun JL, Murtha TJ, Topping TM, Shami M, Sharuk GS, Wells JA 3rd. Diurnal variation in retinal thickening measurement by optical coherence tomography in center-involved diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(12):1701-7.
138. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.
139. Abdulkader RC, Zanetta DM, Oliveira GM, Burdmann EA. Risk factors for hospital death of patients with end-stage renal disease without previous diagnosis of severe chronic renal failure arriving in an emergency situation at the hospital. *Ren Fail*. 2003;25(4):631-8.
140. Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, Cunningham ET Jr, D'Amico DJ, Flynn HW Jr, Grillone LR, Hutcherson S, Liebmann JM, O'Brien TP, Scott IU, Spaide RF, Ta C, Trese MT. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina*. 2004;24(5 Suppl):S3-19.
141. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics* - Boston, PWS Publishers, Second edition, 1986, 584pp.

-
142. Timm NH. Multivariate Analysis with Applications in Educations and Psychology - Monterrey, CA Brooks/Cole, 1975. – 687pp.
143. Sato Y, Lee Z, Hayashi Y. Subclassification of preproliferative diabetic retinopathy and glycemic control: relationship between mean hemoglobin A1C value and development of proliferative diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2001;45(5):523-7.
144. Falkenstein IA, Cochran DE, Azen SP, Dustin L, Tammewar AM, Kozak I, Freeman WR. Comparison of Visual Acuity in Macular Degeneration Patients Measured with Snellen and Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Charts. *Ophthalmology*. In press 2007.
145. Browning DJ, Fraser CM. Intraobserver variability in optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(3):477-9.
146. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Krzystolik MG, Strauber SF, Aiello LP, Beck RW, Berger BB, Bressler NM, Browning DJ, Chambers RB, Danis RP, Davis MD, Glassman AR, Gonzalez VH, Greenberg PB, Gross JG, Kim JE, Kollman C. Reproducibility of macular thickness and volume using Zeiss optical coherence tomography in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114(8):1520-5.
147. Cardillo JA, Melo LA Jr, Costa RA, Skaf M, Belfort R Jr, Souza-Filho AA, Farah ME, Kuppermann BD. Comparison of intravitreal versus posterior sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2005;112(9):1557-63.

-
148. Larsson J, Zhu M, Sutter F, Gillies MC. Relation between reduction of foveal thickness and visual acuity in diabetic macular edema treated with intravitreal triamcinolone. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(5):802-6.
 149. Randomized comparison of krypton versus argon scatter photocoagulation for diabetic disc neovascularization. The Krypton Argon Regression Neovascularization Study report number 1. *Ophthalmology.* 1993;100(11):1655-64.
 150. 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;98(10):1575-9.
 151. Flynn HW Jr, Chew EY, Simons BD, Barton FB, Remaley NA, Ferris FL 3rd. Pars plana vitrectomy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. ETDRS report number 17. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1992;99(9):1351-7.
 152. Fong DS, Girach A, Boney A. Visual side effects of successful scatter laser photocoagulation surgery for proliferative diabetic retinopathy: a literature review. *Retina.* 2007;27(7):816-24.
 153. Shimura M, Yasuda K, Shiono T. Posterior sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide prevents panretinal photocoagulation-induced visual dysfunction in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Ophthalmology.* 2006;113(3):381-7.

-
154. Choi KS, Chung JK, Lim SH. Laser photocoagulation combined with intravitreal triamcinolone acetonide injection in proliferative diabetic retinopathy with macular edema. *Korean J Ophthalmol.* 2007;21(1):11-7.
 155. Kaderli B, Avci R, Gelisken O, Yucel AA. Intravitreal triamcinolone as an adjunct in the treatment of concomitant proliferative diabetic retinopathy and diffuse diabetic macular oedema. Combined IVTA and laser treatment for PDR with CSMO. *Int Ophthalmol.* 2005;26(6):207-14.
 156. Zacks DN, Johnson MW. Combined intravitreal injection of triamcinolone acetonide and panretinal photocoagulation for concomitant diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy. *Retina.* 2005;25(2):135-40.
 157. Margolis R, Singh RP, Bhatnagar P, Kaiser PK. Intravitreal triamcinolone as adjunctive treatment to laser panretinal photocoagulation for concomitant proliferative diabetic retinopathy and clinically significant macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand.* In press 2007.
 158. Zein WM, Nouredin BN, Jurdi FA, Schakal A, Bashshur ZF. Panretinal photocoagulation and intravitreal triamcinolone acetonide for the management of proliferative diabetic retinopathy with macular edema. *Retina.* 2006;26(2):137-42.

-
159. 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;124(5):643-50.
 160. Snedecor GW, Cochran WG. *Statistical Methods – The comparison of two samples*. USA: The Iowa State University Press; 1967.
 161. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E, Bauman C. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2002;109(5):920-7.
 162. Massin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann JF, Benosman R, Caulin C, Gaudric A. Intravitreal triamcinolone acetate for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology*. 2004;111(2):218-24.
 163. Smithen LM, Ober MD, Maranan L, Spaide RF. Intravitreal triamcinolone acetate and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(5):740-3.
 164. Wingate RJ, Beaumont PE. Intravitreal triamcinolone and elevated intraocular pressure. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1999;27(6):431-2.
 165. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET Jr. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina*. 2004;24(5):676-98.